Campbell

Urología

Director Jefe

Patrick C. Walsh, MD

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

Directores

Alan B. Retik, MD

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

E. Darracott Vaughan (h.), MD

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

Alan J. Wein, MD

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

Subdirectores

Louis R. Kavoussi, MD

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

Andrew C. Novick, MD

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

Alan W. Partin, MD, PhD

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

Craig A. Peters, MD

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

Campbell

Urología

8ª EDICIÓN

TOMO 2

EDITORIAL MEDICA
panamericana

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

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

Traducción de
EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
efectuada por los doctores Horacio Andreani, Fabián Benito, Silvia Cwi, Octavio Giovaniello, Diana Klajn, Ronaldo Mc Kenzie, Gustavo Mezzano, Karen Mikkelsen, Marta Papponetti, Ubaldo Patrone, Silvia Rondinone, Silvia Rosenthal, Jorgelina Taveira, Alejandro Trezezamsky, Karina Tzal, Marcelo Vaccarezza, Damián Vázquez

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

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

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

EDITORIAL MEDICA panamericana

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

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

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

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

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

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

ISBN 950-06-0441-8 - Tomo 2
950-06-5089-4 - Obra completa
84-7903-846-2 - Tomo 2
84-7903-849-7 - Obra completa

Campbell: Urología / Patrick C. Walsh...[et al.]. - 8ª ed. -
Buenos Aires: Médica Panamericana, 2004.
v. 2, 1034 p. ; 28×20 cm.

Traducción de: Diana Klajn, Ubaldo Patrone y Karina Tzal

ISBN 950-06-0441-8

1. Urología. I. Walsh, Patrick C.
CDD 616.6

IMPRESO EN LA ARGENTINA



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

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

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

COLABORADORES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

la obstrucción del tracto urinario; Las glándulas suprarrenales

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PREFACIO

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

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

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

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

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

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

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

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

PATRICK C. WALSH
Los directores

ÍNDICE

Tomo 1

I
ANATOMÍA 1

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

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

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

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

II
EXAMEN UROLÓGICO Y TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS 85

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

Anamnesis 87
Examen físico 97
Análisis de orina 103
Resumen 116

4
Instrumentación básica y cistoscopia 119
H. Ballentine Carter

Cateterismo uretral 119
Dilatación uretral 123
Uretrocistoscopia 125
Pielografía retrógrada 128

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Insuficiencia renal aguda 295
Insuficiencia renal crónica 311

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

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

10
Trasplante renal 377
John M. Barry

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

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

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

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

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

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

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

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

IV
ENFERMEDADES INFECCIOSAS E INFLAMATORIAS DEL TRACTO GENITOURINARIO 557

14
Infecciones urinarias 559
Anthony J. Schaeffer

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

15
Prostatitis y trastornos relacionados 655
J. Curtis Nickel

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

16
Cistitis intersticial y afecciones relacionadas 685
Philip M. Hanno

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tomo 2

V
FUNCIÓN Y DISFUNCIÓN DE LA MICCIÓN 899

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

28
Incontinencia posprostatectomía 1149
Victor W. Nitti

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VI
HIPERPLASIA BENIGNA DE LA PRÓSTATA 1349

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

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

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

Etiología 1417
Fisiopatología 1424
Epidemiología y evolución natural 1428

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

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

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

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

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

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

VII
FUNCIÓN Y DISFUNCIÓN REPRODUCTIVAS 1573

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

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

43
Infertilidad masculina 1615
Mark Sigman y Jonathan P. Jarow

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

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

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

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

VIII
FUNCIÓN Y DISFUNCIÓN SEXUAL 1737

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

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

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

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

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

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

48
Función y disfunción sexual femenina 1873
Ridwan Shabsigh

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

Tomo 3

IX
UROLOGÍA PEDIÁTRICA

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

Desarrollo del riñón
Desarrollo de la vejiga y el uréter
Desarrollo genital

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

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

51
Urología perinatal
Craig A. Peters

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

52
Evaluación del paciente urológico pediátrico
Douglas A. Canning

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

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

Anamnesis y examen físico
Datos de laboratorio
Hematuria
Proteinuria
Trastornos de los túbulos renales

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

Epidemiología de las infecciones urinarias pediátricas
Diagnóstico de la infección urinaria
Clasificación de la infección urinaria
Bacterias
Patogenia de la infección urinaria en los niños
Problemas asociados
Factores que modifican el riesgo de bacteriuria y daño renal por infección urinaria en los niños
Tratamiento de las infecciones urinarias pediátricas
Evaluación radiológica
Manejo de problemas específicos
Otras infecciones y síndromes genitourinarios
Función renal y cálculo del índice de filtración glomerular
Consideraciones sobre el tratamiento de los niños con infecciones urinarias

55
Anomalías del tracto urinario superior
Stuart B. Bauer

Anomalías del número
Anomalías del ascenso
Anomalías de la forma y fusión
Anomalías de la rotación
Anomalías de la vasculatura renal
Anomalías del sistema colector

56
Disgenesias renales y nefropatía quística
Kenneth I. Glassberg

Genética molecular del desarrollo renal
Agenesia renal
Displasia
Hipoplasia e hipodisplasia
Enfermedad quística
Poliquistosis renal autosómica recesiva ("del lactante")
Poliquistosis renal autosómica dominante ("del adulto")
Complejo nefronoptisis juvenil - enfermedad quística medular
Nefrosis congénita
Nefropatía glomeruloquística hipoplásica familiar (enfermedad microquística cortical)
Síndromes de malformación múltiple con quistes renales
Riñón displásico multiquístico
Quiste multilocular benigno (nefroma quístico)
Quistes simples
Riñón en esponja medular
Enfermedad glomeruloquística esporádica
Nefropatía quística adquirida
Divertículo calicinal (quiste pielogénico)
Quistes parapiélicos y de los senos renales
Conclusión

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

Evidencia
Etiología
Síntomas/presentación
Diagnóstico
Reparación quirúrgica
Resultado

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

Terminología
Embriología
Anomalías de la desembocadura
Anomalías de la estructura
Anomalías en el número
Anomalías de la posición

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

Perspectivas históricas
Datos demográficos
Etiología y patogenia
Clasificación del grado de reflujo
Diagnóstico y evaluación
El reflujo y el riñón
Anomalías y trastornos asociados
Embarazo y reflujo
Historia natural y tratamiento
Decisiones terapéuticas
Tratamiento médico
Tratamiento quirúrgico

Tratamiento endoscópico del reflujo
Tratamiento laparoscópico del reflujo
Megauréter

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

Fisiopatología
Persentación clínica y evolución natural
Manejo
Pronóstico

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

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

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

Antecedentes
Técnica de desmantelamiento con reparación primaria completa de la extrofia: consideraciones
Cuidados preoperatorios
Cuidados posoperatorios
Consideraciones quirúrgicas
Técnica quirúrgica de reparación primaria completa de la extrofia: extrofia de la vejiga
Reparación primaria completa de la extrofia: extrofia cloacal
Resultados
Complicaciones
Conclusiones

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

Válvulas uretrales posteriores
Obstrucción uretral anterior
Megauretra
Duplicación uretral
Pólipos de la uretra prostáticas

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

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

Introducción
Evaluación urodinámica
Disrafismos neuroespinales
Lesiones del sistema nervioso central

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

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

65
Hipospadias
Alan B. Retik y Joseph G. Borer

Introducción
Desarrollo
Etiología
Epidemiología
Hallazgos asociados
Consideraciones especiales: preoperatorios
Aspectos históricos de la reparación del hipospadias
Principios generales de la reparación del hipospadias
Consideraciones especiales: perioperatorio
Algoritmo intraoperatorio
Reparación primaria del hipospadias
Complicaciones
Reparación primaria del hipospadias
Seguimiento en el largo plazo
Tendencias actuales
Conceptos futuros
Conclusiones

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

Genitales normales y asociación con anormalidades de otros aparatos y sistemas
Anomalías de los genitales masculinos

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

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

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

68
Diferenciación sexual: normal y anormal
David A. Diamond

Diferenciación sexual normal
Diferenciación sexual anormal
Evaluación y manejo del recién nacido con genitales ambiguos

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

Embriología reproductiva y caudal femenina
Anomalías estructurales de los genitales internos femeninos
Clasificación de las anomalías del seno urogenital y de la cloaca
Conclusión

70
Oncología urológica pediátrica
Michael Ritchey

Neuroblastoma
Rabdomiosarcoma genitourinario
Tumor de Wilms
Otros tumores renales
Tumores testiculares

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

El tracto urinario "funcional"
Evaluación del paciente
Preparación del paciente
Terapia antirreflujo
Reconstrucción del cuello vesical
Cistoplastia de aumento
Derivación urinaria continente
Enemas anterógradas para la continencia
Desderivación urinaria
Resumen

72
Endourología y laparoscopia pediátricas
Steven G. Docimo y Craig A. Peters

Endourología pediátrica
Laparoscopia pediátrica
Resumen

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

Introducción
Ingeniería tisular: estrategias para la reconstitución de los tejidos
Biomateriales para la ingeniería tisular genitourinaria
Ingeniería tisular de las estructuras urológicas
Principios básicos de la ingeniería de las estructuras renales
Unidades renales funcionantes ex vivo
Otras aplicaciones de la ingeniería tisular genitourinaria
Conclusión

Tomo 4

X
ONCOLOGÍA

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

DNA
Expresión
Desregulación
Susceptibilidad hereditaria al cáncer
Ciclo celular
Reparación del DNA
Apoptosis
Telomerasa
Reguladores del crecimiento
Superficie celular
Moléculas de adhesión
Virus
Angiogénesis
Modelos de neoplasias en el ratón
Diagnóstico molecular en oncología
Desarrollo racional de fármacos
Terapia génica

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

Consideraciones históricas
Clasificación
Evaluación radiográfica de las masas renales
Tumores renales benignos
Carcinoma de células renales
Tratamiento del carcinoma de células renales localizado

Tratamiento del carcinoma de células renales localmente avanzado
Tratamiento del carcinoma de células renales metastásico
Otros tumores renales malignos

76
Tumores uroteliales del tracto urinario
Edward M. Messing

Cáncer de vejiga
Tumores uroteliales de la pelvis renal y del uréter

77
Manejo del cáncer de vejiga superficial
Stanley Bruce Malkowicz

Manejo endoscópico del cáncer de vejiga superficial
Terapia con láser
Terapia fotodinámica
Cistectomía en la enfermedad superficial
Terapias alternativas
Quimioterapia intravesical
Vigilancia de la enfermedad

78
Manejo del cáncer de vejiga invasivo y metastásico
Mark Schoenberg

Presentación clínica, diagnóstico y evaluación
Diagnóstico por imágenes axiales
Cistectomía radical por cáncer de vejiga invasivo
Adyuvantes del tratamiento quirúrgico estándar
Alternativas del tratamiento estándar
Manejo del cáncer de vejiga metastásico
Tratamiento de salvataje local y paliativa
Marcadores moleculares y cáncer de vejiga vesical invasivo y avanzado
Conclusiones

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

Enfoques quirúrgicos
Resección transuretral de tumores vesicales
Cistectomía radical en el hombre
Uretrectomía
Cistectomía radical en la mujer
Cistectomía simple
Cistectomía parcial

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

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

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

Tumores de células germinales
Estadificación clínica
Otras neoplasias del testículo
Tumores de los anexos testiculares

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

Manejo del tumor primario
Estadificación
Retroperitoneo y tumor de células germinales
Disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales
Opciones terapéuticas para el tumor de células germinales de estadio inicial
Cirugía del tumor de células germinales de estadio avanzado

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

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

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

Cirugía del cáncer de pene
Cáncer de la uretra masculina

Cirugía de la uretra masculina remanente después de la cistectomía
Cáncer de la uretra femenina

XI
CARCINOMA DE PRÓSTATA

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

Epidemiología
Mortalidad
Factores de riesgo
Etiología y genética molecular
Desarrollo futuro: Eras genómica y posgenómica

86
Anatomía patológica de la neoplasia prostática
Jonathan I. Epstein

Neoplasia intraepitelial prostática
Adenocarcinoma
Subtipos del adenocarcinoma prostático

87
Ecografía y biopsia de la próstata
Martha K. Terris

Historia
Instrumentación y técnica
Diagnóstico por imágenes de la próstata

88
Diagnóstico y estadificación del cáncer de próstata
H. Ballentine Carter

Detección del cáncer de próstata
Modalidades diagnósticas
Estadificación del cáncer de próstata

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

Fundamentos del tratamiento quirúrgico
Control del cáncer con prostatectomía radical
Seguridad del tratamiento: complicaciones tardías
Indicaciones y contraindicaciones: papel de los modelos pronósticos
Tratamiento adyuvante
Tratamiento en caso de aumento del antígeno prostático específico después de la prostatectomía radical
Prostatectomía radical de salvataje
Conclusiones

90
Prostatectomía retropúbica radical anatómica
Patrick C. Walsh

Anatomía quirúrgica
Técnica quirúrgica
Manejo posoperatorio
Complicaciones
Resumen

91
Prostatectomía perineal radical
Robert P. Gibbons

Selección de los pacientes
Preparación prehospitalaria
Preparación en el quirófano
Procedimiento
Consideraciones anatómicas
Manejo posoperatorio
Complicaciones
Resumen

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

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

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

Historia de la crioterapia
Criobiología
Equipamiento para la crioterapia
Selección de los pacientes
Técnicas actuales de crioterapia para el cáncer de próstata
Evolución después de la crioterapia
Complicaciones
Futuro de la crioterapia

94
Tratamiento hormonal del cáncer de próstata
Fritz H. Schröder

Dependencia e independencia endocrinas
Criterios de valoración
Beneficios potenciales y límites del tratamiento endocrino
Métodos de tratamiento endocrino y mecanismos de acción
Bloqueo androgénico en las células blanco
Bloqueo androgénico máximo
Formas alternativas de tratamiento
Momento oportuno para el tratamiento endocrino
Problemas no resueltos y desarrollos futuros

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

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

XII
LITIASIS URINARIA Y ENDOUROLOGÍA

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

Aspectos epidemiológicos
Fisicoquímica
Metabolismo de los minerales
Fisiopatología de la formación de cálculos
Presentación clínica
Evaluación médica
Principios del tratamiento médico
Otras localizaciones anatómicas
Urolitiasis pediátrica
Cálculos en las mujeres embarazadas

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

Instrumental
Obtención de un acceso ureteral
Procedimientos y técnicas diagnósticos y terapéuticos
Complicaciones del acceso ureteral y de la ureteroscopia
Resumen

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

Breve historia
Riesgos de radiación
Anatomía funcional del riñón para las técnicas percutáneas
Nefrostomía percutánea: acceso y formación del trayecto
Procedimientos percutáneos en el tracto superior

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

Reseña histórica
Cálculos renales
Factores de los cálculos
Cálculos ureterales
Cálculos vesicales
Cálculos en la derivación urinaria
Cálculos en la cistoplastia de ampliación
Cálculos urinarios durante el embarazo
Extracción de cálculos: técnicas quirúrgicas y tecnología
Manejo ureteroscópico de los cálculos ureterales
Manejo ureteroscópico de los cálculos infrarrenales
Cirugía de los cálculos a cielo abierto

XIII
CIRUGÍA UROLÓGICA

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

Principios básicos, técnicas y equipamiento de la cirugía laparoscópica
Consideraciones fisiológicas en el adulto
Resolución de problemas en cirugía laparoscópica
Principios básicos de la laparoscopia retroperitoneal y extraperitoneal
Antecedentes históricos
Anatomía aplicada
Colocación del paciente
Técnicas de acceso
Técnicas para desplegar el espacio preperitoneal
Colocación de los trocares
Fisiopatología
Limitaciones
Ventajas

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

Reseña histórica
Anatomía, histología y embriología
Fisiología suprarrenal
Síndrome de Cushing

Carcinoma suprarrenal
Oncocitoma suprarrenal
Quistes suprarrenales
Insuficiencia suprarrenal
Hiperaldosteronismo primario
Feocromocitoma
Cirugía de las glándulas suprarrenales
Suprarrenalectomía laparoscópica

102
Cirugía del riñón
Andrew C. Novick

Aspectos históricos
Anatomía quirúrgica
Preparación preoperatoria
Isquemia renal intraoperatoria
Abordajes quirúrgicos del riñón
Nefrectomía simple
Nefrectomía radical
Nefrectomía parcial por enfermedad maligna
Nefrectomía parcial por enfermedad benigna
Reconstrucción de la arteria renal
Indicaciones para el tratamiento
Consideraciones preoperatorias
Bypass aortorrenal
Técnicas de bypass alternativos
Cuidados posoperatorios
Resultados clínicos
Complicaciones
Operaciones renales diversas

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

Reseña histórica
Evaluación y preparación del paciente
Abordajes quirúrgicos
Nefrectomía simple
Nefrectomía transperitoneal laparoscópica del donante
Biopsia renal
Enfermedad quística renal
Nefropexia
Pielolitotomía
Diverticulectomía calicial
Laparoscopia para las neoplasias renales
Nefrectomía radical
Nefrectomía parcial
Técnicas laparoscópicas de ablación
Complicaciones de la cirugía renal
Laparoscópica
Conclusiones

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

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

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

Lesiones renales
Lesiones ureterales
Lesiones vesicales
Lesiones uretrales
Lesiones de los genitales externos

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

Anatomía quirúrgica
Selección del segmento de intestino
Preparación del intestino
Anastomosis intestinales
Anastomosis ureterointestinales
Deterioro renal
Función renal necesaria para la derivación intestinal urinaria
Derivación urinaria
Problemas metabólicos y neuromecánicos de la derivación intestinal urinaria
Aspectos neuromecánicos de los segmentos intestinales
Resumen

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

Selección de los pacientes
Preparación de los pacientes
Cistectomía
Cuidados posoperatorios y comentarios
Derivación urinaria continente
Variaciones en la técnica quirúrgica

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

Evolución de la derivación urinaria
Principios de la derivación urinaria continente
Selección del paciente
Mecanismo de continencia en los pacientes sometidos a derivación ortotópica
Preservación de la continencia

Recurrencia uretral y pelviana en los pacientes con cáncer de vejiga después de cistectomía
Radioterapia pelviana previa
Derivación ortotópica y la necesidad de prevenir el reflujo
Técnicas para construir sustitutos vesicales ortotópicos
Resultados de los sustitutos ortotópicos
Uso de técnicas mediante sutura mecánica reabsorbible en los sustitutos ortotópicos
Calidad de vida después de la derivación urinaria
Conclusión

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

Embriología
Fisiología
Anatomía
Diagnóstico
Anatomía patológica
Tratamiento
Conclusión

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

Principios de la cirugía reconstructiva
Procesos seleccionados
Traumatismo penetrante del pene
Estenosis uretral
Tratamiento de la estenosis uretral
Lesiones por arrancamiento de la uretra
Defectos por elongación vesicouretral
Fístulas complejas de la uretra posterior
Curvaturas del pene
Reconstrucción total del pene
Transexualismo mujer-hombre
Índice analítico

V
FUNCIÓN Y DISFUNCIÓN DE LA MICCIÓN

23
FISIOLOGÍA Y FARMACOLOGÍA DE LA VEJIGA Y LA URETRA

Michael B. Chancellor
y Naoki Yoshimura

Anatomía y biomecánica
Biomecánica de la vejiga
Mecánica del llenado
Acomodación de la vejiga
Mecánica de la micción
Biomecánica tisular y función vesical

La vejiga urinaria
Músculo liso
Estroma
Vasos sanguíneos
Urotelio

La uretra
Músculo uretral
Lámina propia y tejido parauretral

Control nervioso del tracto urinario inferior
Sistema nervioso periférico
Arco reflejo del control de la micción
Vías espinales y supraespinales que intervienen en el reflejo de la micción
Vías centrales que modulan el reflejo de la micción
Hipótesis del mecanismo de acción de la neuromodulación sacra
Alteraciones del desarrollo de los reflejos vesicales

Farmacología
Farmacología periférica
Farmacoterapia con capsaicina, resiniferatoxina, receptor vainilloide y fibras C
Acciones de los fármacos sobre el músculo liso de la vejiga
Vías espinales ascendentes y descendentes
Centro de la micción protuberancial y mecanismos supraespinales

Mecanismos de la inestabilidad vesical
Lesión de la médula espinal y vejiga neuropática
Obstrucción del tracto de salida vesical
Inflamación
Envejecimiento
Mecanismos neurogénicos en la inestabilidad vesical

Resumen

Investigación futura

La incontinencia urinaria y la inestabilidad de la vejiga se convirtieron en temas muy reñidos internacionalmente. En la actualidad se atribuye gran importancia a la cantidad enorme de pacientes con este problema, y su posible impacto económico es alarmante. Se calcula que en los Estados Unidos hay 17 millones de hombres y mujeres con problemas del control de la vejiga, muchos de los cuales sufren inestabilidad vesical. Se estima que en ese país se gastan unos 26 mil millones de dólares anuales para manejar la pérdida del control vesical (Organización Mundial de la Salud, 1999). Con el envejecimiento cada vez mayor de la población en todos los países desarrollados es de esperar que los problemas que acompañan al control de la vejiga sigan en aumento. En este capítulo se revisan la fisiología y la fisiopatología neuromuscular de la vejiga y la uretra, y se analizan las novedades farmacológicas que pueden ayudar a tratar mejor a nuestros pacientes con disfunción evacuatoria vesical. Para finalizar, especulamos sobre los métodos terapéuticos futuros que permitirán conseguir el control de la incontinencia urinaria, como la terapia génica.

El proceso miccional puede considerarse un circuito nervioso complejo en el cerebro y la médula espinal que coordina la actividad del músculo liso en la vejiga y la uretra (Torrens 1987; de Groat y col., 1993; Yoshimura y de Groat, 1997a). Estos circuitos actúan como interruptores "de encendido y apagado" para que el tracto urinario inferior actúe de dos maneras: almacenamiento y eliminación.

Las lesiones o las enfermedades del sistema nervioso en los adultos pueden interrumpir el control voluntario de la micción, y provocar la reaparición del reflejo miccio-

nal, la inestabilidad vesical y la incontinencia urinaria de urgencia (fig. 23-1) (Torrens, 1987; Wein, 1992; de Groat y col., 1993; Yoshimura y de Groat, 1997a). Debido a la complejidad del control nervioso central del tracto urinario inferior, la incontinencia de urgencia puede ser resultado de trastornos neurológicos variados. Además, es factible que se presente por anormalidades miogénicas intrínsecas del detrusor (Brading, 1997). Se hace un repaso de la morfología y la función de la pared del detrusor, incluidos los conocimientos nuevos sobre el urotelio.

La disfunción uretral también puede ser causa importante de incontinencia urinaria, tanto en las mujeres como en los hombres. Muchos profesionales de la salud no especializados en urología creen por error que la disfunción uretral solo puede ser causada por una genuina incontinencia urinaria de esfuerzo. Esto no es verdad. La disfunción uretral también puede provocar incontinencia de urgencia. El aumento de la resistencia uretral en la salida de la vejiga en los hombres con hiperplasia prostática benigna y en los jóvenes, así como en las mujeres con disinergia del esfínter del detrusor (es decir, por lesión de la médula espinal o esclerosis múltiple) generan alteraciones vesicales secundarias. El aumento de la resistencia uretral en la salida de la vejiga provoca la remodelación secundaria de ésta y la incontinencia de urgencia. Además, se cree que en los pacientes con incontinencia mixta, de esfuerzo y urgencia, el esfuerzo puede causar incontinencia de urgencia. La pérdida de orina hacia la uretra (incontinencia de esfuerzo) puede estimular los aferentes uretrales que inducen un reflejo evacuatorio involuntario (incontinencia de urgencia).

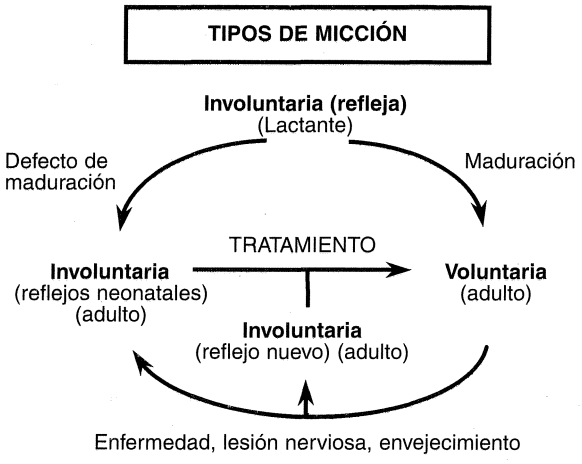


Fig. 23-1. "Círculo vital" de la vejiga por acción de la maduración, la patología y el envejecimiento. En los lactantes la evacuación es iniciada y coordinada por circuitos reflejos. Luego de la maduración de las vías nerviosas centrales la micción se controla en forma voluntaria por circuitos nerviosos localizados en los centros superiores del cerebro. Un defecto en la maduración neurológica permite la persistencia de la evacuación involuntaria en los adultos. El envejecimiento, las lesiones nerviosas o las enfermedades como la hiperplasia prostática benigna pueden interrumpir las vías nerviosas de la micción voluntaria central. Los procesos patológicos pueden provocar la formación de un circuito reflejo nuevo, lo que permite la reaparición de los mecanismos reflejos primitivos que estuvieron presentes en la infancia o que surgen como resultado de la remodelación sináptica. El objetivo terapéutico es revertir el proceso patológico y restablecer el control voluntario normal de la emisión de orina.

En este capítulo se revisan los estudios en seres humanos y animales que aportan un conocimiento sobre:

- **La organización de las vías nerviosas que controlan el tracto urinario inferior.**
- **Los neurotransmisores que intervienen en el almacenamiento y los reflejos evacuatorios.**
- **La función de la pared del detrusor, incluidos urotelio y músculo liso.**
- **La contribución de los músculos liso y esquelético en la función uretral y la interacción de la uretra con la función vesical.**
- **La acción de los fármacos sobre la vejiga.**
- **Los mecanismos que contribuyen con la inestabilidad de la vejiga.**
- **La hipótesis sobre las posibilidades futuras que tienen la investigación y el tratamiento de la disfunción del tracto urinario inferior.**

Con el mapeo del genoma humano ya completo, creemos que estamos al borde de un gran cambio de paradigma en la medicina clínica. El futuro traerá a la medicina molecular en las manos de los urólogos.

ANATOMÍA Y BIOMECÁNICA

La vejiga puede dividirse en dos partes: un cuerpo que yace por encima de los orificios ureterales y una base compuesta por el trígono y el cuello de la vejiga (Elbadawi y Schenk, 1966). El examen histológico del cuerpo vesical revela que las miofibrillas están dispuestas en fascículos que siguen direcciones al azar (Donker y col., 1982). Esta arquitectura difiere de las capas de músculo liso circular y longitudinal separadas del uréter y del aparato gastrointestinal.

La salida de la vejiga está compuesta por la base de la vejiga, la uretra y el esfínter uretral externo (EUE) (fig. 23-2). La base de la vejiga tiene una arquitectura laminar con una capa longitudinal superficial que yace por debajo del trígono. Una capa muscular profunda respecto de la capa superficial se continúa con el detrusor (Tanagho, 1982; Dixon y Gosling, 1987; Zderic y col., 1996). Las bandas musculares más pequeñas de la capa muscular lisa de la base de la vejiga muestran una orientación circular predominante.

La uretra comienza en el meato interno de la vejiga y se extiende hasta el externo. En el varón se pueden identificar muy bien cuatro segmentos. El primero es la porción preprostática, o cuello vesical. Luego, la uretra prostática, que se extiende por toda la longitud de la glándula y termina en su vértice. La uretra membranosa se extiende desde el vértice prostático por la musculatura del piso de la pelvis hasta llegar a la uretra bulbar y peniana (cuarto segmento), en la base del pene. En las mujeres la uretra se extiende por el tercio distal de la pared anterior de la vagina, desde el cuello de la vejiga hasta el meato. **Está compuesta por tejidos que ayudan más a contener que a actuar como un "esfínter" separado y visi-**

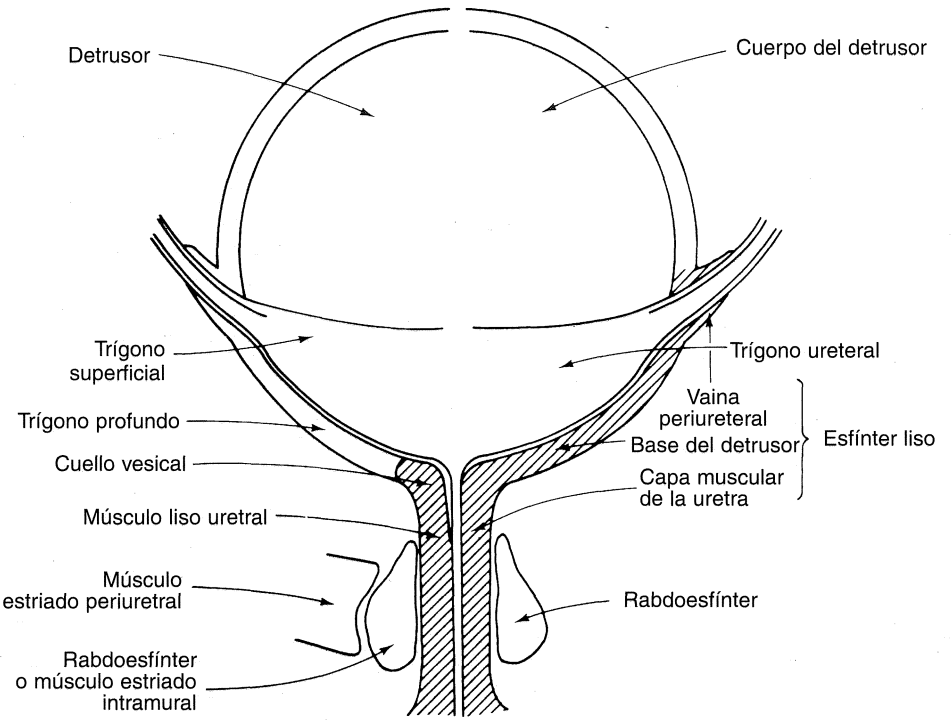


Fig. 23-2. Anatomía de la vejiga y su tracto de salida, según Gosling y Dixon *(izquierda)* o Elbadawi y col. *(derecha)*. (De Torrens M, Morrison JFB. The Physiology of the Urinary Bladder, Berlin, Springer-Verlag, 1987, pág. 1.)

ble. En las mujeres una red de tejido subepitelial vascular contribuye con el efecto de sellado de la uretra.

Es un tema de debate si los músculos detrusor o trígono se proyectan en la uretra proximal (véase fig. 23-2). Los datos embriológicos avalan el concepto de un origen diferente para los músculos de la vejiga y de la uretra (Dixon y Gosling, 1987; Zderic y col., 1996). Los estudios histológicos muestran que el músculo longitudinal de la base de la vejiga se extiende en sentido distal hasta la uretra, para formar una capa longitudinal interna (Hutch y Rambo, 1967; Tanagho, 1982). El examen de las muestras extraídas de adultos y fetos muestra que los músculos estriado y liso coalescen en la uretra y se interdigitan con la cápsula prostática fibrosa (Oerlich, 1980). Por otra parte, se describió un anillo completo y competente de músculo liso en el cuello de la vejiga masculina (Gosling, 1999). Este collar muscular no se identificó en la mujer. La vejiga continente en los hombres y algunas mujeres con destrucción o apertura del cuello de la vejiga implica la posibilidad de que el cuello vesical no sea el sitio principal para la continencia urinaria (Chapple y col., 1989). **La importancia del cuello vesical como zona principal para el mantenimiento de la continencia aún es tema de debate.**

El cuello de la vejiga tiene una función importante en la reproducción. En los hombres el cierre del cuello vesical facilita la eyaculación anterógrada. Esto se acompaña de una inervación noradrenérgica rica en nervios simpáticos, que contraen en forma activa el cuello de la vejiga durante la eyaculación. Sin embargo, hay trabajos que informan que la densidad de la inervación adrenérgica en el cuello vesical de las mujeres es menor que la de los hombres (de Groat y Booth, 1993).

La comprensión de la micción y la continencia requiere cierto conocimiento de las propiedades contráctiles de los músculos liso y estriado. Las propiedades contráctiles de las células musculares lisas de la vejiga son aptas para el almacenamiento o la evacuación. El llenado de la vejiga a una velocidad fisiológica lenta mantiene una presión intravesical inferior a 10 cm H_2O (Klevmark, 1974). La desnervación aguda de la vejiga no altera de modo apreciable esta presión de llenado baja (Langley y Whiteside, 1951). Este concepto se utilizó para sustentar la hipótesis que indica que las propiedades intrínsecas miogénica o elástica de los componentes celulares y extracelulares son los contribuyentes más importantes para el llenado vesical y la distensibilidad (compliance) con presión baja (véase "Mecanismos de la hiperactividad vesical"). Por otra parte, para que la evacuación se acompañe de una contracción del músculo liso rápida y sostenida se requiere el impulso nervioso.

Biomecánica de la vejiga

¿Cuáles son las propiedades hidrodinámicas y biomecánicas fundamentales de la vejiga que los urólogos deben conocer y por qué deben conocerlas? Hay ciertos interrogantes que trataremos de contestar en esta sección. Nosotros nos basamos en la ley de Laplace para fundamentar la relación entre forma, tamaño, presión y estiramiento o tensión de la vejiga (Chancellor y col., 1996). Al marqués Pierre-Simon de Laplace (1749-1827) se lo llamó "el Newton de Francia". Laplace hizo una observación muy importante, la tensión de la pared de un contenedor necesaria para contener una presión determinada es directamente proporcional al radio de la curvatura en cualquier punto. Ésta es la ley de Laplace.

Los urólogos saben intuitivamente que hay una relación entre la presión intravesical y el tamaño de la vejiga y que ésta afecta la tensión de la pared vesical. El aumento de la tensión parietal activa los nervios aferentes de la vejiga que despiertan la sensación del lleno vesical y tam-

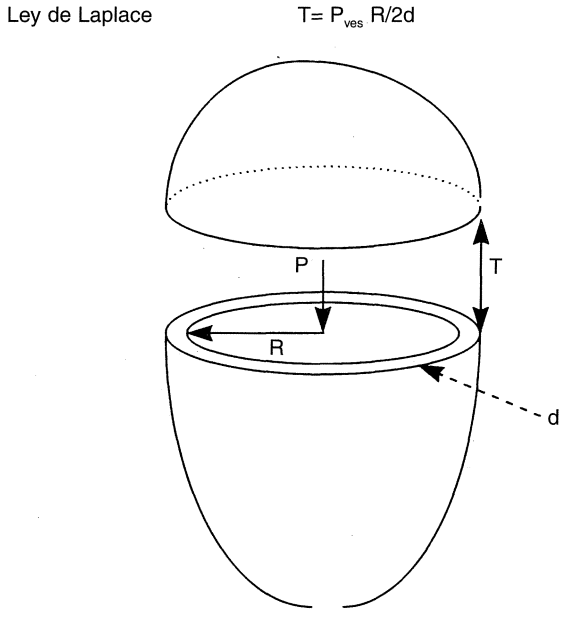


Fig. 23-3. Ecuación de Laplace que describe la tensión parietal (T) como una función del radio vesical (R), la presión intravesical (P) y el grosor de la pared (d).

bién pueden estimular en forma involuntaria las contracciones de la vejiga. Los aumentos grandes de presión intravesical, en especial en una vejiga hipertrófica, con poca capacidad, pueden elevar en grado notable la tensión parietal de la vejiga, y producir isquemia, reflujo vesicoureteral y el pasaje de bacterias hacia los sistemas venoso o linfático, o hacia ambos. La tensión parietal y la presión intravesical elevadas pueden causar la ruptura vesical que a veces se observa luego de la enterocistoplastia.

La ecuación de Laplace establece que hay una relación directa entre la tensión de la pared y la presión intravesical y el tamaño de la vejiga. En esta ecuación, T es tensión, P_{ves} es presión intravesical, R es el radio de la vejiga y d es el engrosamiento de la pared. Durante el llenado vesical la P_{ves} es relativamente constante. Con una vejiga distendida por completo, d, debido a su espesor fino relativo, se ignora en relación con los otros parámetros, a menos que haya una pared hipertrofiada. Por lo tanto, T = P_{ves} • R/2 aproxima la tensión en la vejiga normal llena (fig. 23-3).

Mecánica del llenado

El comportamiento elástico de la vejiga y la uretra depende de las propiedades neuromusculares y mecánicas. Estas últimas varían con la magnitud de estiramiento (distensión), aun en los tejidos deprivados de trifosfato del adenosina (ATP) (p. ej., post mortem). Las propiedades mecánicas en extremo sensibles a la estructura y la composición del tejido. Cuando los tejidos están sujetos al esfuerzo (fuerza por superficie) el contenido de colágeno y elastina de la vejiga y la uretra tiene gran influencia sobre las propiedades viscoelásticas. Además del músculo liso, la vejiga de los seres humanos está compuesta en alrededor del 50% por colágeno y un 2% por elastina. Luego de la lesión, la obstrucción o la desnervación, el contenido de colágeno aumenta (Macarak y Howard, 1999). Cuando el contenido de proteína contráctil excede al de colágeno se alcanza la distensibilidad mayor. Por el contrario, cuando los niveles de colágeno aumentan, la distensibilidad es menor. La distensibilidad vesical (C) se define como una variación del volumen (V) en relación con las variaciones correspondientes de la presión intravesical (P):

$$C = \text{Variación del V/Variación de la P}$$

Una disminución de la distensibilidad o el impulso de los eferentes nerviosos puede alterar la tensión, causar descarga aferente, y por lo tanto, producir una alteración en las sensaciones vesicales y el umbral de la micción. Con el aumento del volumen vesical, la fuerza o la tensión de la pared (T) aumenta, como lo muestra la ecuación de Laplace (véase fig. 23-3).

Acomodación de la vejiga

La superficie de la vejiga está sometida a cambios enormes de su tamaño, desde el vacío hasta la plenitud. El cambio de tamaño porcentual de la vejiga no es comparable al de ningún otro órgano del cuerpo. La modificación del tamaño depende del urotelio así como del músculo liso y el tejido conectivo de la pared vesical.

Las alteraciones del grosor de la lámina propia y del detrusor son requerimientos mecánicos para que la vejiga experimente la acomodación y aumente el volumen urinario. Durante el llenado la lámina propia se adelgaza mucho más rápido que la pared muscular. Se postuló que el adelgazamiento de la pared vesical durante el llenado es resultado de un reordenamiento de las bandas musculares y de una alteración de la estructura espiralada del colágeno (Macarak y Howard, 1999). Para que la orina se acomode a las presiones intravesicales bajas es necesario que a la vez se produzcan modificaciones espaciales de los tejidos muscular y conectivo (Chang y col., 1999).

Durante el llenado el detrusor se reorganiza y las bandas musculares para adoptar una configuración de vértice a base y de lado a lado. Durante la reorganización las fibras colágenas espiraladas del tipo III que se conectan con las bandas musculares se extienden, alargan y condensan, y se orientan de manera que las fibras quedan dispuestas paralelas a la luz.

Mecánica de la micción

La presión intravesical refleja los factores combinados de las presiones abdominal (Pabd) y del detrusor (Pdet). Por lo tanto,

$$Pdet = Pves - Pabd$$

La micción depende de la contracción del detrusor mediada por el sistema nervioso, que hace que la Pdet aumente sin que se produzca una modificación significativa de la Pabd. Para determinar la fuerza de la contracción del detrusor no es suficiente considerar solo la Pdet. Un

músculo puede usar energía para generar fuerza o acortar su longitud. Debido a que la vejiga es una víscera hueca, la fuerza desarrollada contribuye con la Pdet, mientras que la velocidad del acortamiento se relaciona con el flujo de orina (Q). Hay un equilibrio entre la generación de la Pdet y el flujo de orina. Griffiths realizó una revisión excelente sobre este tema (1988). **Si la resistencia uretral es baja, como sucede en las mujeres con insuficiencia del esfínter y aun en las mujeres continentes normales, la Pdet puede ser casi indetectable. Aun más, estas mujeres con la Pdet muy baja podrían tener velocidades de flujo normales. El equilibrio entre Pdet y Q recuerda a la curva de la fuerza mecánica constante en la que:**

$$W = Pdet \times Q$$

La ecuación explica por qué en una mujer la contractilidad y la fuerza del detrusor pueden ser normales a pesar de tener una presión miccional muy baja. Durante la micción, la Pdet refleja la resistencia en la salida. Cuando la uretra se abre por completo, con un flujo elevado (Q), se necesita una Pdet muy pequeña para alcanzar el trabajo necesario para vaciar la vejiga. El significado más importante de esto es que la presión miccional baja en una mujer no equivale a la contractilidad disminuida del detrusor; la mujer puede mantener la capacidad de abrir su uretra con amplitud. Además, los nomogramas de flujo-presión realizados en los hombres para diagnosticar la obstrucción no deben aplicarse a las mujeres sin antes validarse.

Biomecánica tisular y función vesical

Junto con los parámetros moleculares y celulares, las propiedades del tejido vesical y de la vejiga como órgano son importantes para la función vesical durante el llenado (Damaser, 1999). Las propiedades mecánicas fundamentales incluyen la relación entre el estiramiento y la tensión, la viscoelasticidad y la deformación del tejido vesical. Las propiedades de la vejiga como órgano comprenden la forma, la masa y la distensión. La evaluación presión-volumen del órgano se realiza mediante el cistometrograma. Aunque es una herramienta esencial para el urólogo, el cistometrograma *solo* no permite distinguir con precisión entre los efectos de las alteraciones de la distensibilidad tisular, y la forma y la distribución de fuerzas parietales en todo el órgano. Por ejemplo, los cambios en el cistometrograma en las lesiones de la médula espinal podrían ser resultado de ambas alteraciones, en la forma de la vejiga (Ogawa y col., 1988) y en las propiedades tisulares. Por lo tanto, para evaluar las alteraciones intrínsecas de las propiedades de la pared vesical, la evaluación correcta de las alteraciones de la función vesical requiere el conocimiento de las propiedades biomecánicas de la pared vesical. Los componentes biomecánicos que contribuyen con la respuesta mecánica tisular se estudiaron en el tejido aislado del detrusor (Wagg y Fry, 1999). Sin embargo, surge el problema para determinar si las alteraciones clínicas observadas en la función del detrusor se deben a los trastornos del aparato contráctil o a la matriz extracelular circundante.

La complejidad de la forma de la vejiga despierta interrogantes similares. Desde el punto de vista mecánico, la vejiga puede considerarse una caparazón de paredes finas. Si se acepta la existencia de esta cáscara delgada, la superficie geométrica sería una parte importante en la distribución espacial de las tensiones parietales (Flugge, 1973). Esto es, una modificación en la geometría de la superficie puede alterar la distribución de fuerzas, con independencia de las alteraciones en las propiedades mecánicas. Por lo tanto, hay puntos determinados en la curvatura mayor de la superficie vesical (fig. 23-4) que podrían dar lugar a zonas de concentración de fuerzas localizadas que pueden relacionarse con la deformidad de la vejiga, por ejemplo, durante un proceso patológico secundario a una lesión de la médula espinal. Este fenómeno se puso en evidencia por el trabajo de moldeado de la forma de la vejiga de Damaser y Lehman (1995), quienes demostraron la interrelación entre la distribución de fuerzas de la pared de la vejiga y su forma.

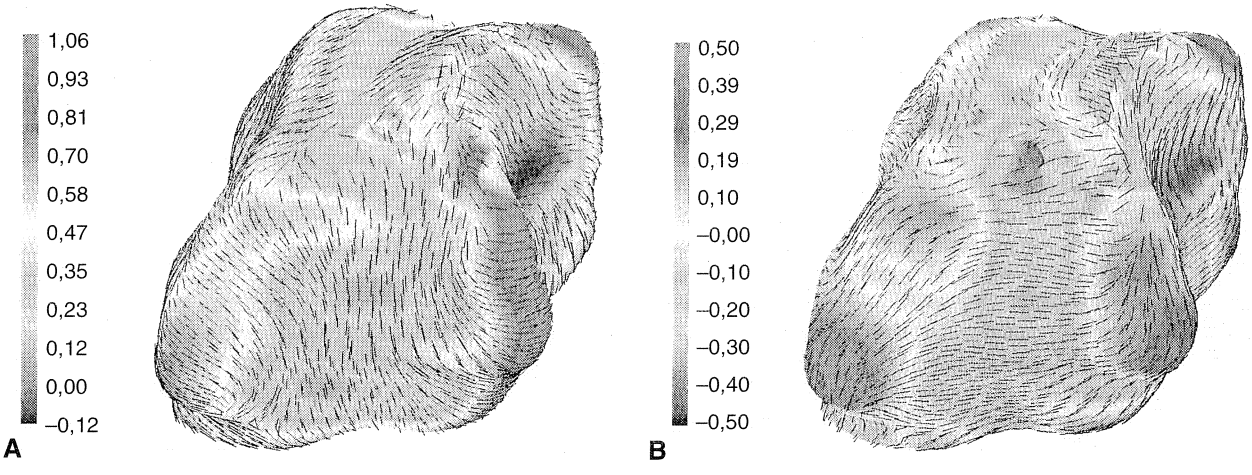


Fig. 23-4. Curvatura principal mayor **(A)** y curvatura principal menor **(B)** de la vejiga. La magnitud de la curvatura está indicada por la regla gris y las direcciones por los vectores. Cuando la vejiga está muy llena, como en este caso, las variaciones en la curvatura son amplias debido al contacto con las estructuras pelvianas vecinas.

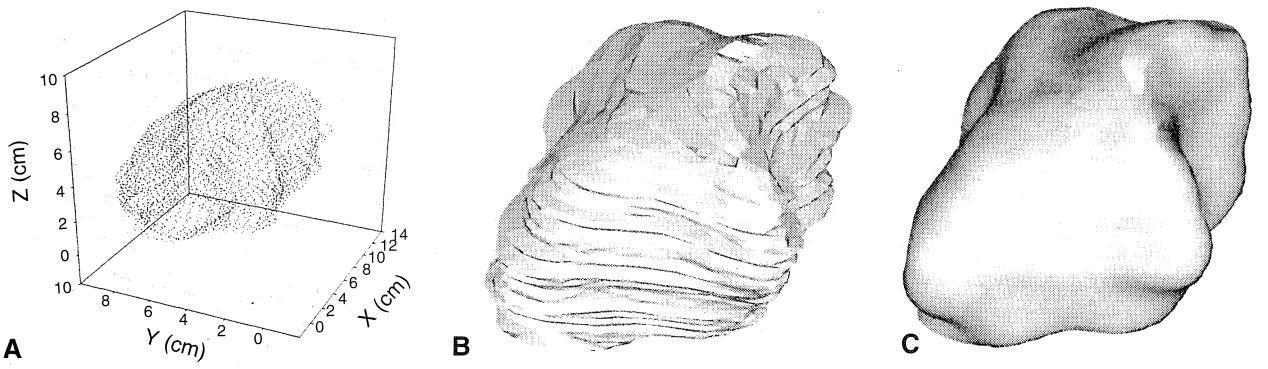


Fig. 23-5. Reconstrucción tridimensional de la vejiga. **A.** "Nube punteada" de 3.146 puntos superficiales digitalizados de una vejiga humana normal, de una imagen de tomografía computarizada. **B.** La reconstrucción de la superficie vesical resultante revela una superficie compleja, no esférica. **C.** Igual que en **B** pero con la superficie irregular tomada de una imagen en la que se eliminaron las interferencias.

Aunque la forma característica es esferoide, la vejiga es, sin lugar a dudas, una de las estructuras anatómicas más irregular. La irregularidad, en especial cuando está muy llena, se debe al contacto con las estructuras pelvianas que la rodean. Nótese en particular la distribución espacial compleja de las curvaturas de la superficie, incluidas las regiones puntiagudas de la curvatura mayor y las transiciones rápidas entre las regiones elíptica (ambas curvaturas principales son positivas) e hiperbólica (o forma en silla de montar, donde un componente de la curvatura principal es negativo) (véase fig. 23-4). Mediante las técnicas desarrolladas por Sacks y col. (1993, 1999) esta irregularidad puede eliminarse para recuperar así, in vivo, la superficie lisa original (fig. 23-5).

LA VEJIGA URINARIA

La vejiga realiza varias funciones importantes. Primero, debe almacenar un volumen de orina adecuado para vivir en sociedad. La pared de la vejiga debe ser capaz de estirarse y reacomodarse para permitir que el volumen vesical aumente sin que se produzca un ascenso significativo de la presión. En otras palabras, la pared de la vejiga debe ser en extremo distensible. Segundo, el músculo liso y los nervios intrínsecos tienen que estar protegidos de la exposición a la orina por el urotelio, que debe expandirse durante el llenado. Tercero, el vaciado vesical requiere la activación sincrónica de todo el músculo liso, porque si se contrajera solo una parte de la pared, las áreas distensibles no contraídas se estirarían y evitarían el aumento de la presión necesaria para producir la emisión de orina a través de la uretra. Éste es el problema que suele observarse en los hombres ancianos con hiperplasia prostática benigna que desarrollan retención urinaria y un divertículo en la vejiga.

En esta sección revisamos los componentes de la vejiga, incluidos músculo liso, estroma y vasos sanguíneos. Primero nos dedicaremos al músculo liso del detrusor, mostrando las diferentes características de los músculos liso y estriado, la activación de la contractilidad del músculo liso, el mantenimiento del tono vesical y su regulación nerviosa. Además, prestaremos mayor atención al urotelio, porque en la actualidad renació el interés por investigar esta membrana delgada pero compleja. En algunos trabajos recientes con resultados interesantes se estudiarán las propiedades de barrera, transporte y neurocomunicación del urotelio, que están comenzando a conocerse. Por último, se efectuará un análisis breve de los canales iónicos y cómo podrían contribuir con la disfunción del detrusor.

Músculo liso

Hay varias características universales del músculo liso:

1. **Es una vaina que contiene muchas células pequeñas, de forma fusiforme, unidas entre sí por uniones específicas. Las células musculares lisas contienen actina y miosina, pero la disposición de estas proteínas no sigue un patrón sarcomérico regular. En realidad, cada célula muscular lisa está compuesta por una matriz más variable de proteínas contráctiles, que se une a la membrana plasmática en los complejos de unión entre las células vecinas.**
2. **Mantiene un nivel estable de tensión que puede ser modulado por las hormonas circulantes, factores locales como el óxido nítrico o la actividad de los nervios autonómicos.**
3. **Se adapta más que el músculo esquelético y es capaz de ajustar su longitud entre límites de mayor amplitud que los de aquél.**

Si se considera que la vejiga es esférica, la circunferencia de una vejiga con 400 mL de capacidad es de unos 30 cm. Si la vejiga se vacía y queda un volumen urinario residual de 10 mL, la circunferencia sería de solo 8 cm. Para efectuar esta hazaña, el detrusor debe modificar su longitud muscular en un 75%. Si en cambio, la vejiga estuviese formada por músculo esquelético, la longitud máxima alcanzada sería solo de alrededor del 30%. El vaciamiento máximo de la "vejiga de músculo esquelético" sería solo del 70% de su contenido, y dejaría un volumen residual de 120 mL. Por lo tanto, es necesario que

la vejiga tenga una propiedad especial del músculo liso para llevar a cabo este trabajo. Lo que significa que el músculo esquelético más fuerte no es apto para lograr el vaciamiento de la vejiga (Gabella, 1995; Brading y col., 1996; Brading, 1999).

Morfología

Las células musculares lisas de la pared vesical son pequeñas y fusiformes con un núcleo central y cuando están relajadas por completo tienen varios cientos de micrómetros de longitud, con un diámetro máximo de 5 a 6 µm. Las fibras de músculo esquelético son unas 20 veces más anchas y cientos de veces más largas (Smet y col., 1996).

El músculo liso posee una gama particular de propiedades fisiológicas y está formado por vainas que contienen muchas células pequeñas fusiformes unidas entre sí por uniones específicas. Cada célula tiene un solo núcleo. En el examen microscópico no se observan cruces de estriaciones pero, igual que los músculos esquelético y cardíaco, las células musculares lisas contienen actina y miosina. Además, presentan filamentos intermedios citoesqueléticos que intervienen en la transmisión de las fuerzas generadas durante la contracción a las células musculares lisas vecinas y el tejido conectivo. Aunque en el músculo liso no hay líneas Z, éstas tienen un equivalente funcional en los cuerpos densos distribuidos en todo el citoplasma y que sirven para la unión de los filamentos intermedios. Los filamentos finos y gruesos de las fibras musculares lisas se disponen como miofibrillas que cruzan las fibras en forma oblicua, para ordenarse en forma de red. Los filamentos de las proteínas contráctiles se unen a la membrana plasmática, en los complejos de unión entre las células vecinas (fig. 23-6). En el cuadro 23-1 (Chacko y col., 1999) se comparan algunas propiedades de los músculos liso y esquelético.

Mecánica celular del músculo liso

El músculo liso del detrusor se contrae y se acorta por la interacción entre los filamentos finos y gruesos. Los filamentos finos de actina se anclan en las membranas sobre las bandas densas, o en el citoplasma sobre los cuerpos densos, e interactúan con los filamentos gruesos por medio de puentes cruzados formados por las cabezas de las moléculas de miosina. En ambos casos el mecanismo contráctil es el sistema de miosina activado. El ciclo de puentes cruzados se inicia cuando se acopla la actividad de la ATPasa de las cabezas de miosina. Esto se logra mediante la fosforilación de dos cadenas livianas sobre los puentes cruzados por medio de una enzima específica, la cadena liviana de miosinacinasa, que se activa con el aumento del calcio intracelular (Hai y Murphy, 1989; Gunst y col., 1995). Las alteraciones en las proteínas contráctiles se producen durante el desarrollo de la vejiga y en la hipertrofia vesical (Wang y col., 1995b; Wu y col., 1995; Sjuve y col., 1996).

Cuadro 23-1. *Comparación de las propiedades de los músculos esquelético y liso*

Propiedades	*Músculo esquelético*	*Músculo liso*
Características celulares	Células cilíndricas muy largas con muchos núcleos	Células fusiformes con un núcleo solo
Tamaño celular máximo (longitud × diámetro)	30 cm × 100 µm	200 µm × 5 µm
Estriaciones visibles	Sí	No
Ultraestructura	Patrón sarcomérico Filamentos no contiguos	Patrón no sarcomérico Filamentos intermedios Cuerpos densos
Inervación motora	Somática	Autonómica
Tipo de estructura	Fásica	La mayoría tónica, algunas fásicas
Actividad contráctil	Desinhibición de la tropomiosina Traslación de filamentos Contracción rápida	Activa la fosforilación de la miosina ¿Traslación de filamentos? Formación de un "estado permisivo"
Regulación del calcio	Influjo rápido de Ca^{2+} vía túbulo T	Mediada por voltaje y receptores Canales del Ca^{2+} Liberación de los depósitos internos
Tono muscular basal	Actividad nerviosa	Factores intrínsecos, extrínsecos
Fuerza de contracción regulada por hormonas	No	Sí

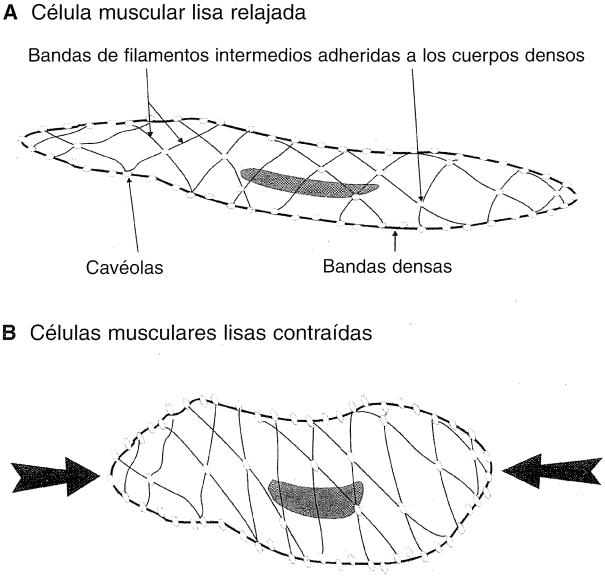


Fig. 23-6. Organización de los elementos contráctiles de las fibras del músculo liso usando un modelo sencillo de contracción del músculo liso. **A.** Células del músculo liso relajado. **B.** Células del músculo liso no relajado. Los filamentos intermedios, los cuerpos densos y las bandas densas de las fibras del músculo liso se acomodan a la resistencia generada durante la actividad que se produce entre los puentes de miosina. Los filamentos intermedios se adhieren a los cuerpos densos dispersos por el sarcoplasma y, en ocasiones, se anclan a las bandas densas situadas entre las cavéolas (invaginaciones del sarcolema). Como los elementos contráctiles se contraen en forma oblicua, el músculo se acorta.

El músculo vesical tiene una clara relación longitud/tensión, lo que permite que la tensión se desarrolle en el amplio rango de las longitudes del músculo en reposo (Uvelius y Gabella, 1980). El tejido muestra viscoelasticidad, que influye en la tensión muscular y se manifiesta como tensión parietal total de la vejiga (Venegas, 1991). Las bandas aisladas del detrusor muestran una actividad mecánica espontánea de gran variabilidad. Se observa con mayor frecuencia en las vejigas de los mamíferos pequeños (Sibley, 1984) pero también puede verse en las bandas musculares del detrusor de los seres humanos. Sin embargo, las contracciones tetánicas complejas espontáneas que suelen observarse en los músculos lisos del aparato gastrointestinal o del útero casi nunca se registran en las vejigas normales.

Propiedades eléctricas de la membrana y los canales iónicos

El músculo liso del detrusor es capaz de soportar un potencial de acción regenerativo a partir de un potencial de reposo de –50 a –60 mV (Montgomery y Fry, 1992). Los potenciales de acción son notables luego de la hiperpolarización, y varios canales del K^+ diferentes, como los canales superficiales rectificadores retardados y transitorios, o los canales del K^+ activados por el Ca^{2+}, tanto los grandes como los pequeños, parecen estar implicados en la determinación de la forma de dichos potenciales (Fujii y col., 1990; Brading y Turner, 1996; Heppner y col., 1997). El ascenso lo sostiene la entrada del Ca^{2+} a través de los canales del Ca^{2+} de tipo L (Rivera y col., 1998). Además, se demostró la presencia de un canal del K^+ abierto por la reducción del ATP intracelular (Bonev y Nelson, 1993a), lo que inhibe en gran medida la actividad espontánea durante la activación (Foster y col., 1989). En el músculo liso del detrusor también se demostraron otras conductancias, entre las que se halla un canal de cationes inespecífico relacionado con el receptor P2X (Inoue y Brading, 1990) y los canales de cationes activados por el estiramiento (Wellner y Isenberg, 1993).

No se sabe cuál es el papel que representa la despolarización de la membrana en la respuesta contráctil a la acetilcolina, debido a que la activación de los receptores muscarínicos produce pocos cambios en el potencial de membrana (Fujii, 1987; Hashitani y Suzuki, 1995) o en la frecuencia pico coincidente con las concentraciones que producen contracciones grandes. **Estudios patch clamp de células íntegras demostraron que la acetilcolina provoca una corriente ascendente de K^+, que se presume es mediada por los canales del K^+ activados por el Ca^{2+}. Se cree que los receptores muscarínicos M3 actúan a través del aumento de la hidrólisis de polifosfoinositida, de la producción de inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) y de la liberación del Ca^{2+} almacenado dentro de la célula** (Iacovou y col., 1990; Eglen y col., 1994; Harriss y col., 1995). El aumento del Ca^{2+} intracelular inicia la contracción y puede abrir los canales del K^+ activados por el Ca^{2+}. Esta vía también genera diacilglicerol en la membrana, lo que activa la proteincinasa C, que podría participar en la generación del elemento tónico de la respuesta a través de la modulación del Ca^{2+} y de los canales del K^+ (Zhao y col., 1993). **Después de la despolarización inducida por un potencial de acción, el potencial de membrana se repolariza por la acción de los altos niveles de calcio intracelular que bloquean los canales del calcio del tipo L y por la apertura de los canales del potasio (tanto maxi-K^+ como K_{ATP})** (Bonev y Nelson, 1993b). **La apertura de los canales del K^+ repolariza el potencial de membrana por la salida de K^+ de la célula, cargado positivamente** (Mostwin, 1986).

El calcio también activa una serie de respuestas celulares, cuando entra en el citoplasma de una célula a través de los canales transmembrana. Pero, para ser efectivo como señal, su concentración debe volver a los niveles submicromolares, bajo la acción de la bomba de ATP. La bomba de Ca^{2+} es una ATPasa unida a la membrana y activada por el Ca^{2+}, similar a la bomba de Na^+-K^+ que controla el equilibrio iónico y el potencial de membrana en todas las células animales. Estas bombas pertenecen a una superfamilia de ATPasas conocidas como *tipo P*, porque dependen de la autofosforilación –mediante el uso del ATP– de un residuo de ácido aspártico almacenado.

Acoplamiento de contracción y excitación en el músculo liso

Al igual que los músculos esquelético y cardíaco, el músculo liso se contrae cuando el calcio intracelular aumenta. Debido a que el músculo liso no posee los túbulos del "sistema T", el aumento del calcio se produce por la entrada de calcio a través de los canales del calcio activados por el voltaje en la membrana plasmática, o es resultado de la liberación del retículo sarcoplasmático luego de la activación de los receptores que aumentan la formación de IP_3. Aunque el calcio oficia de disparador para todos los tipos de músculo, el mecanismo de la activación es diferente en el músculo liso. La respuesta contráctil es más lenta y de mayor duración que la de los músculos esquelético y cardíaco. Esto puede explicarse por la lentitud con la que el músculo liso es capaz de hidrolizar el ATP durante el proceso de la contracción. Una proteína ligada al calcio denominada *calmodulina* regula la interacción entre la actina y la miosina. Los filamentos finos carecen de troponina y siempre están listos para la contracción. La generación de tensión lenta y una estabilidad relativa facilitan que el músculo liso genere y mantenga la tensión con un gasto de energía relativamente pequeño (fig. 23-7; cuadro 23-2).

El aumento del calcio citoplasmático logrado por el potencial de acción permite la unión del calcio a la calmodulina. Luego ésta es capaz de activar la cinasa de cadena liviana miosina, lo que le permite fosforilar la cadena liviana de miosina de tipo II. La fosforilación de la cadena liviana propicia que la miosina interactúe con la actina y provoque la generación de fuerza (White y col., 1993; Chacko y col., 1994). El ordenamiento geométrico real del complejo actina-miosina que permite la generación de fuerzas no se conoce bien. Chacko y col. (1994) detallaron cada isoforma de la cadena pesada de miosina, así como los componentes del sistema regulador que re-

Cuadro 23-2. *Secuencia de la contracción del músculo liso del detrusor*

1. Uniones de Ca^{2+} a la calmodulina, que la activan
2. La calmodulina activa las enzimas cinasa
3. La enzima cinasa cataliza la transferencia de fosfato del trifosfato de adenosina a la miosina, lo que permite que ésta interactúe con la actina de los filamentos finos
4. El músculo liso se relaja hasta disminuir mucho los niveles intracelulares de Ca^{2+}

lacionan los niveles del calcio citoplasmático con la contracción (White y col., 1993).

Propagación de las respuestas eléctricas

La falta de contracciones tetánicas en las estrías del músculo liso del detrusor normal sugiere que hay poco acoplamiento eléctrico entre las células musculares lisas (Uvelius y Mattiasson, 1986). **Las determinaciones de la impedancia tisular indican que el acoplamiento eléctrico del detrusor es inferior al de otros músculos lisos** (Brading y Mostwin, 1989; Parekh y col., 1990). **El acoplamiento deficiente del detrusor normal podría ser una propiedad para evitar la activación sincrónica de las células musculares lisas durante el llenado de la vejiga.** Dentro de los fascículos del músculo hay cierto grado de acoplamiento, ya que es posible medir la constante de longitud de un fascículo (Seki y col., 1992) pero, en ausencia de uniones gap demostrables morfológicamente, hay poca evidencia de acoplamiento. Se postuló que puede haber una alteración en las propiedades del acoplamiento celular capaz de causar contracciones no inhibidas del detrusor en las vejigas hiperactivas y envejecidas (Seki y col., 1992; Brading, 1997).

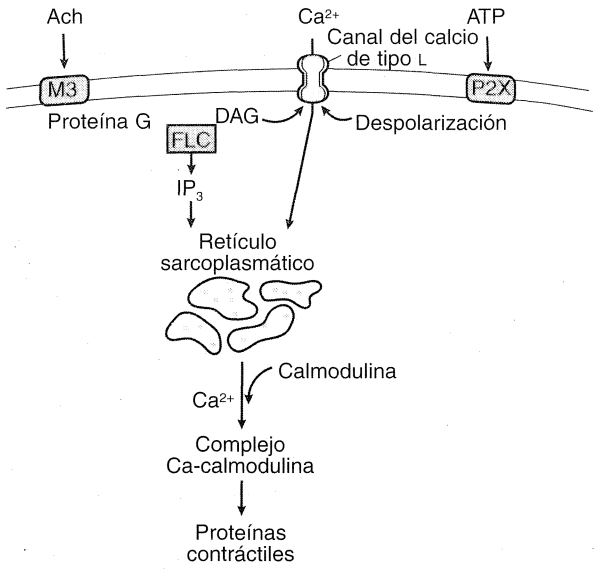


Fig. 23-7. Vías de la acetilcolina (ACh) y el trifosfato de adenosina (ATP) en la vejiga. La ACh interactúa con los receptores muscarínicos M3 y activa la fosfolipasa C (FLC) en la proteína G. La activación de la fosfolipasa genera la producción de trifosfato de inositol (IP_3) y diacilglicerol (DAG). El IP_3 estimula la liberación de calcio del retículo sarcoplasmático de los receptores IP_3 mientras que el DAG puede modular los canales del calcio en la membrana plasmática. El ATP, actuando sobre los purinorreceptores P2X, abre los canales de cationes no selectivos en la membrana, llevando a una despolarización que abre los canales del calcio sensibles al voltaje. Ambos provocan la entrada del calcio, lo que genera la liberación de más calcio de los depósitos, en los receptores de rianodina. El aumento de la concentración de calcio libre intracelular inicia la contracción y también puede abrir los canales del calcio en la membrana, como lo hace con los canales activados por el potasio, que pueden modular la respuesta. (Revisado por Brading AF. Cellular biology. De Abrams P, Khoury S, Wein A [eds.]. Incontinence, Plymouth, United Kingdom. Health Publication Ltd, 1999, pág. 73.)

El músculo liso durante el llenado vesical

A medida que la vejiga se llena los miocitos se estiran, provocan la activación de los canales catiónicos no selectivos y permiten la entrada rápida del sodio y algo de calcio (Wellner y Isenberg, 1993). La entrada de los cationes despolariza el potencial de membrana del músculo liso. Si el estiramiento es leve, la activación es escasa y el potencial de membrana queda en un nivel más despolarizado, lo que predispone a que las células se activen con niveles de agonistas muscarínicos más bajos. Si el estiramiento es más significativo, la activación de los canales catiónicos puede ser suficiente para despolarizar en forma adecuada las células, como para que se inicie el potencial de acción. **Aunque cada célula puede contraerse de manera espontánea, la contracción completa de la vejiga en general requiere la estimulación de los nervios parasimpáticos** (Andersson, 1993). **Cuando la despolarización de la membrana es suficiente los canales del calcio del tipo L y los del retículo sarcoplasmático se abren, inundan las células con calcio y generan el potencial de acción** (Mostwin, 1986).

Entre las contracciones el retículo sarcoplasmático acumula calcio hasta alcanzar niveles muy por encima de los que alcanza el citosol a partir de la ATPasa cálcica (Wall y col., 1990). El calcio almacenado en el retículo sarcoplasmático puede liberarse en ausencia de los potenciales de acción, por exposición a la cafeína, que sensibiliza los canales del calcio en los niveles normales de calcio del ambiente citoplasmático.

Tono del músculo liso

El músculo liso vesical mantiene un nivel estable de contractura y tono. Éste es importante para el mantenimiento de la capacidad de la vejiga. El tono del músculo liso depende de muchos factores, algunos intrínsecos y otros extrínsecos. Entre los factores extrínsecos se incluye la actividad de los nervios autonómicos y de las hormonas circulantes, mientras que entre los factores intrínsecos se hallan la respuesta al estiramiento, los metabolitos locales, los agentes secretados en el nivel local, como el óxido nítrico, y la temperatura. En consecuencia, el tono del músculo liso no depende solo de la actividad de los nervios autonómicos o de las hormonas circulantes.

La contracción del músculo liso es baja, sostenida y resistente a la fatiga. El músculo liso tarda 30 veces más en contraerse y relajarse que el esquelético y puede man-

tener la misma tensión contráctil durante períodos prolongados, con un costo energético inferior al 1%.

Relación longitud/tensión

Si un músculo liso se estira, inmediatamente después del estiramiento se produce un aumento correspondiente de tensión. A esto le sigue una relajación progresiva de la tensión hasta su valor inicial. Esta propiedad es única del músculo liso y se denomina *relajación de esfuerzo* (Chancellor y col., 1996).

En comparación con los músculos esquelético o cardíaco, el grado de acortamiento del músculo liso es muy superior. Un músculo estriado estirado puede acortarse como máximo un tercio de su longitud en reposo, mientras que un músculo en reposo normal podría acortarse más o menos un quinto. Esto es muy adecuado para realizar su papel fisiológico normal. Por otra parte, un músculo liso puede ser capaz de acortarse más de dos tercios respecto de su longitud inicial. Esta propiedad inusual está dada por la disposición laxa de los miofilamentos gruesos y finos de las células musculares lisas. Esta adaptación es de suma importancia, porque el volumen contenido en la vejiga depende del cubo de la longitud de las fibras musculares individuales. La capacidad del músculo liso del detrusor para variar la longitud hasta grados tan elevados permite que la vejiga se adapte muchísimo a las variaciones más amplias en el volumen que lo que podría hacerlo el músculo esquelético.

Estroma

Los constituyentes principales de la estroma de la pared vesical son el colágeno y la elastina, que se hallan en una matriz compuesta por proteoglucanos. Las células principales son los fibroblastos. Las propiedades mecánicas pasivas de la pared de la vejiga dependen de las propiedades viscoelásticas de la estroma y del músculo detrusor relajado (Cortivo y col., 1981). En general, la estroma se consideró un tejido pasivo de metabolismo bajo que ocupa el espacio entre los fascículos musculares, los vasos y los nervios. En la actualidad se aprecia mucho más el papel importante de la estroma en la adaptación de la vejiga a las condiciones fisiopatológicas (Macarak y Howard, 1999). Es posible que la hipertrofia de la vejiga sea resultado de una interacción de la estroma y el músculo liso. En las arterias la alteración de la elastina en la estroma puede estimular la proliferación del músculo liso (Li y col., 1998). Aunque esos mecanismos todavía no se identificaron en la vejiga, es posible que haya una relación más íntima entre las alteraciones de la composición de la estroma y la función muscular y el crecimiento que lo que se sabe hasta el presente.

El colágeno de la pared vesical

La mayor parte del colágeno de la pared vesical se halla en el tejido conectivo, vecino a los fascículos musculares. Por lo tanto, las variaciones de la relación entre la cantidad de músculo y el tejido no muscular en la pared de la vejiga influyen en la concentración de colágeno. Se identificaron tipos diferentes de colágeno. En la vejiga los más comunes son los tipos I, III y IV (Macarak y col., 1995). Landau y col. (1994) desarrollaron técnicas morfométricas e histoquímicas para determinar el volumen porcentual de tejido conectivo en la pared vesical y medir los dos tipos más importantes de colágeno (I y III). Estos métodos miden tres parámetros de la ultraestructura vesical: 1) el volumen porcentual del tejido conectivo 2) la relación del tejido conectivo con el músculo liso y 3) la relación entre los colágenos de tipos III y I. Se comprobó que estos parámetros están elevados en forma anormal en los pacientes con patología vesical, en comparación con los normales. Además, se estudiaron las alteraciones ultraestructurales que se producen en la pared de las vejigas disfuncionales con el fin de determinar la capacidad que tienen las técnicas urodinámicas nuevas para detectar con precisión el efecto clínico de las alteraciones histológicas. En el estudio se incluyeron 29 pacientes consecutivos sometidos a la expansión de la vejiga. La evaluación urodinámica preoperatoria implicó la medición de la capacidad vesical total, el volumen vesical específico para la presión y un análisis dinámico de la distensibilidad vesical. Durante la expansión se obtuvieron muestras de biopsia de todo el espesor del piso de la vejiga. En todos los pacientes se determinaron el tejido conectivo porcentual y la relación del tejido conectivo con el músculo liso. Estos resultados histológicos se compararon con los valores normales establecidos con anterioridad. Los 29 sujetos tenían disminuida la distensibilidad vesical, aun si se toma en cuenta que 9 presentaban una capacidad vesical normal. **La relación del tejido conectivo con el músculo liso aumentó significativamente en los que tenían una distensibilidad baja, comparada con las vejigas normales. La relación de los colágenos de los tipos III y I también se halló significativamente elevada. Se puede concluir que la mala función de almacenamiento es secundaria a una alteración en el contenido de tejido conectivo de la pared de la vejiga, en especial cuando el aumento es del colágeno del tipo III.**

En la rata la obstrucción infravesical o la desnervación de la vejiga inducen la hipertrofia del músculo liso del detrusor y, a su vez, el descenso de la concentración de colágeno (Uvelius y Mattiasson, 1984, 1986). El envejecimiento se asocia con un descenso relativo del contenido de colágeno (Susset y col., 1978; Lepor y col., 1992). Es posible que esto pueda relacionarse con un descenso en la densidad de los paquetes de colágeno submucoso durante el envejecimiento (Levy y Wight, 1990).

Quizás el trabajo más completo sobre el colágeno vesical sea el realizado por Macarak y Howard (1999), quienes postularon que debe haber conexiones entre los elementos generadores de tensión (p. ej., las células musculares lisas) y los otros componentes de la vejiga. Es posible que en las vejigas que pierden la distensibilidad (p. ej., por lesión de la médula espinal) haya cierta interferencia con la capacidad de las fibras colágenas para alterar su tortuosidad. Se supone que esto reduciría la capacidad total de la vejiga. Se requieren más estudios para establecer la relación entre las alteraciones de la distensibilidad y los elementos mecánicos pasivos de la pared vesical que componen esta matriz proteica estructural.

La elastina de la pared vesical

Las fibras elásticas son estructuras amorfas compuestas por elastina y un componente microfibrilar localizado en mayor medida alrededor de la periferia del componente amorfo (Rosenbloom y col., 1995). En la fibra madura, el componente amorfo constituye casi el 90%. Las microfibrillas contienen cierta cantidad de glucoproteínas. Las fibras de elastina están dispersas en la vejiga, comparadas con el colágeno, pero se hallan en todas las capas de la pared de la vejiga (Murakumo y col., 1995).

Matriz vesical

La matriz no fibrilar de la estroma está compuesta en gran parte por un gel de proteoglucanos y agua. Los proteoglucanos son glucoproteínas con glucosaminoglucanos unidos en forma covalente. El ordenamiento de los proteoglucanos en la matriz crea un compartimiento de agua tisular, que adquiere un carácter viscoso cuando está sujeto a la deformación.

Vasos sanguíneos

La vejiga tiene un plexo vascular de varias capas, responsable de las características morfológicas y funcionales. Cuando se examina en detalle, la parte de abajo del epitelio está deprimida por surcos numerosos ocupados por una red densa de capilares sanguíneos. Estos surcos vasculares permiten que en una longitud de epitelio de solo unas pocas décimas de micrón se halle gran cantidad de capilares (Inoue y Gabella, 1991). El plexo capilar subepitelial puede asociarse con el mantenimiento de la función de barrera del urotelio, que reduce cualquier exposición del músculo liso del detrusor a las sustancias que se difunden por la orina (Hossler y Monson, 1995). También puede representar un papel en la función de transporte epitelial y necesitarse para el metabolismo urotelial.

Debido a un aumento importante del área superficial de la pared de la vejiga durante el llenado, los vasos sanguíneos requieren capacidad para alargarse en grado considerable. Para mantener un flujo de sangre adecuado pueden ser necesarios mecanismos que aseguren que cuando los vasos se alargan su resistencia general no aumente tanto como para reducir la perfusión efectiva del tejido. Varios grupos investigaron los efectos del llenado vesical sobre el flujo sanguíneo. La mayoría de los informes sostiene que el flujo sanguíneo se reduce por la distensión (Batista y col., 1996; Greenland y Brading, 1996). En los pacientes con una distensibilidad vesical baja hay un aumento importante del flujo sanguíneo vesical, comparado con los controles normales (Ohnishi y col., 1994). **El determinante principal del flujo sanguíneo en la pared vesical parece ser la tensión intramural. Durante el llenado normal el flujo sanguíneo es capaz de adaptarse a aumentos grandes en el área de la superficie hasta que la presión se incrementa en la vejiga** (Greenland y Brading, 1996).

Cuando el detrusor es deprivado de oxígeno, un sustrato metabólico o ambos, como en la isquemia, su capacidad contráctil declina con rapidez (Levin y col., 1983, Zhao y col., 1991; Pessina y col., 1997). Se postuló que la isquemia y la reperfusión producirían daño en las neuronas intramurales que serían responsables de la desnervación por zonas y de la alteración de la función del músculo liso observada en las vejigas de personas con inestabilidad del detrusor (Brading, 1997).

Urotelio

Las funciones de la vejiga son almacenamiento de la orina, mantenimiento de la composición de la orina y facilitación de la emisión de orina con intervalos de tiempo apropiados. El urotelio posee funciones fisiológicas relacionadas con todas esas funciones y, como tal, no hay que considerarlo más una barrera inerte entre la orina y el plasma.

Estructura

El urotelio está compuesto por un número variable de capas celulares, según la especie (Fawcett, 1984). Hay tres tipos de capas. Una de células basales de naturaleza germinal, de 5 a 10 μm de diámetro. Por encima de ella se hallan la capa de células intermedias, que miden unos 20 μm de diámetro (Lewis, 2000) y una de células "en paraguas" que forman la superficie luminal del urotelio. Estas son de las células epiteliales más grandes del cuerpo y miden de 100 a 200 μm de diámetro; son polihédricas, por lo general hexagonales, y con el estiramiento pueden aplastarse y tener un área de superficie mayor. También pueden ser multinucleadas (Kelly y col., 1984). La superficie de las células "en sombrilla" está recubierta por una capa de glucosaminoglucanos (GAG) (fig. 23-8).

Capa de glucosaminoglucanos. La capa GAG estuvo sujeta a controversias respecto de la función de barrera del urotelio. Parsons y col. (1990) informaron que el tratamiento intravesical con sulfato de protamina de la vejiga del conejo aumentó la permeabilidad urotelial al agua, la urea y el calcio, tanto in vivo como in vitro. Este efecto se revirtió con polisulfato de pentosa (PSP). Concluyeron que el sulfato de protamina afectó la capa GAG y que el PSP la reparó. Sin embargo, no se hallaron signos microscópicos de las alteraciones anatómicas. Este estudio fue confirmado por Nickel y col. (1998), quienes compararon la acción terapéutica del PSP, la heparina y el ácido hialurónico. Los autores llegaron a la conclusión de que la heparina fue el mejor de los tres agentes en cuanto a la eficacia pero señalaron que esto puede deberse a sus propiedades antiinflamatorias. En realidad, el papel de la capa GAG puede coincidir más con la función de adherencia antibacteriana, como lo definieron Hanno y col. (1981). La capa GAG también puede tener importancia para la formación y la adhesión de las partículas al urotelio y la formación de cálculos (Grases y col., 1996; Hurst, 1994). No obstante, hay algunos problemas con la teoría de la capa GAG como barrera plasmática urotelial:

1. La capa GAG no evita que las moléculas pequeñas, como la amilorida, lleguen a los canales del sodio expresados sobre la superficie de las células "en sombrillas" e interfieran con ellos (Niku y col., 1994).

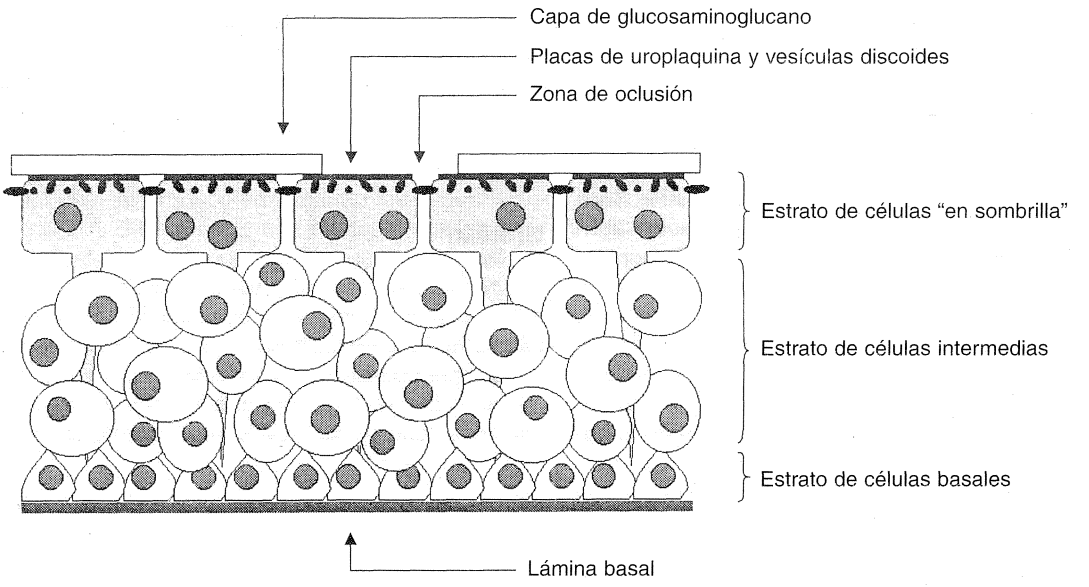


Fig. 23-8. Esquema representativo del urotelio vesical. La luz de la vejiga está en el extremo superior y la lámina propia en el inferior. La capa de glucosaminoglucanos se hizo discontinua con propósitos ilustrativos, para permitir la visualización de las estructuras profundas.

2. El antibiótico poliénico nistatina puede alcanzar el urotelio, como se evidencia por el aumento de la corriente de cortocircuito y la reducción de la resistencia transepitelial hasta valores insignificantes, debido a que genera poros de cationes inespecíficos en la membrana luminal que contiene colesterol de las células "en sombrilla".
3. Con el uso de microelectrodos, la primera barrera de resistencia detectada se halla en la entrada a las células.
4. El agregado de arginina monomérica o de cationes polivalentes no altera la permeabilidad iónica transepitelial, según las mediciones eléctricas.
5. El uso de agentes hidrolíticos, como neuraminidasa, hialuronidasa o condroitinasa, o de proteolíticos, como tripsina o calicreína (para desnudar en forma deliberada el urotelio de la capa GAG) no altera la capacidad de la protamina para aumentar la permeabilidad del urotelio (Lewis y col., 1995). Esto implica que la protamina no actúa en el nivel de la capa GAG sino en la superficie de las células luminales.

El sulfato de protamina aumenta la permeabilidad de la membrana apical (superficie luminal de las células "en sombrilla") para los cationes y los aniones monovalentes. Esto puede revertirse si se cambia la concentración de la protamina, la composición de la solución del baño y el tiempo de exposición del urotelio a la protamina. La exposición prolongada a la protamina (> 15 minutos) es poco reversible y se cree que se debe a una disminución de la resistencia paracelular de la lisis celular (Tzan y col., 1993, 1994).

Con un método indirecto para el examen de la capa GAG, las células renales de perro Madin-Darby se transfectaron con MUC-1, el GAG vesical más importante que posee unidades de repetición diferentes en tándem para variar la longitud de la cadena glucosilada fuera de las células. Luego de este tratamiento no hubo diferencia entre la permeabilidad del agua transcelular y de la urea (Lavelle y col., 1997). **En resumen, la capa GAG puede tener importancia en la antiadherencia bacteriana y la prevención del daño del urotelio por las macromoléculas de tamaño grande. Sin embargo, no hay evidencia clara de que la capa GAG actúe como una barrera epitelial primaria entre la orina y el plasma.**

Las células "en sombrilla." **Las células "en sombrilla" grandes que forman la barrera primaria entre la orina y el plasma son únicas en varios sentidos. Primero, tienen capacidad de aumentar y disminuir su área de superficie de modo considerable, sobre todo en la superficie apical (luminal). Segundo, pueden ser multinucleadas. Tercero, tienen una membrana superficial apical poco común, que se describe como una membrana unitaria asimétrica, con una hoja externa compuesta por placas de proteínas y lípidos y una hoja interna lipídica. Cuarto, estas células mantienen un gradiente en extremo elevado entre el plasma y la orina, en relación con el agua, la urea, las concentraciones del potasio, la osmolalidad y el pH.**

Las células "en sombrilla" se denominan así por su forma, parecida a la de una sombrilla sobre la capa de células intermedias. Pueden cubrir varias células intermedias y tener un tallo que se extiende hasta la lámina propia del urotelio. Tienen la capacidad de cambiar de forma y pueden aumentar su área de superficie cuando la vejiga se llena y, a la inversa, disminuir su área de superficie cuando ésta se vacía. Todavía es tema de debate la manera en la que se produce este fenómeno. La teoría principal es que hay una gran cantidad de vesículas discoides subapicales debajo de la membrana apical. Estas vesículas disminuyen su número con el estiramiento de la vejiga y aumentan la capacitancia eléctrica de la superficie luminal de las células "en sombrilla". Esto coincide con la exocitosis de esas vesículas al aumentar el área de

la superficie discoide (Porter y col., 1965). Por otra parte, las vesículas discoides pueden ser repliegues de la membrana que se estira y desaparecer cuando se requiere un aumento del área superficial (Staehelin y col., 1972). Estas vesículas discoides se asocian con una red densa de filamentos (Hicks, 1965), que puede conectarse con las placas de uroplaquina (Minsky y Chlapowski, 1978). La inserción de estas vesículas en la membrana apical es un sistema que depende de los microfilamentos, y requiere ATP para la inserción aunque no para el colapso (Sarikas y Chlapowski, 1986), el cual no requiere un sistema microtubular intacto (Lewis y de Moura, 1982).

En la fisiología de la membrana el determinante principal de la permeabilidad de la bicapa lipídica es la permeabilidad de las hojas externa e interna. La hoja con menor permeabilidad determinará la permeabilidad general de la membrana (Negrete y col., 1996b). En la membrana luminal de las células "en sombrilla" hay una estructura única donde la membrana tiene la mayor parte de la superficie apical cubierta (70 al 90%) por una placa de proteínas; el área restante está compuesta por regiones con aspecto de bisagras. La composición de estas regiones se desconoce, pero se cree que es una proteína o un lípido. Las unidades de placas grandes tienen un espesor de 0,5 μm a 12 nm, con subunidades de unos 16 nm de centro a centro (Walz y col., 1995). Están compuestas por una clase de proteínas denominada *uroplaquinas* que se encuentra en varias especies (seres humanos, monos, ovejas, cerdos, perros, conejos, ratas y ratones). Hay 4 proteínas uroplaquinas: UP Ia (27 kD), UP Ib (28 kD), UP II (15 kD) y UP III (47 kD). Se demostró que los anticuerpos formados contra las proteínas UPI solo se hallan en las células "en sombrilla" del urotelio y, por lo tanto, pueden actuar como marcadores específicos de las células "en sombrilla" diferenciadas (Yu y col., 1994; Sun y col., 1999).

Se cree que la función más importante de las uroplaquinas es formar parte de la barrera primaria entre el plasma y la orina. También se demostró que las uroplaquinas actúan como un sitio de adhesión primaria de *Escherichia coli* uropatógena con pilis del tipo 1 en los ratones, lo que provoca la apoptosis de las células "en sombrilla" que estaban inhibidas por el inhibidor de la caspasa Boc-aspartil(OM)-fluorometilcetona. (Mulvey y col., 1998). Dado que las uroplaquinas presentan una estructura similar en varias especies, es posible que suceda lo mismo en los seres humanos.

Junto con la teoría de que la membrana apical asimétrica de las células "en sombrilla" es la barrera principal de la vejiga para la orina se dice que las células están unidas por uniones estrechas que presentan cuatro a seis filamentos interconectados (Peter, 1978). Es la combinación de las células "en sombrilla" con las conexiones de uniones estrechas lo que crea una barrera física para el pasaje de las sustancias entre la orina y la sangre. Una vez que la capa de células "en sombrilla" del urotelio se interrumpe, hay poca evidencia morfológica (Peter, 1978) o electrofisiológica (Lewis y col., 1976) de permeabilidad por difusión (Negrete y col., 1996a; Lavelle y col., 1998, 2000) que demuestre la existencia de una barrera para el agua y la urea.

Permeabilidad urotelial

La permeabilidad epitelial, incluida la del urotelio, depende de muchos factores. Hay una difusión pasiva, una difusión de dependencia osmótica, un transporte activo y una inercia de la membrana para los solutos a los cuales está expuesta.

Las descripciones del pasaje limitado de las sustancias a través el urotelio se conocen bien. En 1856 Kaupp informó que la composición y el volumen de la orina se alteraban cuando se asociaban con un patrón de evacuación cada 12 horas en vez de con una micción horaria. Estas alteraciones en el volumen también se identificaron en las ratas durante los cistometrogramas isovolumétricos por períodos de 3 horas (Sugaya y col., 1997a), en el conejo también se calculó in vitro la velocidad de la pérdida de agua a partir de las determinaciones directas de la difusión pasiva de agua (Negrete y col., 1996a). Hay permeabilidad pasiva para la mayoría de las sustancias de la sangre y la orina (Hicks, 1975).

La permeabilidad de la vejiga de los mamíferos para la difusión del agua y la urea se midió en forma directa en varias especies (Lavelle y col., 2000). La permeabilidad al agua en la vejiga permanece muy constante: oscila entre los 4,01 y los $5,74 \times 10^{-5}$ cm/seg, y entre 1,5 a $4,51 \times 10^{-6}$ cm/seg para la urea. La permeabilidad para el agua en los seres humanos se aproxima bastante a los $6,5 \times 10^{-5}$ cm/seg (Fellows y Marshall, 1972). Este valor se obtuvo al calcular la absorción de agua tritiada en plasma luego de la instilación de agua tritiada en la vejiga de sujetos voluntarios. En los seres humanos todavía no se realizó la medición directa de la permeabilidad de difusión del urotelio.

La solución de continuidad de las células "en sombrilla" en los modelos de experimentación animal de cistitis demostró mayor permeabilidad para el agua y la urea. Se cree que la pérdida de orina por el detrusor también es responsable de los síntomas de cistitis (Lavelle y col., 1998, 2000). Este aumento de la permeabilidad urotelial con la cistitis es mayor aun cuando la vejiga se distiende. La hipótesis es que con la distensión vesical la debilidad del urotelio con células "en sombrilla" apicales denudadas y la falta de una barrera real en las células intermedias o basales aumenta más, por lo que se facilita el egreso de los componentes urinarios por el detrusor. También se cree que en la mayoría de las formas de cistitis infecciosa y por radiación se produce una solución de continuidad de las células apicales.

No se realizaron mediciones directas del efecto osmótico sobre la permeabilidad del urotelio. Sin embargo, éste mantiene un gradiente osmótico entre el plasma (alrededor de 300 mOsm/kg) y la orina (100 a 1.500 mOsm/kg), en función del nivel del equilibrio acuoso y la diuresis del individuo. En la vejiga normal los efectos osmóticos de la orina no se perciben y los pacientes tienen pocos síntomas o son asintomáticos. Sin embargo, una vez que la vejiga está inflamada, como en la cistitis intersticial, los efectos de los gradientes osmóticos cobran importancia (Gao y col., 1994). Los pacientes con una lesión de la médula espinal o con mielodisplasia tienden a presentar cistitis crónica con bacteriuria y urotelio infla-

mado. Estas afecciones pueden promover la absorción de los agentes terapéuticos por la pared de la vejiga. Ésta es la razón para la colocación intravesical de oxibutinina y otros agentes anticolinérgicos. Cuando se aumentó la actividad del detrusor en las ratas mediante la instilación de un compuesto hiperosmolar se produjo la inflamación neurogénica, incluida la extravasación del azul de Evans que podría estar disminuida por el tratamiento previo con la neurotoxina capsaicina de las fibras aferentes C (Maggi y col., 1990a), lo que indica que las soluciones hiperosmolares excitan los nervios aferentes. Con el aumento de la osmolalidad, las contracciones del detrusor fueron mucho más fuertes y se acompañaron de elevación de la presión arterial. Estos efectos aumentaron cuando la vejiga se trató con anterioridad con dimetil sulfóxido para simular una cistitis (Hohlbrugger y Lentsch, 1985; Hohlbrugger, 1987). La mayor permeabilidad del urotelio en condiciones inflamatorias constituye la base de la prueba de sensibilidad al potasio, durante la cual la vejiga se distiende con 400 mM de solución de cloruro de potasio. En la vejiga inflamada el potasio penetra el urotelio y provoca dolor por la activación de los nervios aferentes vesicales (Parsons, 1996). Esto no ocurre en las vejigas normales.

La influencia que las alteraciones de la osmolalidad, el pH y la composición iónica de la orina puede ejercer en la actividad del detrusor es importante cuando se realizó una cistometría, porque la naturaleza de la infusión podría alterar el resultado de la prueba, en particular en la vejiga neurogénica, donde suele haber alteraciones del urotelio debido a la bacteriuria crónica (Hohlbrugger, 1995).

Transporte de iones

La membrana apical del urotelio posee una resistencia eléctrica muy elevada (Lavelle y col., 1998, 2000), mientras que la de la membrana basal lateral es unas 10 veces menor (Clausen y col., 1979). Se demostró que a través del urotelio se produce el transporte activo de sodio (Wickham, 1964; Lewis y Diamond, 1976). Los canales del sodio sobre la superficie apical de las células "en sombrilla" y en las vesículas citoplasmáticas por debajo de la superficie apical son principalmente sensibles a la amilorida (inhibición) y responden a la aldosterona. Sin embargo, también se identificaron canales catiónicos inestables insensibles a la amilorida, y canales con selectividad catiónica e insensibles a la amilorida. Se comprobó que ambos tipos de canales participan en la degradación de los productos del canal del sodio sensible a la amilorida. Éste se hidroliza por serinproteasas como la calicreína y la urocinasa y la plasmina (que en condiciones normales se encuentran en la orina pero están producidas por el riñón) (Lewis y col., 1995).

El sodio transportado por las células se retira de la membrana basal lateral por un intercambiador de Na^+ y K^+. Esto deja a la célula con una carga intracelular negativa. La membrana basal lateral contiene canales del potasio y del cloruro, intercambiadores de Na^+ y K^+ y de Cl^- $-CO_3H^-$. Estos canales e intercambiadores son importantes para la recuperación del volumen celular durante un aumento de la osmolalidad serosa (Donaldson y Lewis, 1993). Lamentablemente, el papel preciso del canal del sodio en la membrana apical de la célula "en sombrilla" no se conoce. Es posible que la degradación del canal permita que el llenado vesical continúe y que las alteraciones en la conductancia del sodio puedan ser una señal para la vejiga y la micción, una vez alcanzada su capacidad. Por otra parte, podría estar involucrada en las vías de señalización que permiten la inserción o la eliminación de la membrana apical durante la expansión de la vejiga.

LA URETRA

La uretra está compuesta por músculo estriado y liso. La contracción del músculo liso longitudinal podría estabilizar la uretra y permitir que la fuerza generada por los elementos musculares circulares produjeran la oclusión de la luz, o ayudar a la apertura del cuello de la vejiga durante la micción. Hay dudas acerca de los papeles relativos de los músculos liso y circular estriado de la uretra y de la lámina propia en la generación del perfil de presión de la uretra, pero es posible que ambos contribuyan (Thind, 1995). **El bloqueo de la actividad del esfínter estriado con agentes bloqueantes neuromusculares nicotínicos tiene efectos variables y puede reducir el tono uretral, pero es muy raro que supere el 40%, lo que indica que el músculo liso es importante. El bloqueo del tono simpático con bloqueantes α-adrenérgicos también puede reducir a cerca de un tercio la presión uretral** (Torrens, 1987). Hay poca evidencia acerca de la participación de la inervación colinérgica en la generación de la presión uretral.

Músculo uretral

Las células musculares lisas de la uretra están agrupadas en bandas pequeñas y unidas entre sí por muchas uniones de tipo adherente pero no uniones gap. Las bandas de músculo liso en la pared uretral son más finas que en el detrusor y se disponen en capas bien definidas. En los seres humanos y los mamíferos grandes hay una capa interna relativamente gruesa cuya disposición es sobre todo longitudinal y, por fuera de ella, hay una capa muscular circular más delgada. En la lámina propia de la uretra suelen hallarse haces pequeños esparcidos de solo unas pocas células.

En las paredes de las uretras masculina y femenina hay músculo estriado, que forma un rabdoesfínter separado del músculo esquelético periuretral del piso pelviano. En los varones el músculo estriado se extiende desde la base de la vejiga y la cara anterior de la próstata por toda la longitud de la uretra membranosa. En las mujeres el músculo estriado se extiende desde la uretra proximal en sentido distal. El esfínter estriado tiene forma de herradura y las células musculares son más pequeñas que las del músculo esquelético común: su diámetro es de 15 a 20 μm.

Morfología

La estroma uretral se estudió en menor medida que la de la vejiga, pero se sabe que contiene principalmente fibras de colágeno y elastina dispuestas en forma longitu-

dinal (Hickey y col., 1982; Huisman, 1983). Se estableció que el llenado vascular de la lámina propia de la uretra es importante para la continencia urinaria, aunque todavía no se conoce en qué medida contribuye con ella (Rud y col., 1980). Se demostró que los estrógenos aumentan el flujo sanguíneo uretral, lo que genera una mayor distensión de los vasos sanguíneos de la lámina propia (Brading, 1997).

La alteración de la irrigación sanguínea de la uretra disminuye la presión intraluminal (Rud y col., 1980) pero hasta el presente no se sabe si el descenso de la presión uretral se debe a la disminución del llenado vascular o a la hipoxia de la uretra. Se cree que participan ambos mecanismos, porque se comprobó que la caída inicial de la presión uretral estuvo mediada por el descenso del llenado vascular, mientras que la fase final se debió al efecto hipóxico sobre el músculo liso de la uretra (Greenlan y Brading, 1997).

Configuración del esfínter

Un tema constante que confunde a los urólogos es la composición del esfínter externo y cuál es la diferencia entre el rabdoesfínter y el esfínter estriado externo en sí. En la uretra membranosa femenina una capa muscular lisa delgada se extiende a lo largo de toda la uretra, mientras que en el hombre lo hace por toda la próstata y su cápsula (Tanagho, 1982; Dixon y Gosling, 1987). Sobre la superficie anterior de la uretra masculina hay una capa externa de músculo estriado orientado de modo circular, que forma una estructura en herradura en el adulto, cercana al vértice prostático. Este músculo estriado se desarrolla como un anillo completo en el feto y el neonato, y forma el EUE o rabdoesfínter. Los músculos estriados periuretrales del piso pelviano descansan por fuera sobre el rabdoesfínter (véase fig. 23-2).

A pesar de la configuración en herradura, la presión uretral registrada en el esfínter externo durante el llenado vesical aumenta de manera uniforme en toda la circunferencia, similar a un iris (Morita y Tsuchida, 1989). **La noradrenalina o la estimulación del nervio hipogástrico aumentan esta presión, lo que pone de manifiesto la participación de los receptores adrenérgicos y de los nervios simpáticos en la función del EUE** (Kakizaki y col., 1991).

La disposición del músculo que forma el esfínter distal de las mujeres difiere de la de los varones. En el sexo femenino el mecanismo del esfínter estriado es más pequeño y hay estructuras musculares adicionales denominadas *esfínter compresor de la uretra y esfínter uretrovaginal* (DeLancey, 1989). Si tiene un soporte pelviano adecuado tanto de los músculos como de los tejidos conectivos, la pared posterior permanece rígida. Como en el hombre, los componentes estriados son deficientes en el nivel posterior. Esta deficiencia relativa de la musculatura estriada periuretral contribuye con la dificultad para obtener una electromiografía confiable del esfínter externo durante los estudios hemodinámicos practicados en las mujeres. Esta debilidad de los músculos distales del esfínter puede contribuir con la incontinencia urinaria de las mujeres luego de la resección del cuello vesical.

En las mujeres la continencia urinaria durante las elevaciones de la presión intraabdominal se mantiene mediante tres procesos. Primero, hay una transmisión pasiva de la presión abdominal hacia la uretra proximal. La presencia de un reflejo protector que implica una contracción activa del músculo estriado del EUE puede ayudar con la continencia en forma transitoria (Enhorning, 1961; Tanagho, 1982). **Sin embargo, la transmisión sola de la presión abdominal hacia la uretra proximal no alcanza para aumentar completamente la presión uretral** (Constantinou y Govan, 1982). **Ésta asciende antes que se transmita la tos** (fig. 23-9). **Estos hallazgos implican que en las mujeres hay un mecanismo de continencia uretral activa (nerviosa)** (Constantinou y Govan, 1982). **DeLancey propone la "hipótesis de la hamaca" que sostiene que la presión abdominal transmitida a través de la uretra proximal presiona la pared anterior contra la posterior. Esta última permanece rígida si hay un soporte pelviano adecuado de los tejidos musculares y conectivos. Sobre la base de datos morfológicos, DeLancey y col.** (1989; 1997; Sampselle y DeLancey, 1998) **postularon que la unión de la uretra con el pubis (puboureteral) y las conexiones vaginales a los músculos de la pelvis y a la aponeurosis modifican en forma activa la posición del cuello vesical y de la uretra proxinal durante la emisión de orina. Esta disposición comprime la uretra contra el pubis durante el llenado y la distensión de la vejiga. Estas uniones contienen tanto aponeurosis como músculo liso** (Oerlich, 1983; DeLancey, 1988, 1989). **Por lo tanto, la continencia urinaria es resultado de la combinación de un tono muscular activo y de la coaptación anatómica pasiva.**

Tipos de fibras del músculo estriado uretral

Los músculos estriados se caracterizan por ser de tipos lento o espasmódico. Según las características funcionales y metabólicas, las miofibrillas de tipo espasmódico pueden clasificarse, además, como lentas y rápidas (Padykula y Gauthier, 1967). Las fibras espasmódicas lentas son especiales para mantener el tono del esfínter durante períodos prolongados, mientras que las fibras espasmódicas rápidas pueden ser necesarias para aumentar con rapidez el tono esfinteriano, con el fin de mantener la continencia cuando la presión intraabdominal aumenta en forma brusca. Como sucede con el músculo liso, la contracción de las fibras del músculo estriado está comandada por el calcio intracelular por medio de sus interacciones con la troponina.

Las fibras espasmódicas rápidas pueden reclutarse con rapidez, tienden a fatigarse del mismo modo y desarrollan un metabolismo de predominio anaeróbico (Markwardt y Isenberg, 1992). Éstas muestran un rápido descenso de la fuerza contráctil y son ricas en miosina ATPasa, que cataliza la interacción de la miosina con la actina. La velocidad de la contracción puede relacionarse con la reacción histoquímica de esta ATPasa y el pH alcalino. Además, los músculos espasmódicos rápidos reciben el aporte de una isoforma rápida de la Ca^{+} ATPasa,

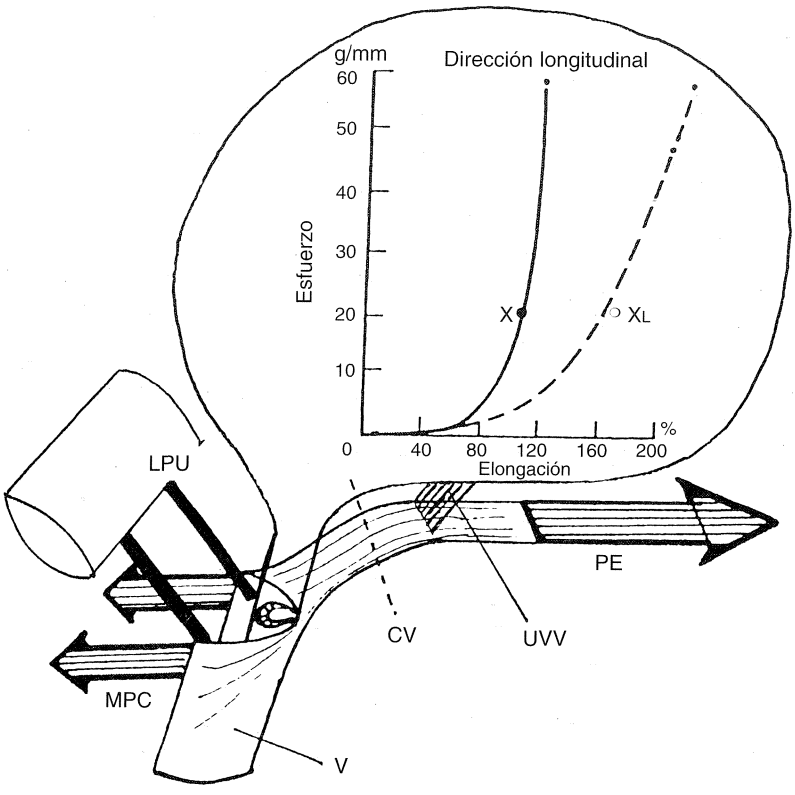


Fig. 23-9. Influencia de la laxitud vaginal en la fuerza de transmisión del músculo y la continencia urinaria. *Recuadro,* curva de la extensión de la vagina por el esfuerzo. CV, cuello vesical; LPU, ligamento uretropúbico; MPC, músculo pubococcígeo; PE, placa elevadora; UVV, unión vaginal a la base de la vejiga; V, cincha vaginal; X, elasticidad normal; X_L, laxitud vaginal. Los autores sostienen que un aumento de la presión uretral antes de la transmisión de la tos prueba que para prevenir la incontinencia urinaria de esfuerzo interviene un mecanismo de continencia activa. (De Petros PE, Ulmsten U. An integral theory and its method for the diagnosis and management of female urinary incontinence. Scand J Urol Nephrol 1993; 27 [supl. 153]:1-93. Copyright 1993 Scandinavian University Press, Estocolmo, Suecia.)

que trasloca el calcio citosólico a un retículo sarcoplasmático abundante para permitir la relajación rápida.

Por el contrario, las fibras espasmódicas lentas se hallan en mayor porcentaje en los músculos que requieren tensión sostenida, como los elevadores de la pelvis y el esfínter uretral. Estas fibras musculares se ponen en acción y se fatigan con lentitud, y pueden desarrollar índices elevados de metabolismo oxidativo, debido a que poseen menos actividad de la miosina ATPasa y contienen una expresión mayor de una isoforma lenta de Ca^{2+} ATPasa (Markwardt e Isenberg, 1992). Estas fibras dan lugar a una actividad electromiográfica, la que es posible observar durante la evaluación urodinámica.

El EUE está compuesto por dos partes. El músculo estriado periuretral del piso pelviano contiene fibras tanto de contracción rápida como de contracción lenta. El mecanismo del músculo estriado del esfínter distal contiene sobre todo fibras de contracción lenta (Elbadawi, 1984) **y brinda más del 50% de la resistencia estática** (Tanagho y col., 1989). **Gosling y col.** (2000) **presentaron pruebas histoquímicas en los seres humanos de que el músculo estriado que se halla dentro de la uretra distal está compuesto en mayor medida por miofibrillas de contracción lenta, al contrario de lo que sucede con los músculos estriados periuretrales del piso de la pelvis, que contienen fibras de contracción rápida y lenta. En los varones, el 35% del rabdoesfínter está constituido por fibras de contracción rápida y el 65% por las de contracción lenta** (Padykula y Gauthier, 1970). **En las mujeres, la relación entre las fibras de contracción lenta y rápida es del 87% para las fibras de contracción lenta y el 13% para las fibras de contracción rápida.**

En los seres humanos la mayoría de las fibras de contracción rápida y cerca de la cuarta parte de las de contracción lenta del músculo estriado intramural del esfínter uretral membranoso muestran una tinción positiva de la óxido nítrico sintasa en el sarcolema (Ho y col., 1998). Además, los músculos periuretrales estriados del piso pelviano están adaptados para el reclutamiento rápido de unidades motoras durante el aumento de la presión abdominal. Se especuló que el buen resultado del tratamiento de la incontinencia de esfuerzo con ejercicios para el piso de la pelvis o la electroestimulación, juntos o por separado, es producto de la conversión de las fibras musculares estriadas de contracción rápida a fibras de contracción lenta (Bazeed y col., 1982).

Además de músculo estriado, el esfínter externo contiene músculo liso, que recibe inervación noradrenérgica. Los investigadores comprobaron que la estimulación del nervio hipogástrico genera potenciales miogénicos en el EUE (Kakizaki y col., 1991). Todavía no se determinó si esta actividad se debe a la acción del músculo estriado o la del músculo liso. Debido a la persistencia de esos potenciales luego del bloqueo α-adrenérgico, los investigadores creen que provienen del músculo estriado.

Lámina propia y tejido parauretral

Los resultados son contradictorios en relación con la importancia clínica del tejido conectivo por fuera de la uretra. Las muestras de biopsias del tejido parauretral de mujeres premenopáusicas con incontinencia de esfuerzo contienen 30% más que los controles (Falconer y col., 1998a). Por otro lado, la concentración de colágeno que poseen las mujeres posmenopáusicas con incontinencia

de esfuerzo no difiere de la de los controles de la misma franja de edad (Falconer y col., 1998b). Sin embargo, en las pacientes con incontinencia de esfuerzo, otros investigadores comprobaron una disminución en la concentración del colágeno periuretral (Rechberger y col., 1993) y una relación disminuida entre los colágenos I y II (Keane y col., 1997).

CONTROL NERVIOSO DEL TRACTO URINARIO INFERIOR

Sistema nervioso periférico

El tracto urinario inferior está inervado por tres grupos de nervios periféricos, ellos son los sistemas parasimpático, simpático y periférico (fig. 23-10):

1. **Los nervios parasimpáticos pelvianos nacen en el nivel sacro de la médula espinal, excitan la vejiga y relajan la uretra.**
2. **Los nervios simpáticos lumbares inhiben el cuerpo de la vejiga y excitan la base de la vejiga y la uretra.**
3. **Los nervios pudendos excitan el EUE.**

Estos nervios contienen axones aferentes (sensitivos) y eferentes (Wein, 1992; de Groat y col., 1993; Sugaya y col., 1997b; Yoshimura y de Groat, 1997a).

Vías parasimpáticas

Las neuronas preganglionares parasimpáticas (NPP) que inervan el tracto urinario inferior se localizan en la parte lateral de la sustancia gris intermedia sacra, en una región denominada *núcleo parasimpático sacro* (Nadelhaft y col., 1980; Morgan y col., 1981, 1993; de Groat y col., 1993, 1996). El núcleo parasimpático sacro envía axones a través de las raíces ventrales de los ganglios periféricos, donde liberan el transmisor excitatorio acetilcolina (de Groat y Booth, 1993). **En los seres humanos las neuronas posganglionares parasimpáticas se localizan en la capa parietal del detrusor así como en el plexo pelviano. Es importante recordarlo porque los pacientes con lesión de la cola de caballo o del plexo pelviano están neurológicamente descentralizados pero pueden no estar desnervados por completo. La lesión de la cola de caballo permite una interconexión posible de las neuronas aferentes y eferentes en el nivel de los ganglios intramurales** (de Groat y col., 1993, 1996).

Vías simpáticas

La inervación simpática proveniente de la médula espinal lumbar rostral envía un impulso excitatorio e inhibitorio noradrenérgico hacia la vejiga y la uretra (Andersson, 1993). La activación de los nervios simpáticos induce la relajación del cuerpo vesical y la contracción de la salida de la vejiga y la uretra, que contribuye con el almacenamiento de la orina en la vejiga. **La vía simpática periférica sigue una ruta compleja que pasa a través de la cadena de ganglios simpáticos y llega hasta los ganglios mesentéricos inferiores, para luego pasar por los nervios hipogástricos hasta los ganglios pelvianos** (Kihara y de Groat, 1997).

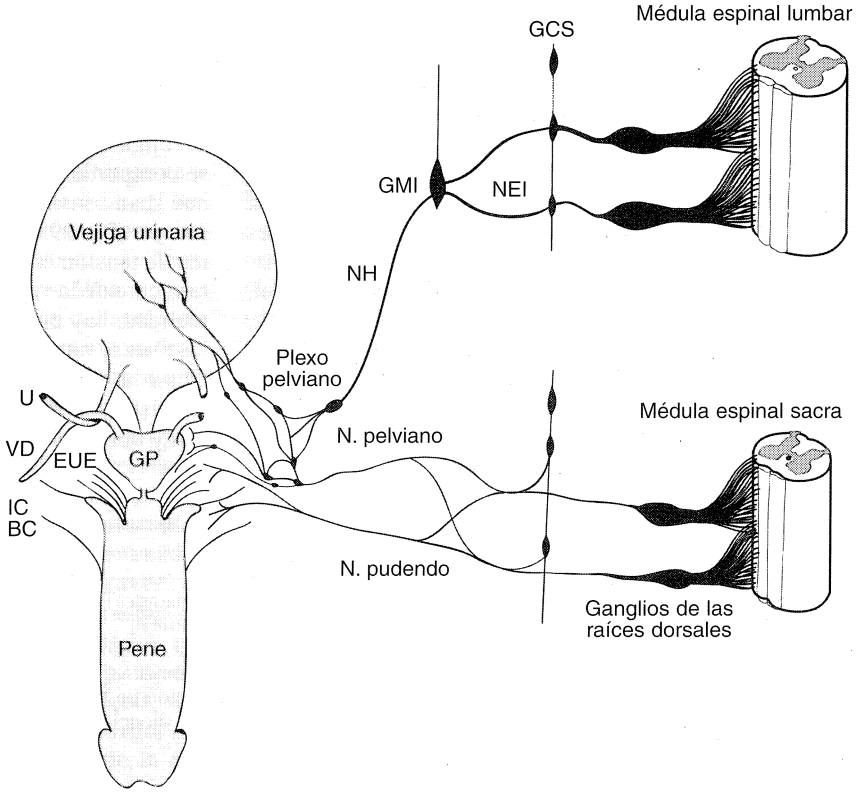


Fig. 23-10. Esquema que muestra las inervaciones simpática, parasimpática y somática del tracto urogenital en el gato macho. Las vías simpáticas preganglionares emergen de la médula espinal lumbar, pasan por los ganglios de la cadena simpática (GCS) y luego por los nervios esplácnicos inferiores (NEI) de los ganglios mesentéricos inferiores (GMI). Luego, los axones simpáticos preganglionares y posganglionares pasan por el nervio hipogástrico (NH) hacia el plexo pelviano y los órganos urogenitales. Los axones preganglionares parasimpáticos que se originan en la médula espinal sacra llegan por el nervio pelviano a las células ganglionares del plexo pelviano y a los ganglios distales de los órganos. Las vías somáticas sacras se hallan en el nervio pudendo, que inerva el pene y los músculos isquiocavernoso (IC), bulbocavernoso (BC) y del esfínter uretral externo (EUE). Los nervios pudendo y pelviano también reciben los axones posganglionares de los ganglios de la cadena simpática caudal. Estos tres grupos de nervios contienen los axones aferentes de los ganglios de las raíces posteriores lumbosacras. GP, glándula prostática; U, uréter; VD, vasos deferentes.

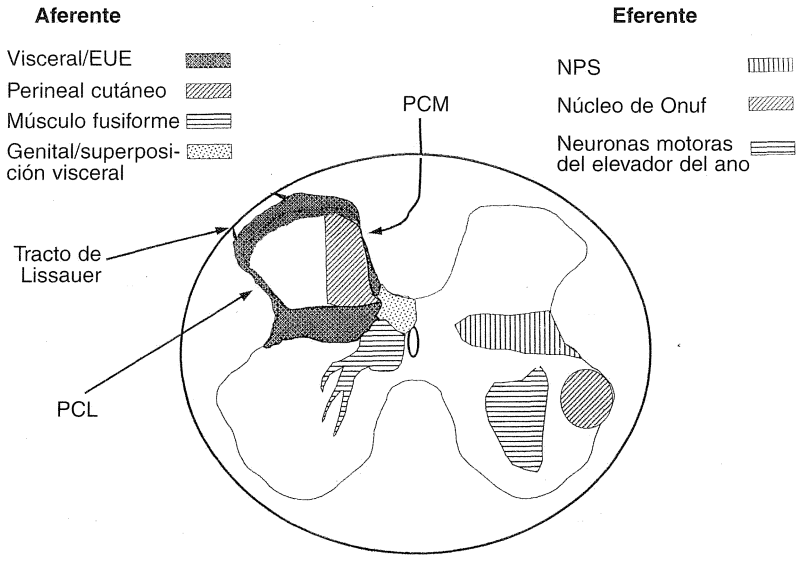


Fig. 23-11. Sección transversa de la médula espinal sacra. Distribución neuroanatómica de los componentes aferentes y eferentes primarios de los reflejos de almacenamiento y de la micción. Para una claridad mayor, los componentes aferentes se muestran sólo del lado izquierdo mientras que los eferentes se muestran solo del lado derecho. Por supuesto, ambos tienen una distribución bilateral y por lo tanto se superponen con amplitud. Los componentes aferentes viscerales representan a la vejiga, la uretra y las fibras aferentes de los genitales (glande del pene y clítoris) contenidas en el nervio pudendo. Los componentes aferentes perineales cutáneos representan a las fibras aferentes que inervan la piel del perineé, que corren en el nervio pudendo. Los componentes aferentes del músculo fusiforme representan a las fibras aferentes Ia e Ib contenidas en el nervio elevador del ano, que inerva el músculo fusiforme del músculo elevador del ano. EUE, esfínter uretral externo; PCL, proyección colateral lateral; PCM, proyección colateral media; NPS, núcleo parasimpático sacro.

Vías somáticas

La motoneurona del EUE se localiza en el borde lateral del cuerno ventral, conocido en general como *núcleo de Onuf* (fig. 23-11) (Thor y col., 1989). Las neuronas motoras del esfínter también poseen bandas dendríticas orientadas en sentido transversal, que se proyectan hacia los lados en el funículo lateral, por el dorso hacia la sustancia gris intermedia y, dorsomedial, hasta el canal central.

Vías aferentes

Los axones aferentes de los nervios pelviano, hipogástrico y pudendo transmiten información desde el tracto urinario inferior hacia la médula espinal lumbosacra (de Groat, 1986; Janig y Morrison, 1986; Yoshimura y de Groat, 1997a). Las neuronas aferentes principales de los nervios pelvianos y pudendos están contenidas en los ganglios de las raíces dorsales (GRD) sacras, mientras que la inervación aferente de los nervios hipogástricos nace en los ganglios de las raíces lumbares ventrales. Los axones centrales de las neuronas de los GRD llevan la información sensitiva a través de la médula espinal (Morgan y col, 1981; de Groat, 1986; Thor y col., 1989; de Groat y col., 1996) (véase fig. 23-11). Las fibras aferentes viscerales de los nervios pelviano (Morgan y col. 1981) y pudendo (Thor y col., 1989) entran en la médula y corren en sentido rostrocaudal dentro de la zona marginal de Lissauer.

El nervio pelviano aferente, que monitorea el volumen de la vejiga y la amplitud de sus contracciones, está constituido por axones mielinizados (A-delta) y desmielinizados (C) (cuadro 23-3). En las afecciones neuropáticas, y quizás en las inflamatorias, hay un reclutamiento de fibras C, que forman una vía aferente funcional que puede causar incontinencia de urgencia y quizá dolor vesical. La sensación del volumen vesical tiene importancia particular durante el almacenamiento de orina. Por otra parte, las descargas aferentes que se producen durante una contracción vesical tienen una función refleja importante y refuerzan la conducción central que mantiene la contracción del detrusor. En los nervios pelviano e hipogástrico de gatos y ratas se identificaron nervios aferentes que responden tanto a la distensión como a la contracción, esto es, "receptores de tensión en serie" (véase cuadro 23-3) (Iggo, 1955; Floyd y col., 1976; Morrison, 1997). Aferentes que responden solo al llenado de la vejiga han sido identificados en las vejigas de las ratas, se comportan como receptores de volumen y es posible que sean sensibles al estiramiento de la mucosa (Morrison y col., 1998). En la vejiga del gato algunos receptores de tensión en serie también pueden responder al estiramiento de la vejiga (Downie y Armour, 1992). En la actualidad, hay evidencia de que muchos aferentes vesicales C de la rata son receptores de volumen que no responden a las contracciones de la vejiga, una propiedad que los distingue de los receptores de tensión en serie (Morrison y col., 1998).

Cuadro 23-3. *Propiedades de los aferentes vesicales*

Tipo de fibra	*Localización*	*Función normal*	*Efecto de la inflamación*
A-delta (axones poco mielinizados)	Músculo liso	Sensibilidad del lleno vesical (tensión parietal)	Aumenta la descarga en un umbral de presión más bajo
Fibras C (axones desmielinizados)	Mucosa	Respuesta al estiramiento (sensores del volumen vesical)	Aumenta la descarga en un umbral más bajo
Fibras C (axones desmielinizados)	Músculo de la mucosa	Nocicepción de la sobredistensión Aferentes silenciosos	Sensibilidad a los irritantes Se torna mecanosensible y reaparecen vías aferentes nuevas durante la inflamación

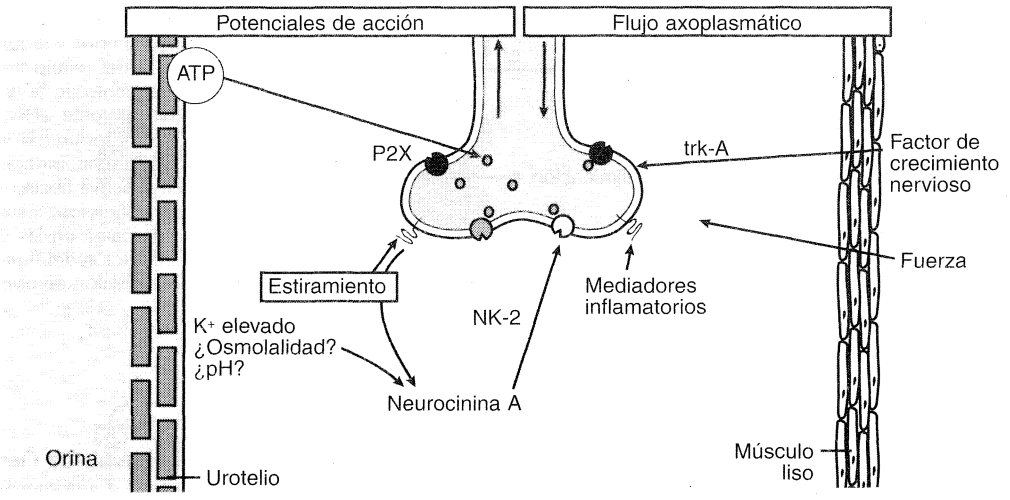


Fig. 23-12. Acción de los mediadores químicos que pueden sensibilizar las terminaciones de los nervios mecanosensibles en la mucosa vesical. El trifosfato de adenosina (ATP) puede liberarse desde el urotelio y sensibilizar los mecanorreceptores, que responden al estiramiento de la mucosa durante la distensión vesical. Los neuropéptidos transportados por los axones hacia las terminaciones sensitivas pueden liberarse durante la distensión y la estimulación química, mientras que la neurocinina A puede actuar sobre los autorreceptores NK-2, que sensibilizan las terminaciones mecanosensibles. Este mecanismo puede ser inducido por la presencia de concentraciones de potasio elevadas en la orina y, quizá, por otras soluciones sensibilizantes dentro de la luz vesical, como sucede con la osmolalidad elevada o el pH bajo; la presencia en los tejidos de mediadores inflamatorios también puede sensibilizar las terminaciones nerviosas. El músculo liso es capaz de generar una fuerza que puede actuar sobre algunas terminaciones. La producción del factor de crecimiento nervioso es otro mecanismo que puede influir sobre la mecanosensibilidad de las terminaciones sensitivas, a través del receptor trk-A.

Las diferencias entre las especies así como en la nomenclatura podrían ser la causa de algunas variantes en las propiedades informadas sobre los aferentes vesicales. Por ejemplo, la velocidad de conducción que diferencia a las fibras A-delta de las C en el gato es 2 m/seg, mientras que en la rata es de 1,3 m/seg (Waddell y col., 1989). En el gato, los aferentes vesicales A-delta tienen mecanorreceptores con un umbral bajo (Häbler y col., 1993) mientras que los aferentes vesicales C (Häbler y col., 1990) en general, son insensibles a los estímulos mecánicos ("fibras C silenciosas") (véase cuadro 23-3). Algunas de estas últimas puede ser nociceptivas y se comprobó que se sensibilizan por la administración intravesical de sustancias químicas, como potasio en cantidad elevada, pH bajo, osmolalidad elevada e irritantes como la capsaicina (fig. 23-12) (Maggi y col., 1987; McMahon y Abel, 1987; Häbler y col., 1990; Maggi, 1993; Wen y col., 1994; Wen y Morrison, 1994, 1996). Luego de la exposición a estas sustancias, la sensibilidad de los mecanorreceptores vesicales a la distensión aumenta y algunos aferentes "silenciosos" se tornan mecanorreceptivos.

En resumen, los estudios recientes sobre las propiedades de los aferentes vesicales en el nervio pelviano, en particular en la rata, indican que hay receptores de tensión en serie, receptores de volumen y aferentes silentes (incluidos los nociceptores) (véase cuadro 23-3). **Las sustancias químicas irritantes intravesicales** (véase fig. 23-12) **reducen el umbral de presión de la mayoría de estas terminaciones, incluidos los receptores con umbral elevado. Una proporción importante de fibras C aferentes es silenciosa (es decir, son insensibles a la distensión normal). Sin embargo, estas fibras se tornan mecanosensibles luego de la acción de mediadores químicos diversos. Por lo tanto, durante la inflamación, y quizás en presencia de otras patologías (véase más adelante) se produce un reclutamiento de fibras C mecanosensibles, que forman una vía aferente funcional nueva. Ésta es la base del tratamiento intravesical la neurotoxina de las fibras C capsaicina y con la resiniferatoxina (RTX)** (Chancellor y de Groat, 1999).

Arco reflejo del control de la micción

La coordinación entre la vejiga urinaria y la uretra depende de un arco reflejo múltiple organizado en el cerebro y la médula espinal. Las vías centrales que controlan la función del tracto urinario inferior están organizadas como circuitos simples de encendido y apagado ("on-off" todo o nada) (fig. 23-13), que mantienen una relación recíproca entre la vejiga urinaria y la salida uretral (de Groat, 1975; de Groat y col., 1993). Los componentes reflejos principales de estos circuitos de conexión se enumeran en el cuadro 23-4 y se ilustran en la figura 23-14. Algunos reflejos promueven el almacenamiento de la orina, mientras que otros facilitan la evacuación. También es posible que los reflejos individuales estén unidos entre sí en forma seriada para crear mecanismos complejos de retroalimentación. Por ejemplo, **el reflejo protector que va de la vejiga al EUE y que despierta las contracciones esfinterianas durante el llenado vesical podría, a su vez, activar los aferentes musculares del esfínter, lo que iniciaría una inhibición de la vía excitatoria parasimpática de la vejiga. Por lo tanto, en teoría una vía refleja vejiga-esfínter-vejiga podría contribuir con la supresión de la actividad vesical durante el almacenamiento de la orina. Las alteraciones de estos mecanismos reflejos primitivos pueden favo-**

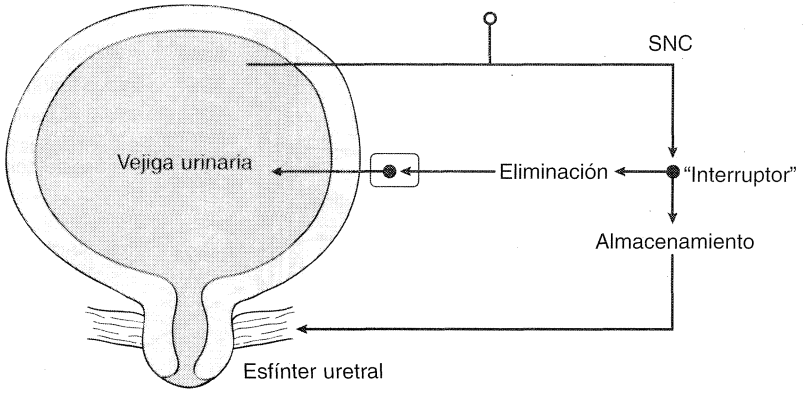


Fig. 23-13. Esquema que ilustra la anatomía del tracto urinario inferior y la función de "interruptor" de la vía del reflejo miccional. Durante el almacenamiento de la orina, un nivel bajo de actividad aferente activa el impulso eferente hacia el esfínter uretral. Un nivel elevado de actividad aferente inducida por la distensión de la vejiga activa el circuito de encendido en el sistema nervioso central (SNC) lo que produce la descarga en las vías eferentes de la vejiga, la inhibición del flujo eferente hacia el esfínter y la emisión de orina.

recer la disfunción de la vejiga neurogénica. Es muy posible que la activación directa de estos reflejos por la estimulación eléctrica de las raíces espinales sacras intervenga en los efectos terapéuticos de la neuromodulación de las raíces nerviosas sacras (Dijkema y col., 1993; Chancellor y Chatier-Kastler, 2000).

Fase de almacenamiento de la vejiga

Cuando el volumen de la vejiga está por debajo del umbral que induce la micción, las mediciones de la presión intravesical durante el llenado de la vejiga, tanto en los seres humanos como en los animales, muestran presiones vesicales bajas y relativamente constantes (fig. 23-15). El acomodamiento de la vejiga al aumento de los volúmenes de orina es, sobre todo, un fenómeno pasivo que depende de las propiedades intrínsecas del músculo liso vesical y de la quiescencia de la vía eferente parasimpática (Torrens y Morrison, 1987; de Groat y col., 1993; Yoshimura y de Groat, 1997a). **El reflejo de la vejiga al simpático también participa como mecanismo de retroalimentación negativa o de almacenamiento urinario que promueve el cierre de la salida uretral e inhibe las contracciones vesicales mediadas por la vía nerviosa durante el llenado vesical** (de Groat y Theobald, 1976) (véase cuadro 23-4). La activación refleja de la aferencia simpática al tracto urinario inferior puede dispararse por la actividad aferente inducida por la distensión de la vejiga urinaria (de Groat y col., 1993; de Groat y Theobald, 1996). Esta respuesta refleja está organizada en la médula espinal lumbosacra y persiste luego de la transección de la médula espinal en los niveles torácicos (fig. 23-16).

Durante el llenado vesical, la actividad del electromiograma del esfínter también aumenta (véase fig. 23-15), lo que pone en evidencia un aumento de la descarga del nervio pudendo y un aumento de la resistencia en la salida que contribuye con el mantenimiento de la continencia urinaria. Las motoneuronas pudendas se activan por la entrada de aferentes de la vejiga (reflejo protector) (Park y col., 1997) mientras que durante la micción las motoneuronas se inhiben entre sí (de Groat y col., 1993). Las motoneuronas del EUE también se activan por los aferentes uretrales y perineales del nervio pudendo (Fedirchuk y col., 1992). Este reflejo puede representar, en parte, un mecanismo de continencia activado por el impulso aferente propioceptivo proveniente de la uretra y el piso de la pelvis e induce el cierre de la salida uretral. Estos reflejos esfinterianos excitatorios están organizados en la médula espinal. La inhibición de la actividad refleja del EUE durante la micción depende de mecanismos supraespinales debido a que es débil o está ausente en los animales y los seres humanos con enfermedades medulares crónicas, lo que provoca contracciones simultáneas de la vejiga y el esfínter (es decir, disinergia del esfínter y el detrusor) (Rossier y Ott, 1976; Blaivas, 1982).

Cuadro 23-4. *Reflejos del tracto urinario inferior*

Vía aferente	*Vías eferentes*	*Vías centrales*
Almacenamiento de orina Actividad aferente vesical de nivel bajo (nervio pelviano)	1. Contracción del esfínter externo (nervios somáticos) 2. Contracción del esfínter interno (nervios simpáticos) 3. Inhibición del detrusor (nervios simpáticos) 4. Inhibición ganglionar (nervios simpáticos) 5. Flujo parasimpático sacro inactivo	Reflejos espinales
Micción Actividad aferente vesical de nivel elevado (nervio pelviano)	1. Inhibición de la actividad del esfínter interno 2. Inhibición del flujo simpático 3. Activación del flujo parasimpático a la vejiga 4. Activación del flujo parasimpático a la uretra	Espinobulboespinal

Reflejos esfínterovesicales

Se sabe bien que la estimulación de las vías aferentes somáticas que van desde el nervio pudendo hasta la médula espinal lumbosacra caudal puede inhibir la función evacuatoria. La inhibición puede estar inducida por la activación del impulso aferente desde varios sitios, incluidos pene, vagina, recto, periné, esfínter uretral y anal (de Groat y col., 1979, 1993). En estudios electrofisiológicos en el gato se demostró que la inhibición estaba mediada por la supresión de las vías interneuronas en la médula espinal sacra y también por el impulso inhibidor

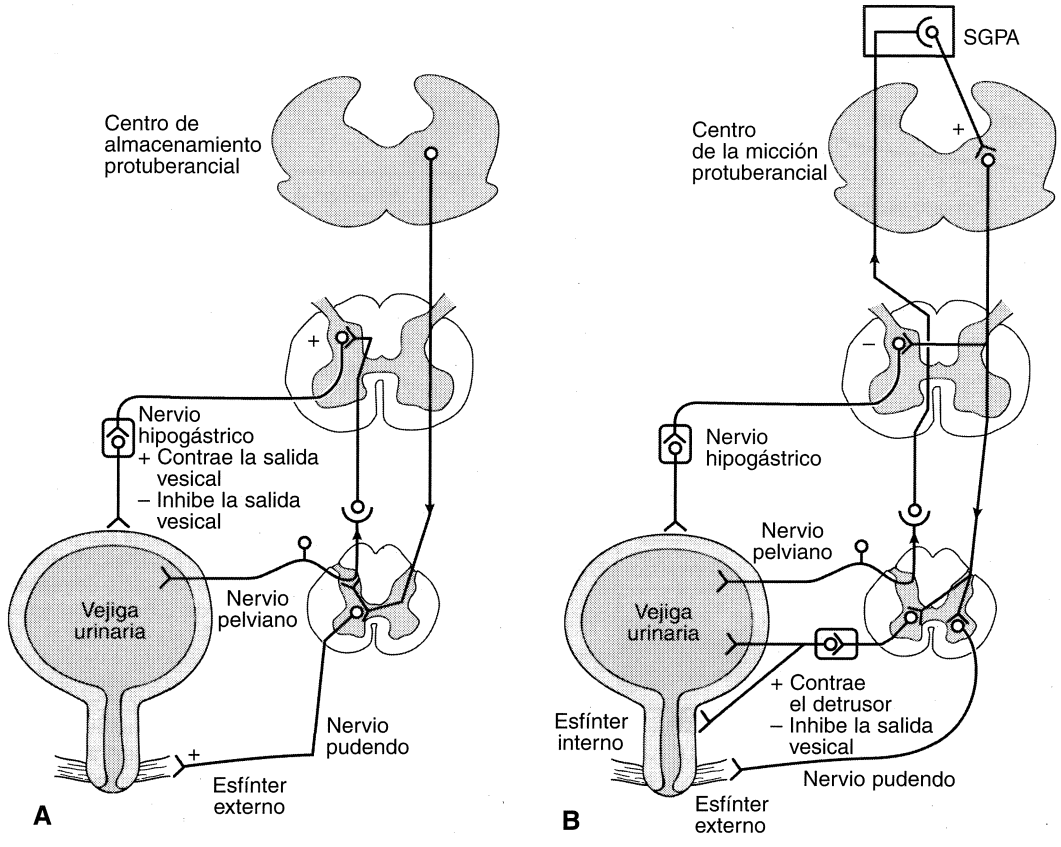


Fig. 23-14. Mecanismo de los reflejos de almacenamiento y evacuación. **A**. Reflejos de almacenamiento. Durante el almacenamiento de orina la distensión de la vejiga produce una descarga aferente vesical de nivel bajo. A su vez, la descarga aferente estimula: 1) el flujo simpático de la salida de la vejiga (base y uretra) y 2) el flujo eferente pudendo hacia el esfínter uretral externo. Estas respuestas se producen a través de las vías reflejas espinales y representan a los "reflejos protectores", que favorecen la continencia. La descarga simpática inhibe el músculo detrusor y la transmisión a los ganglios vesicales. **B.** Reflejos evacuatorios. Al comenzar la micción, la actividad aferente vesical intensa activa el centro de la micción ubicado en el tronco cerebral, que inhibe los reflejos protectores medulares (flujo simpático y pudendo hacia la uretra). El centro de la micción protuberancial también estimula el flujo parasimpático hacia la vejiga y el músculo liso del esfínter interno. El mantenimiento del reflejo miccional se facilita por un impulso aferente ascendente desde la médula espinal, que puede pasar a través de la sustancia gris periacueductal (SGPA) antes de alcanzar el centro de la micción protuberancial.

directo de las neuronas preganglionares parasimpáticas (de Groat y col., 1982).

Sobre la base de los experimentos realizados en nuestro laboratorio y la revisión de la literatura médica, creemos que las contracciones del EUE, y quizá de otros músculos estriados del piso de la pelvis, estimulan la excitación de los aferentes propioceptivos de los músculos, lo que activa luego los mecanismos inhibidores centrales que suprimen el reflejo miccional (fig. 23-17). En los monos se identificó un mecanismo inhibidor similar mediante la estimulación directa del músculo del esfínter anal (McGuire y col., 1983). En estos animales, por lo menos una parte del mecanismo inhibidor debe localizarse en la médula espinal porque éste persiste en los animales parapléjicos crónicos por lesión nivel T4.

Fase del vaciamiento vesical

La fase de almacenamiento de la vejiga puede pasar a fase evacuatoria tanto en forma involuntaria (refleja) como voluntaria. La presencia de la primera se demostró en lactantes o pacientes con vejiga neurogénica cuando el volumen de la orina excede el umbral de la micción. En este punto los impulsos aferentes exacerbados provenientes de los receptores de tensión de la vejiga invierten el patrón del flujo eferente, lo que produce la descarga de las vías parasimpáticas sacras y la inhibición de las vías simpática y somática. La fase de expulsión implica una relajación inicial del esfínter uretral (véase fig. 23-15) **seguida unos segundos después por una contracción de la vejiga, un aumento de la presión vesical y la emisión de orina. La relajación del músculo liso de la uretra durante la micción está mediada por la activación de una vía parasimpática a la uretra que estimula la liberación de óxido nítrico, un transmisor inhibidor** (Andersson, 1993; Bennett y col., 1995)**, y por la eliminación de los impulsos excitatorios que van a la uretra. Los reflejos secundarios despertados por el pasaje de orina a través de la uretra facilitan el vaciamiento vesical** (Torrens y Morrison, 1987; de Groat y col., 1993; Jung y col., 1999). Estos reflejos requieren la acción integradora de las poblaciones neuronales que se hallan en niveles diferentes del eje nervioso (véase fig. 23-14A). La vía

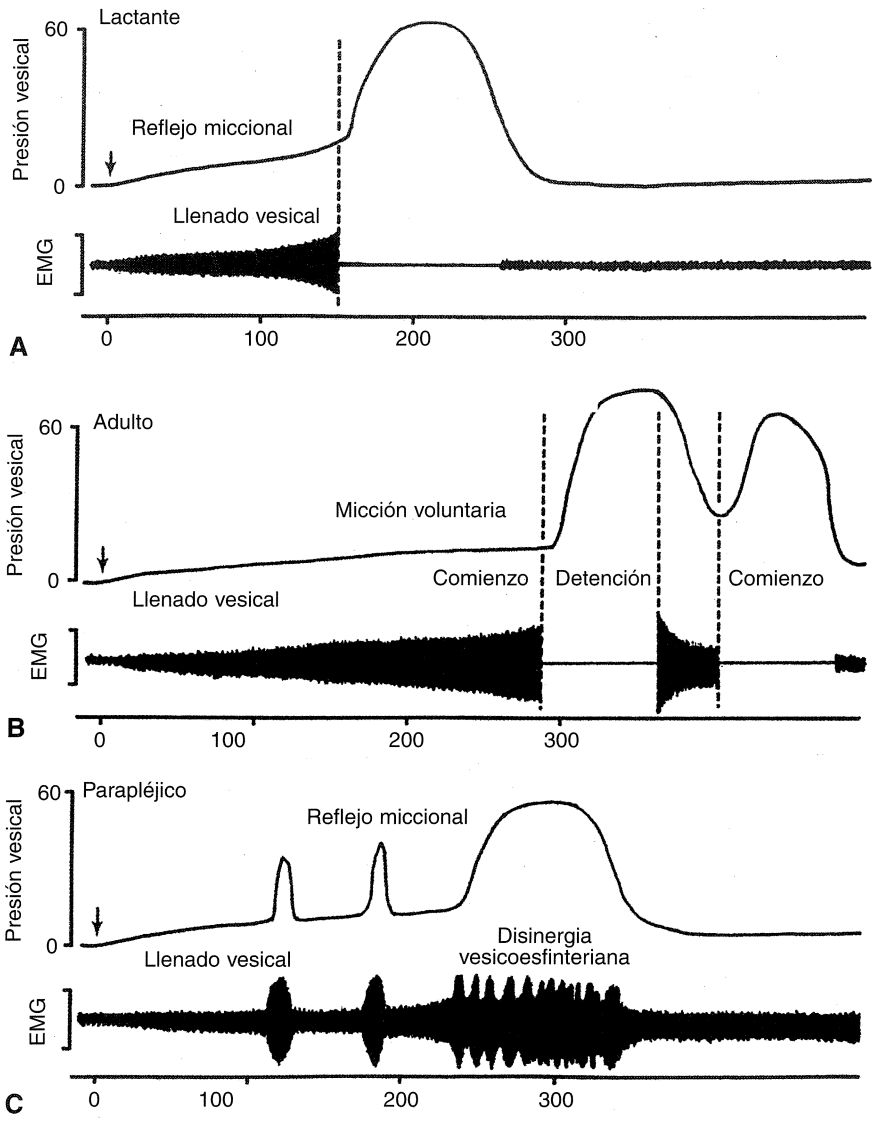


Fig. 23-15. Cistogramas y electromiogramas (EMG) combinados que comparan las respuestas evacuatorias reflejas entre un lactante **(A)** y un paciente parapléjico **(C)** con la respuesta evacuatoria voluntaria en un adulto **(B)**. En todos los registros, el eje *x* representa el volumen vesical en mililitros, y el eje *y* representa la presión de la vejiga en centímetros de agua y el registro electromiográfico de la actividad eléctrica. Sobre el lado izquierdo de cada trazado, las *flechas* indican el comienzo de una infusión lenta de líquido dentro de la vejiga (llenado vesical). Las *líneas discontinuas verticales* indican el comienzo de la relajación del esfínter que precede por unos segundos a la contracción vesical en **A** y **B**. En **B**, puede observarse que se produjo la interrupción voluntaria de la emisión de orina (detención), asociada con un aumento inicial en el EMG del esfínter, seguida por una relajación recíproca de la vejiga. El reinicio de la evacuación se asoció de nuevo con la relajación del esfínter y un aumento retardado de la presión vesical. Por otra parte, en el paciente parapléjico (**C**), la relación recíproca entre la vejiga y el esfínter desapareció. Durante el llenado de la vejiga, aparecen contracciones vesicales no inhibidas transitorias relacionadas con la actividad el esfínter. La continuación del llenado provoca contracciones más prolongadas y simultáneas de la vejiga y del esfínter (disinergia vesicoesfinteriana). La pérdida de la relación recíproca de la vejiga y el esfínter en los pacientes parapléjicos interfiere con la evacuación vesical. (**A-C**, de De Groat WC. Basic neurophysiology and neuropharmacology. En: Abrams P, Khoury S, Wein A [eds.]. Incontinence. Plymouth, United Kingdom, Health Publication Ltd. 1999, pág. 112.)

eferente parasimpática del detrusor y la uretra tiene una organización central más complicada en la que intervienen haces medulares y espinobulboespinales, que pasan por un centro de micción protuberancial (CMP) (véase fig. 23-14B).

Reflejos uretrovesicales

Un hito en la historia del progreso de la neurourología es la contribución de Barrington. Utilizando sus notables habilidades de observación, Barrington (1931, 1941) informó que el flujo urinario o la estimulación mecánica de la uretra con un catéter podría excitar los nervios aferentes que, a su vez, facilitaban las contracciones vesicales reflejas en el gato anestesiado (véase fig. 23-17). Barrington propuso que este reflejo facilitador uretrovesical podría promover el vaciamiento vesical completo. También identificó dos componentes de este reflejo. Uno estaba activado por una vía aferente somática en el nervio pudendo y producía la facilitación por un mecanismo supraespinal con la participación del centro de micción protuberancial (Barrington, 1931) (véase fig. 23-17). El otro componente era activado por una vía aferente visceral del nervio pelviano y producía la facilitación por un mecanismo reflejo medular (Barrington, 1941).

Los estudios realizados en el gato anestesiado (Jung y col., 1999) agregaron datos a los hallazgos de Barrington (Dokita y col., 1991). Las mediciones de las contracciones vesicales reflejas en condiciones isovolumétricas durante la perfusión uretral continua (0,075 mL/min) revelaron que la frecuencia de los reflejos miccionales se redujo en grado significativo cuando la perfusión uretral se detuvo o luego de la infusión de lidocaína (1%) en la uretra. La infusión intrauretral de donantes de óxido nítrico (S-nitroso-*N*-acetilpenicilamina [SNAP] o nitroprusiato, 1 a 2 mM) disminuyó en gran medida la presión de perfusión uretral (alrededor del 30%) y redujo la frecuencia de las contracciones del reflejo vesical (de 45 a 75%) pero no cambió la amplitud de las contracciones de la vejiga (fig. 23-18). La desensibilización de los aferentes uretrales con capsaicina intrauretral también alteró en alto grado el reflejo de la micción (fig. 23-19). Se llegó a la conclusión de que la activación de los aferentes uretrales durante la perfusión de la uretra podría modular el refle-

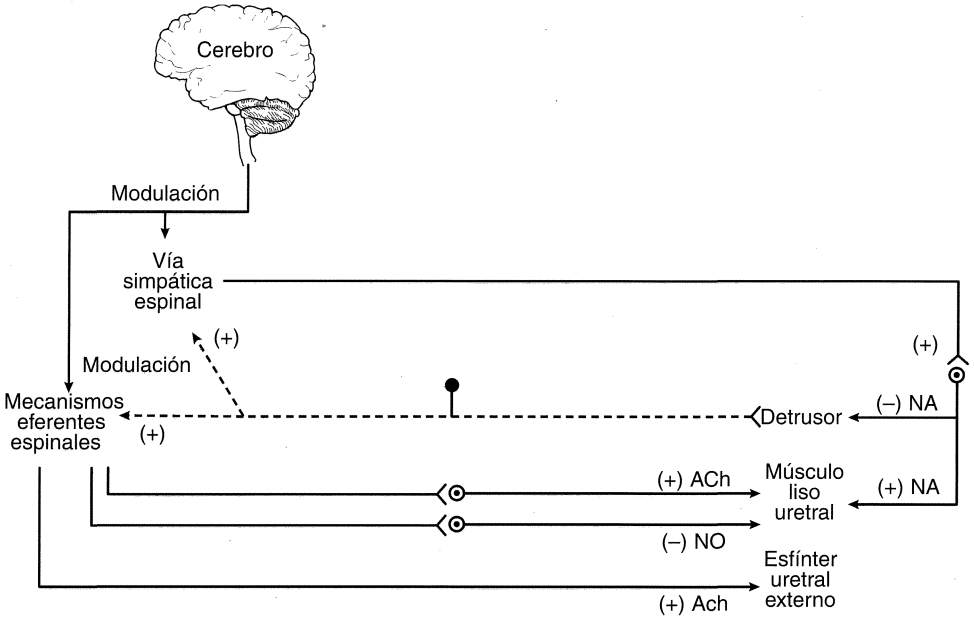


Fig. 23-16. Esquema que muestra las vías reflejas vesicouretrales. La vía aferente (*línea discontinua*) del detrusor activa los mecanismos reflejos medulares que inducen la descarga en: 1) los nervios colinérgicos somáticos hacia el esfínter uretral externo, 2) los nervios adrenérgicos simpáticos hacia el músculo liso uretral y, 3) los nervios colinérgicos y nitrérgicos hacia el músculo liso uretral. Las vías bulbomedulares provenientes del cerebro pueden modular estos mecanismo reflejos medulares. ACh, acetilcolina; NA, noradrenalina; NO, óxido nítrico; (+), mecanismos excitatorios; (-), mecanismos inhibitorios.

jo miccional en las ratas. Ésta puede ser la explicación de por qué las incontinencias de esfuerzo y de urgencia suelen presentarse juntas en las mujeres. Chancellor especuló que **en las mujeres con incontinencia mixta, la pérdida de orina por la uretra puede estimular los aferentes e inducir o aumentar la inestabilidad del detrusor. La teoría es que la incontinencia de esfuerzo puede inducir la de urgencia** (Lavelle y Chancellor, 2000). El tratamiento quirúrgico de la incontinencia de esfuerzo de las mujeres con incontinencia mixta resolvió la incontinencia de urgencia hasta en alrededor de la mitad de las pacientes.

Vías espinales y supraespinales que intervienen en el reflejo de la micción

Médula espinal

En la médula espinal las vías aferentes terminan en las interneuronas de segundo orden, que transmiten la información al cerebro y otras regiones de la médula espinal, como los núcleos preganglionares y motores. Debido a que las vías mediadoras de los reflejos de la vejiga, la uretra y el esfínter son disinápticas o polisinápticas, y no monosinápticas, los mecanismos interneuronas pueden representar un papel importante en la regulación de la función del tracto urinario inferior. Las técnicas electrofisiológicas (de Groat y col., 1981, 1996, 1998; Araki y de Groat, 1997) y neuroanatómicas (Birder y de Groat, 1993; Vizzard y col., 1995; Nadelhaft y Vera, 1996; Sugaya y col., 1997b) identificaron las interneuronas del tracto urinario inferior en las mismas regiones de la médula que reciben los impulsos aferentes provenientes de la vejiga.

Como se muestra en la figura 23-11, las técnicas de marcación con peroxidasa del rábano picante en el gato revelaron que las proyecciones aferentes que provienen del EUE y el músculo elevador del ano (es decir, el piso de la pelvis) se proyectan hacia regiones diferentes de la médula espinal sacra. Las terminales aferentes del EUE se localizan en las capas superficiales y la base del cuerno dorsal (láminas V a VII y lámina X), mientras que los aferentes del elevador del ano se proyectan hacia la región inmediatamente lateral al canal central y se extienden hacia la pared medial del cuerno ventral. Los aferentes del EUE presentan una superposición estrecha con las

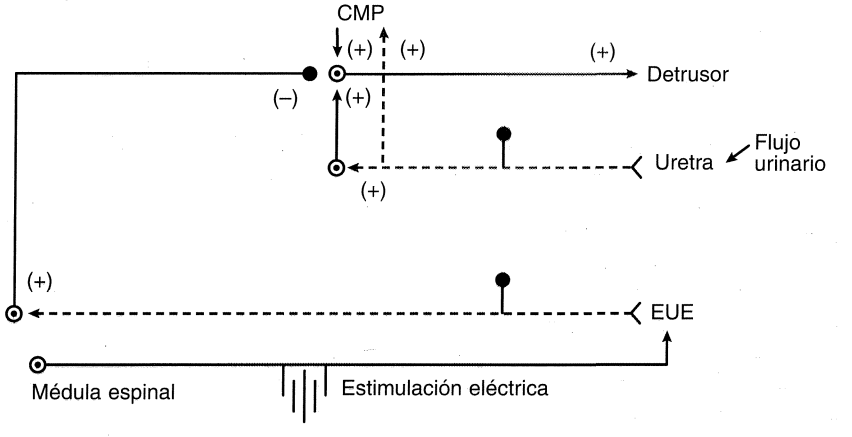


Fig. 23-17. Reflejos uretrovesicales. La actividad de los nervios aferentes (*líneas discontinuas*) de la uretra puede facilitar el flujo eferente parasimpático hacia el detrusor por medio de una vía supraespinal que pasa por el centro de micción protuberancial (CMP) así como una vía refleja medular. El impulso aferente del esfínter uretral externo (EUE) puede inhibir el flujo parasimpático hacia el detrusor a través del circuito reflejo medular. La estimulación eléctrica de los axones motores en la raíz ventral S1 despierta una contracción del EUE y una descarga aferente del EUE, que, a su vez, inhibe la actividad vesical refleja; (+), mecanismos excitatorios; (–), mecanismos inhibitorios.

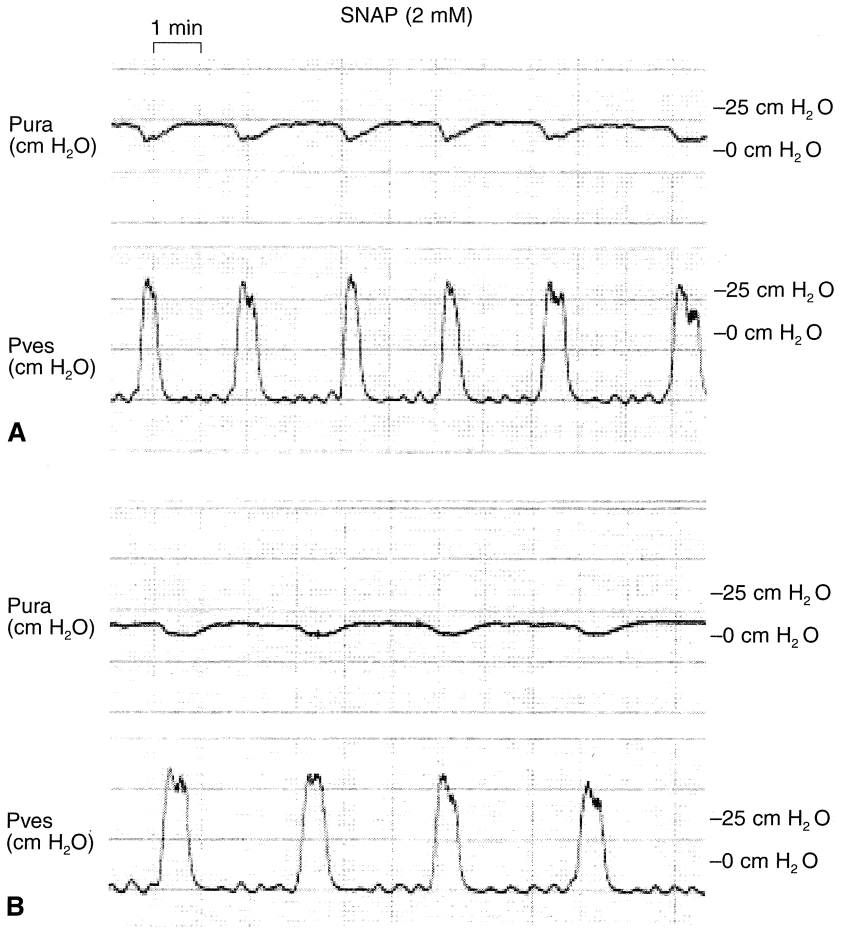


Fig. 23-18. Efectos del S-nitroso-*N*-acetilpenicilamina (SNAP) intrauretral (2 mM) sobre la presión vesical (Pves) y la uretral (Pura) en la ratas hembra normales. **A.** Antes del tratamiento. **B.** Después de la administración intrauretral de SNAP. Presión de perfusión uretral inmediatamente disminuida. Además, la frecuencia de las contracciones vesicales disminuyó en grado significativo. La duración de la relajación uretral refleja aumentó. (**A** y **B**) de Jung SY, Fraser MO, Ozawa H et al. Urethral afferent nerve activity affects the micturition reflex: Implication for the relationship between stress incontinence and detrusor instability. J Urol 1999; 162:204-212.)

proyecciones centrales de los aferentes viscerales del nervio pelviano que inervan la vejiga y la uretra (Morgan y col., 1981). En los experimentos de marcación intracelular también se demostró que los patrones dendríticos de las motoneuronas del EUE (Sasaki, 1994) y de las neuronas preganglionares parasimpáticas (Morgan y col., 1993) son similares. Los experimentos farmacológicos revelaron que el transmisor que estimula estas vías es el ácido glutámico. Además, cerca del 15% de las interneuronas localizadas en posición medial respecto del núcleo parasimpático sacro en las láminas V a VII hacen conexiones sinápticas inhibitorias con aquellas neuronas (de Groat y col., 1996). Estas **neuronas inhibidoras liberan ácido γ-aminobutírico (GABA) y glicina. La vía refleja que controla el músculo esfínter externo también utilizan mecanismos interneuronas excitatorios glutamatérgicos e inhibidores GABAérgicos y glicinérgicos.**

La marcación con virus neurotrópicos como los de la seudorrabia fue de gran utilidad. El virus de la seudorrabia puede inyectarse en el órgano blanco y luego transportarse por el interior de los axones desde la periferia hacia el sistema nervioso central. En el sistema nervioso el virus puede replicarse y luego pasar por vía retrógrada por las sinapsis e infectar las neuronas de segundo y tercer orden de las vías nerviosas (Vizzard y col., 1995; Nadelhaft y Vera, 1996, Sugaya y col., 1997b). Debido a que el virus de la seudorrabia puede transportarse a través de muchas sinapsis, infectaría en forma secuencial a todas las neuronas que se conectan en forma directa o indirecta con el tracto urinario inferior. Las interneuronas identificadas por el transporte retrógrado del virus de la seudorrabia inyectado en la vejiga urinaria se ubican en la región de los núcleos parasimpáticos sacros, la comisura dorsal y la lámina superficial del cuerno dorsal (de Groat y col., 1996; Nadelhaft y Vera, 1996; Sugaya y col., 1997b). Luego de la inyección del virus en la uretra (Vizzard y col., 1995) o el EUE (Nadelhaft y Vera, 1996), se encontró una distribución similar de las interneuronas marcadas lo que indicaría una superposición importante de las vías interneuronas que controlan los órganos blanco del tracto urinario inferior.

El reflejo de la micción puede estar modulado en la médula espinal por los mecanismos interneuronas activados por los impulsos aferentes que provienen de los músculos cutáneos y estriados blanco. El reflejo miccional también puede estar modulado por los impulsos provenientes de las vísceras (de Groat y col., 1978; de Groat, 1975, 1981, 1993; McGuire, 1977; McMahon y Morrison, 1982; Torrens y Morrison, 1987; Morrison y col., 1995; Yoshimura y de Groat, 1997a). La estimulación de las fibras aferentes desde regiones diferentes (ano, colon y recto, vagina, cuello uterino, pene, periné, nervio pudendo) puede inhibir la activación de las interneuronas sacras provocada por la distensión vesical (de Groat y col., 1981). Esta inhibición puede ser resultado de la in-

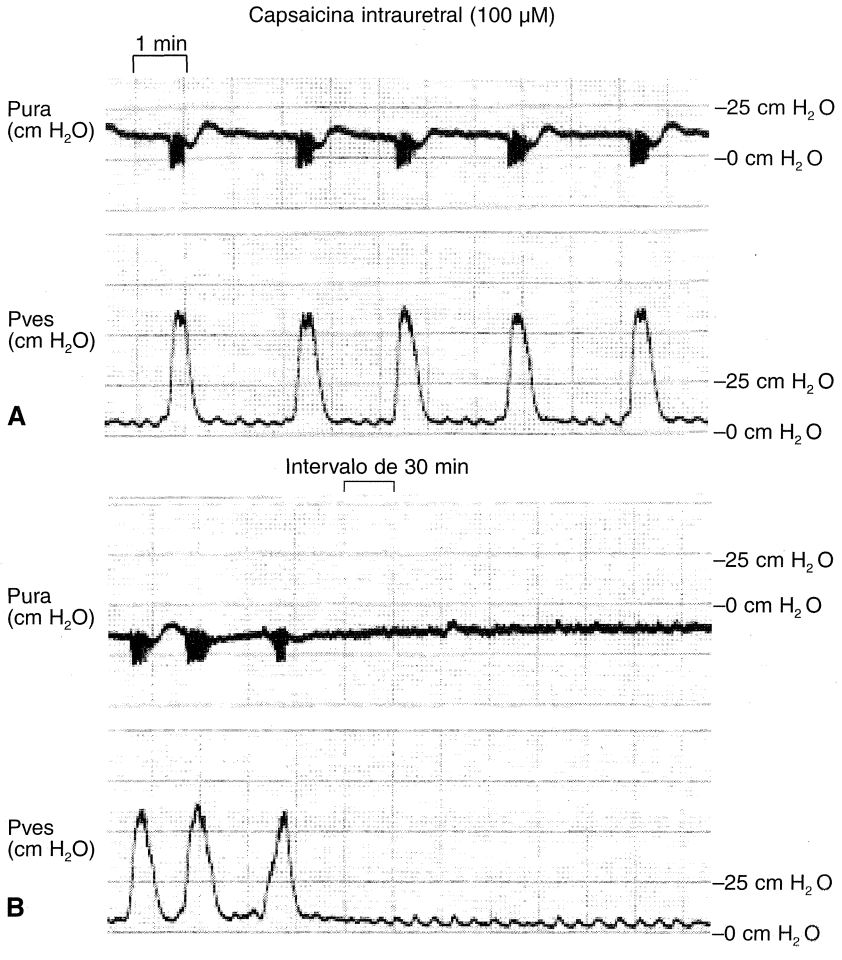


Fig. 23-19. Efectos de la capsaicina intrauretral sobre las presiones vesical (Pves) y uretral (Pura) en ratas hembra normales. **A.** Antes del tratamiento. **B.** Después de la administración intrauretral de capsaicina (100 μM). Al comienzo la instilación intrauretral de capsaicina aumentó la frecuencia contráctil de la vejiga, pero 30 minutos después de la infusión continua la actividad se bloqueó. (**A** y **B** de Jung SY, Fraser MO, Ozawa H y col. Urethral afferent nerve activity affects the micturition reflex: Implication for the relationship between stress incontinence and detrusor instability. J Urol 1999; 162:204-212.)

hibición presináptica en las terminales aferentes primarias o deberse a la inhibición posináptica directa de las neuronas de segundo orden. La inhibición posináptica directa de las neuronas preganglionares de la vejiga también puede ser producto de la estimulación de los axones aferentes somáticos del nervio pudendo y de los aferentes viscerales del intestino distal (de Groat y Ryall, 1969; de Groat, 1978). **La supresión de la hiperactividad de la vejiga en los pacientes con estimulación de las raíces sacras puede reflejar, en parte, la activación de los segmentos aferentes de esos reflejos inhibitorios viscerovesicales y somatovesicales** (Wheeler y col., 1992; Bosch y Groen, 1995; Chancellor y Chartier, Kastler, 2000).

Centro de la micción protuberancial

En varios estudios se indicó que en condiciones normales el reflejo miccional está mediado por una vía refleja espinobulboespinal que pasa por los centros de comunicación cerebrales (véase fig. 23-14B) (de Groat, 1975; Torrens y Morrison, 1987; de Groat y col., 1993; Yoshimura y de Groat, 1997a). Los estudios realizados en animales mediante técnicas de lesiones cerebrales revelaron que las neuronas del tronco cerebral en el nivel del colículo inferior tienen un papel importante en el control del componente parasimpático de la micción (Torrens y Morrison, 1987; de Groat y col., 1993; Yoshimura y de Groat, 1997a). **La eliminación de las áreas del cerebro por encima del colículo, mediante la descerebración intercolicular, suele facilitar la micción por eliminación de los impulsos inhibitorios provenientes de los centros más rostrales. Sin embargo, las transecciones en cualquier punto por debajo del colículo anulan la micción.**

Quedó muy bien establecido que el tegmento protuberancial dorsal es un centro importante del control de la micción en los sujetos normales. Descrito por primera vez por Barrington (1921), se denominó en épocas sucesivas "núcleo de Barrington", "centro de micción protuberancial" (Blok y Holstege, 1997) o, "región M" (Blok y Holstege, 1996; Holstege y col., 1996), debido a su posición medial.

Además de enviar impulsos axonales al locus coeruleos y la médula espinal sacra (Ding y col., 1995; Otake y Nakamura, 1996; Valentino y col., 1996), las neuronas del CMP también envían axones colaterales a los núcleos talámicos paraventriculares, que pueden intervenir en la modulación del sistema límbico sobre el comportamiento de las vísceras (Otake y Nakamura, 1996). Algunas neuronas del CMP también se proyectan hacia la región gris periacueductal (Blok y col., 1998, ésta regula muchas actividades viscerales así como las vías del dolor (Valentino y col., 1995). Por lo tanto, las neuronas del

CMP se comunican con poblaciones diversas de neuronas supraespinales que pueden coordinar la micción con otras funciones del organismo. Aunque en los seres humanos el circuito no se conoce bien, en los estudios por imágenes del cerebro se demostró un aumento del flujo sanguíneo en esta región protuberancial durante la micción (Blok y col., 1997b). Es posible que esta alteración sea reflejo de un aumento de la actividad nerviosa. Por lo tanto, el CMP tiene gran importancia para la micción en muchas especies.

Las neuronas del CMP envían impulsos sinápticos directos a las neuronas preganglionares del sacro (Blok y Holstege, 1997) así como a las neuronas GABAérgicas ubicadas en la región de la comisura dorsal sacra (Blok y col., 1997a). Las primeras llevan estímulos excitatorios hacia la vejiga; se cree que las segundas son importantes en la mediación de la influencia inhibitoria de las motoneuronas del EUE (Blok y col., 1998). Como resultado de estas conexiones recíprocas, el CMP puede promover la sinergia entre la vejiga y el esfínter. Los estudios realizados en ratas indican que la activación de las NPP de la vejiga por los impulsos provenientes del CMP pueden bloquearse por acción de antagonistas inotrópicos de los receptores del glutamato, lo que pondría en evidencia que las neuronas del CMP utilizan el glutamato como neurotransmisor (Matsumoto y col., 1995a, 1995b).

Vías centrales que modulan el reflejo de la micción

Luego de la inyección del virus de la seudorrabia en el tracto urinario inferior (Vizzard y col., 1995; Nadelhaft y Vera, 1996; Marson, 1997; Sugaya y col., 1997b) son varias las áreas corticales que quedaron marcadas. Por lo tanto, se supone que el control de la emisión de orina es complejo. La influencia de la corteza sobre la función miccional estaría mediada por una serie de vías, entre ellas la proyecciones corticales directas provenientes de la corteza prefrontal y la corteza insular que van hacia el CMP, o las proyecciones que pasan por el hipotálamo y el sistema extrapiramidal (de Groat y col., 1993).

Los estudios realizados en los seres humanos indican que el control voluntario de la micción depende de la conexiones entre la corteza frontal y la región septal y preóptica del hipotálamo, así como de las conexiones entre el lóbulo paracentral y el tronco cerebral (de Groat y col., 1993). Las lesiones de esas áreas de la corteza aumentan la actividad vesical en forma directa mediante la eliminación del control inhibitorio cortical. **Los estudios por imágenes cerebrales** (Fukuyama y col., 1996; Blok y col., 1997a) **en sujetos voluntarios implicaron tanto la corteza frontal como la circunvolución del cuerpo calloso anterior en el control de la micción y señalaron que ésta se encuentra controlada principalmente por el lado derecho del cerebro.**

Para estudiar cuáles son las áreas del cerebro que intervienen en la micción de los seres humanos se utilizó la tomografía por emisión de positrones (Blok y col., 1997a). Por medio de este método se estudiaron 17 varones diestros voluntarios, en las cuatro condiciones siguientes: 1) 15 minutos antes de la micción, durante la contención urinaria, 2) durante la micción, 3) 15 minutos después de la micción, y 4) 30 minutos después de la micción. De los 17 voluntarios, 10 fueron los que pudieron orinar durante el rastreo. La micción se asoció con flujo sanguíneo aumentado en el tegmento protuberancial dorsomedial derecho, la sustancia gris que rodea al acueducto, el hipotálamo y la circunvolución frontal inferior derecha. En coincidencia con los períodos de contención del deseo miccional, la circunvolución del cuerpo calloso anterior derecha mostró una disminución del flujo sanguíneo. Los otros 7 voluntarios no pudieron orinar durante el rastreo, aunque tenían la vejiga llena y trataron de cumplir con el acto miccional. En este grupo durante los intentos infructuosos de orinar se detectó un aumento del flujo sanguíneo en el tegmento protuberancial ventral derecho, lo que coincide con la idea de que esta área controla las motoneuronas del piso pelviano, como surge de los estudios realizados en gatos (Blok y Holstege, 1996; Holstege y col., 1996).

Durante los intentos infructuosos de orinar, también se comprobó un aumento del flujo sanguíneo en la circunvolución frontal inferior derecha, así como un descenso del flujo sanguíneo en la circunvolución cingular anterior derecha en los momentos de que el sujeto contenía el deseo de orinar. Los resultados indican que el tronco cerebral de los seres humanos contiene núcleos específicos responsables del control de la micción y que las regiones cortical y protuberancial de la micción están en mayor medida lado derecho. Los resultados concuerdan con los resultados de un análisis clínico que se realizó para determinar cómo contribuye cada hemisferio cerebral con la polaquiuria y con la urgencia miccional en 134 pacientes hemipléjicos crónicos (Kuroiwa y col., 1987; Fukuyama y col., 1996). Se comprobó que la media de la frecuencia miccional de nueve o más veces cada 24 horas se presentaba con mayor asiduidad en los hemipléjicos izquierdos que en los derechos. La hemiplejia izquierda también se acompañó por una frecuencia mayor de urgencia miccional, comparada con la hemiplejia derecha (Kuroiwa y col., 1987).

Una tomografía por emisión de positrones (Blok y col., 1997c) también permitió identificar en los voluntarios adultos de sexo femenino las estructuras del cerebro involucradas en el control motor voluntario del piso pelviano en cuatro circunstancias: 1) reposo; 2) daño intermitente del piso pelviano; 3) daño permanente del piso pelviano, y 4) daño abdominal permanente. Los resultados revelaron que la circunvolución precentral superomedial se activa durante la contracción del piso de la pelvis y que la circunvolución precentral superolateral, la porción más medial de la corteza motora, se activa durante la contracción de la musculatura abdominal. En estas condiciones también se hallaron activaciones importantes en el cerebelo, la corteza motora suplementaria y el tálamo. La circunvolución del cuerpo calloso anterior derecha se activó durante el daño permanente del piso pelviano.

Hay acuerdo general en que los pacientes con lesiones limitadas a los ganglios basales o el tálamo tienen una función del esfínter uretral normal. Estos pacientes pueden contraer el esfínter estriado en forma voluntaria y acortar o disminuir considerablemente el reflejo miccio-

nal anormal, cuando se percibe una contracción involuntaria inminente o ya iniciada. Luego de un accidente cerebrovascular los pacientes con lesiones de la corteza cerebral o la cápsula interna, o ambas, son incapaces de contraer con fuerza el esfínter estriado. Por lo tanto, estos pacientes tienen una anormalidad importante del circuito cerebral corticoespinal, necesario para el control voluntario del esfínter estriado (Yokoyama y col., 2000).

Hipótesis del mecanismo de acción de la neuromodulación sacra

Nuestra hipótesis es que los efectos de la neuromodulación sacra dependen de la estimulación eléctrica de los axones aferentes de las raíces espinales, que, a su vez, modulan los reflejos miccionales y de la continencia vesical en el sistema nervioso central. El sistema aferente es el blanco más probable porque pueden obtenerse efectos beneficiosos con intensidades de la estimulación que no provocan movimientos activos de los músculos estriados (Vadusek y col., 1986; Thon y col., 1991; de Groat y col., 1997). **La neuromodulación del nervio sacro activa los axones aferentes somáticos que modulan el procesamiento sensitivo y las vías del reflejo miccional en la médula espinal. La retención urinaria y la evacuación disfuncional pueden resolverse al inhibir los reflejos protectores. La inestabilidad de la vejiga puede suprimirse por la inhibición directa de las neuronas preganglionares de la vejiga.** La inhibición de la transmisión interneuronas en los segmentos aferentes del reflejo miccional también puede bloquear la inestabilidad vesical. Por lo tanto, los principios que rigen la neuromodulación de los nervios sacros pueden resumirse como una inhibición aferente somática del procesamiento sensitivo de la médula espinal. El impulso aferente pudendo también puede actuar sobre los reflejos miccionales al suprimir las vías de los reflejos protectores. El impulso aferente pudendo que se dirige hacia la médula espinal sacra puede disminuir la micción hiperactiva mediada por la vía supraespinal al bloquear los sistemas sensitivos ascendentes.

¿Cómo hacen los aferentes somáticos sacros para alterar los reflejos del tracto urinario inferior y facilitar la micción? Para comprender estos mecanismos, hay que aceptar que, en los sujetos adultos, las vías cerebrales son necesarias por atenuar los reflejos protectores esfinterianos y uretrales y así permitir un vaciamiento vesical correcto. Por lo tanto, las lesiones de la médula espinal producen disinergia del esfínter de la vejiga y vaciamiento vesical ineficaz por eliminación de los mecanismos cerebrales (fig. 23-20). Esto también puede presentarse luego de lesiones neurológicas menores en los pacientes con retención urinaria idiopática, como sucede luego de un episodio de prostatitis o infección urinaria. Antes del desarrollo del control cerebral de la micción, al menos en los animales, la estimulación de las vías aferentes somáticas que pasan por el nervio pudendo desde el periné puede iniciar una evacuación eficiente, al activar las vías eferentes vesicales y atenuar las vías excitatorias de la salida de la uretra (de Groat y col., 1993; Kruse y de Groat, 1993). En el gato la estimulación táctil del periné también inhibe el componente simpático del reflejo vesical correspondiente al mecanismo reflejo protector. Nuestra hipótesis es que la estimulación del nervio sacro puede facilitar respuestas similares en los pacientes con retención urinaria y disminuir la eferencia excitatoria hacia la salida de la uretra y facilitar el vaciamiento vesical. Debido a que la actividad del esfínter puede generar impulsos aferentes hacia la médula espinal que a su vez pueden inhibir la actividad vesical refleja, la supresión de los reflejos esfinterianos representados por la facilitación de la actividad vesical podría traer un beneficio indirecto.

¿Cómo inhiben los aferentes sacros la hiperactividad vesical? En la supresión de la neuromodulación sacra de la inestabilidad vesical pueden intervenir varios mecanismos reflejos. Proyecciones de las vías aferentes hacia la médula espinal pueden inhibir los reflejos vesicales en los animales y los seres humanos. El origen del impulso aferente puede provenir de los músculos esfinterianos, el colon distal, el recto, el canal anal, la vagina, el cuello uterino y, los aferentes cutáneos del periné (fig. 23-21). Como se mencionó antes, en los animales se identifica-

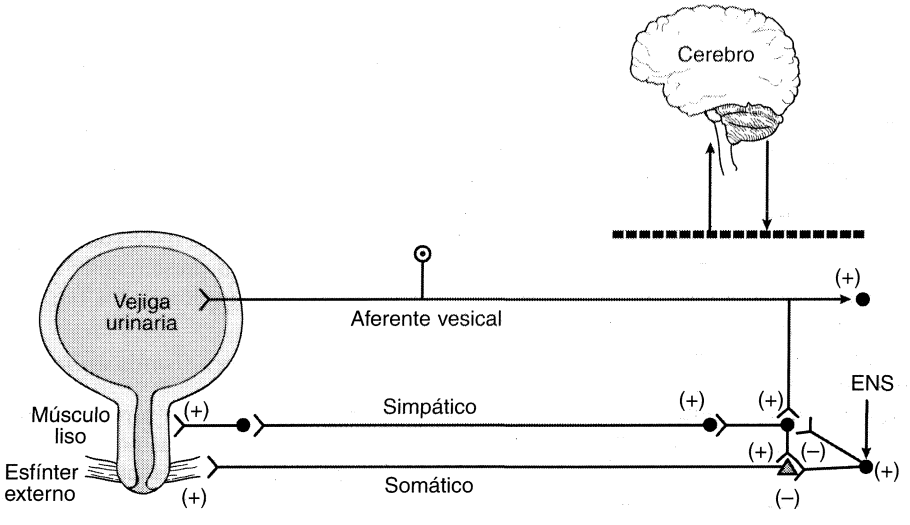


Fig. 23-20. Cuando se produce un aumento brusco de la presión intravesical, como sucede durante la tos, el esfínter urinario se contrae por medio del reflejo protector medular, destinado a evitar la incontinencia urinaria (reflejo protector). Los reflejos protectores medulares pueden estar anulados por el cerebro. En los casos de enfermedades neurológicas, el cerebro no puede anular el reflejo protector y es factible la retención de la orina. La estimulación del nervio sacro (ENS) restaura la micción voluntaria en los casos de disfunción evacuatoria y retención urinaria, pero inhibe el reflejo protector.

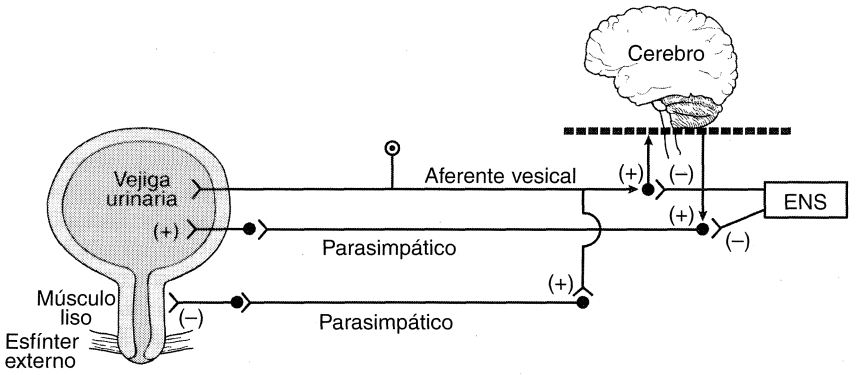


Fig. 23-21. El reflejo miccional comprende las neuronas aferentes de la vejiga, que se proyectan hacia las neuronas del tracto medular que asciende hasta el cerebro. Las vías descendentes se conectan con los nervios eferentes parasimpáticos para contraer la vejiga (reflejo vejiga-vejiga). Un reflejo uretrovesical se activa por una inervación vesical aferente similar. En los casos de disfunción supraespinal, aparecen reflejos miccionales hiperactivos. La estimulación del nervio sacro (ENS) inhibe la urgencia y la frecuencia urinarias así como la incontinencia de urgencia, por inhibición de los reflejos vejiga-vejiga y vejiga-uretra.

ron dos mecanismos que intervienen en la inhibición aferente visceral de los reflejos vesicales. El mecanismo más común es la supresión de la transmisión interneuronas en la vía refleja vesical (de Groat y Theobald, 1976; Kruse y col., 1990; Kruse y de Groat, 1993). Se cree que parte de esta inhibición se produce en el segmento ascendente del reflejo miccional que por lo tanto bloquea la transferencia de la información desde la vejiga hacia el CMP. Esta acción evitaría la micción involuntaria (refleja) pero no necesariamente suprimiría la evacuación voluntaria, que estaría mediada por las vías eferentes excitatorias descendentes del cerebro a las neuronas preganglionares parasimpáticas sacras. Un segundo mecanismo inhibidor está mediado por un impulso inhibitorio directo de las neuronas preganglionares vesicales. Éste puede inducirse por la estimulación eléctrica del canal anal y el intestino distal. No se logra lo mismo con la estimulación táctil del pene o de los aferentes perineales. El último mecanismo sería mucho más efectivo para atenuar los reflejos vasicales porque suprimiría en forma directa la descarga del flujo motor de la médula espinal.

Alteraciones del desarrollo de los reflejos vesicales

La vejiga neonatal es más un conducto de orina que un órgano de almacenamiento. Sin control cerebral, la vejiga se vaciará en forma refleja en un pañal cuando alcance su capacidad funcional. Por lo tanto, por definición, un niño pequeño tiene la vejiga inestable. Los fascículos de la vejiga neonatal de los animales tienen contracciones espontáneas repetitivas, iniciadas quizá por células marcapasos que se hallan dentro de la vejiga, y propagadas por uniones gap intercelulares (véase fig. 23-1) (Pezzone y col., 1999).

Las vías neonatales de la inestabilidad vesical no desaparecen con el crecimiento y el desarrollo; más bien, la maduración cerebral creciente las inhibe en forma activa. Al principio, puede ser difícil captar el concepto de inhibición (más que resolución) de los reflejos neonatales, pero esto sucede con la mayoría de los conceptos de la neurociencia. **En procesos como las enfermedades de origen neurológico y el envejecimiento, los reflejos neonatales se liberan y aparecen las contracciones involuntarias del detrusor en forma recurrente** (de Groat y col., 1975).

Una de las demostraciones clínicas más interesantes de la reaparición de los reflejos miccionales neonatales primitivos es la prueba vesical con agua helada. Para realizarla se instilan con rapidez 100 mL de solución salina estéril a 4°C en la vejiga. El adulto normal sentirá el frío pero mantendrá la vejiga estable. Sin embargo, con esta prueba, los lactantes y los pacientes neuropáticos experimentarán contracciones involuntarias del detrusor (Chancellor y de Groat 1999).

La respuesta vesical al frío se despierta por la activación de los receptores al frío que se hallan en la pared de la vejiga. Los receptores están inervados por neuronas aferentes de las fibras C desmielinizadas (Chancellor y de Groat 1999). La respuesta al frío representa un reflejo neonatal que puede reaparecer por una neuropatía central, equivalente a la aparición del reflejo de Babinski en las lesiones de la vía piramidal. La prueba con frío es positiva (aparición de contracciones involuntarias del detrusor) en los lactantes y los niños hasta los 4 años neurológicamente normales. Se torna negativa con la maduración posterior del sistema nervioso pero puede reaparecer por procesos patológicos que trastornan el control neuronal descendente de la micción normal (Geirsson y col., 1999). También se sugirió que los hombres con obstrucción del tracto de salida de origen prostático también presentan una prueba con agua helada positiva. Chai y col. (1998) informaron una prueba con agua helada positiva en 12 de 17 (71%) de los pacientes con obstrucción en el tracto de salida de la vejiga, pero su método de infusión del agua helada fue objeto de críticas (Geirsson y col., 1999).

FARMACOLOGÍA

Farmacología periférica

La enseñanza tradicional de la urofarmacología es que si un fármaco actúa bien sobre la vejiga o la uretra también lo hace sobre los receptores posunión. En esta sección presentamos evidencia de las acciones preunión y posunión de los fármacos.

Mecanismos colinérgicos

En los seres humanos, los fascículos del detrusor de las vejigas normales se contraen por los agonistas de los receptores muscarínicos colinérgicos y la estimulación eléctrica de los nervios colinérgicos intrínsecos. La atro-

pina puede abolir por completo las respuestas contráctiles (Sibley, 1984). **Sobre la base de la clonación molecular, hay al menos cinco subtipos de receptores, mientras que según la farmacología, los subtipos diferentes son cuatro (M1-M5)** (Somogyi y col., 1994; Yamaguchi y col., 1994; Wang y col., 1995a; Eglen y col., 1996; Hegde y col., 1997).

Desde el punto de vista farmacológico, mediante análisis sobre la unión a receptores se demostró la presencia de los subtipos M1, M2 y M3 (Kondo y col., 1995). Aunque los estudios de unión del receptor revelaron que predominan los receptores M2, los M3 median las contracciones colinérgicas (Eglen y col., 1994; Harriss y col., 1995; Hegde y col., 1997; Yamaguchi y col., 1996; Lai y col., 1998). **La estimulación de los receptores M3 por la acetilcolina conduce a la hidrólisis IP_3 y luego a la liberación del Ca^{2+} intracelular y una contracción del músculo liso** (Harriss y col., 1995). **También se propuso** (Hedge y col., 1997) **que la activación simultánea de los receptores M2 aumenta la respuesta a la estimulación de los M3 por 1) inhibición de la adenilatociclasa y, por lo tanto, la supresión simpática mediada por la depresión del músculo detrusor 2) inactivación de los canales del K^+ o 3) activación de los canales inespecíficos de cationes.**

Matsui y col. (2000) crearon ratones mutantes carentes del receptor M3 y demostraron que este subtipo interviene en la secreción salival, la constricción pupilar y las contracciones del detrusor. Sin embargo, las señales mediadas por los receptores M3 de los órganos digestivos y reproductores son despreciables, quizá debido a los mecanismos superfluos por medio de otros subtipos de receptores muscarínicos de acetilcolina u otros mediadores. Además, comprobamos que la retención urinaria importante solo se produce en los varones; esto es un indicio de la diferencia considerable que hay entre ambos sexos respecto del mecanismo de la micción. Este ratón carente de M3 ofrece un modelo útil para la experimentación sobre la fisiopatología y la farmacología de la inestabilidad vesical en los animales.

Los antagonistas de los receptores muscarínicos, como tolterodina y oxibutinina (cuadro 23-5), son los fármacos que más se prescriben para la incontinencia urinaria. La oxibutinina es un antagonista muscarínico inespecífico que, además, tiene propiedades relajantes del músculo liso. La propiedad que posee la oxibutinina sobre la relajación del músculo liso puede ser de gran importancia solo si el fármaco se instila dentro de la vejiga. Debido a que los nuevos fármacos antimuscarínicos son un tópico de gran interés para el desarrollo farmacéutico, todos los urólogos deberían tener en cuenta a los subtipos de receptores muscarínicos y su distribución en el tracto urinario inferior y otros órganos.

Deseamos presentar brevemente dos aspectos adicionales que los fármacos antimuscarínicos tienen sobre la vejiga y las glándulas salivales, y que son de gran impor-

Cuadro 23-5. *Fármacos con acción vesical*

Clasificación	*Ejemplos*	*Acción farmacológica*
Agentes anticolinérgicos	Atropina Glucopirrolato Oxibutinina Propantelina Tolterodina	Inhiben los receptores muscarínicos y reducen la respuesta a la estimulación colinérgica. Usados para disminuir la presión durante el llenado vesical y el tratamiento de las contracciones de la vejiga inestable
Relajantes del músculo liso	Diciclomina Flavoxato	La relajación directa del músculo liso reduce la presión intravesical durante el llenado y disminuye la gravedad y la presencia de contracciones de la vejiga inestable. La mayoría de estos agentes tiene cierto grado de acción anticolinérgica
Antagonistas cálcicos	Diltiazem Nifedipina Verapamilo	Usados en el tratamiento de las contracciones de la vejiga inestable para reducir la magnitud de las espigas lo que disminuye la entrada de calcio durante un potencial de acción
Abridores de los canales del potasio	Cromacalim Pinacidil	Aumentan el potencial de membrana para reducir la iniciación miogénica de las contracciones de la vejiga inestable
Inhibidores de la síntesis de prostaglandinas	Flurbiprofeno	Las prostaglandinas se implican en el aumento del tono del músculo liso en la inducción de la actividad espontánea. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría facilitar la relajación de la vejiga durante el llenado y disminuir su actividad espontánea
Agonistas β-adrenérgicos	Isoproterenol Terbutalina	La estimulación de los receptores β induce la relajación del cuerpo vesical, lo que provoca una disminución de la presión intravesical durante el llenado
Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina Imipramina	Estos agentes tienen propiedades anticolinérgicas, relajantes directas del músculo liso, e inhiben la recaptación de noradrenalina
Agonistas α-adrenérgicos	Efedrina Fenilpropanolamina Seudoefedrina	Aumentan el tono uretral y la presión de cierre por estimulación directa de los receptores α-adrenérgicos
Inhibidores de los nervios aferentes	DMSO Capsaicina Resiniferatoxina	Reducen el impulso sensitivo de la vejiga y por lo tanto aumentan la capacidad vesical y disminuyen la inestabilidad vesical
Estrógenos	Estradiol	La aplicación directa en la vagina o el tratamiento oral pueden aumentar el grosor de la mucosa urotelial, para lograr un cierre mejor y reducir la incidencia de incontinencia. Otras acciones pueden ser el aumento de los efectos adrenérgicos sobre la uretra y del flujo sanguíneo

DMSO, dimetilsulfóxido.

tancia clínica. Primero, los fármacos antimuscarínicos se metabolizan y sus metabolitos tienen efectos farmacológicos. Se demostró que la oxibutinina produce menos sequedad de boca que su metabolito, la desetoxibutinina (Gupta y Sathyan, 1999). Por lo tanto, la formulación de liberación controlada de oxibutinina mantiene la eficacia de este fármaco de liberación inmediata pero con una cantidad significativamente menor de efectos colaterales. En los trabajos in vivo en gatos se comprobó que la tolterodina tiene menor actividad sobre los receptores muscarínicos de las glándulas salivales que sobre los receptores muscarínicos de la vejiga (Nilvebrant y col., 1997). Por último, la eficacia clínica y los efectos colaterales de los antimuscarínicos dependen mucho del sitio y la velocidad del metabolismo.

Los receptores muscarínicos también se localizan antes de la unión, sobre las terminales de los nervios colinérgicos de la vejiga (Somogyi y col., 1992, 1996; D'Agostino y col., 1986, 1997, 2000; Braverman y col., 1998). La activación de los receptores preunión M1 facilita la liberación de acetilcolina (Somogyi y col, 1992, 1996), mientras que la activación de los receptores M2 y M4 inhibe la liberación (D'Agostino y col., 1997; Braverman y col., 1998). Se cree que los receptores inhibitorios M2 y M4 están activados sobre todo por mecanismos de autorretroalimentación durante períodos cortos de actividad nerviosa de frecuencia baja de manera que se suprime la transmisión colinérgica durante el almacenamiento de orina (Somogyi y col, 1992). Por otra parte, los receptores M1 se activan durante la actividad nerviosa de frecuencia elevada que sería la que aparece durante la micción, para participar entonces de un mecanismo amplificador que promueve el vaciamiento vesical completo. La facilitación mediada por M1 de la liberación del transmisor implica la activación de la cascada de transmisión de la señal fosfolipasa C/proteincinasa C, que propicia la apertura de los canales del Ca^{2+} de tipo L que son necesarios para la facilitación preunión (Somogyi y col, 1996, 1997). Los receptores inhibitorios y facilitadores muscarínicos también están presentes en el sistema nervioso central (de Groat y col., 1993; Yoshimura y de Groat, 1997a; Ishiura y col., 2001) y los ganglios parasimpáticos vesicales, donde modulan la transmisión nicotínica (de Groat y Booth, 1993). La capacidad para modular la neurotransmisión vesical por medio de la activación y la inhibición selectivas de los receptores presinápticos específicos puede hacer que en el futuro se desarrollen tratamientos farmacológicos nuevos destinados a las formas específicas de disfunción del tracto urinario inferior.

Selectividad muscarínica

En la actualidad hay subtipos selectivos de agentes definidos farmacológicamente. Se demostró que la darifenacina y la vamicamida poseen selectividad para el subtipo M3 (Newgreen y col., 1995; Yamamoto y col., 1985; Andersson, 1997). Sin embargo, no siempre tienen selectividad tisular, porque las glándulas salivales y otros tejidos también contienen receptores muscarínicos M3. Hay fármacos modernos que se probó que tienen selectividad para los tejidos. La tolterodina es un antagonista muscarínico que, comparado con las glándulas salivales, posee selectividad por la vejiga a pesar de que puede no ser un antagonista selectivo de tipo M3 (Nilvebrant y col., 1997; Andersson, 1998). Desde el punto de vista terapéutico es más importante tener selectividad tisular que para los subtipos (Nilvebrant y col., 1997; Andersson, 1998). Un fármaco antimuscarínico en verdaderamente selectivo *sin* sequedad bucal es el "santo grial" del tratamiento farmacológico de la inestabilidad vesical.

Mecanismos purinérgicos

Se comprobó contribución purinérgica a la estimulación parasimpática in vivo y estimulación in vitro en especies diferentes como la rata, el conejo y el cobayo. (Burnstock y col., 1972; Chancellor y col., 1992; Burnstock, 1996). **Sin embargo, la evidencia de la presencia de neurotransmisión purinérgica en los seres humanos es menor, al menos en cuanto a las respuestas normales a la estimulación, pero esa neurotransmisión puede intervenir en condiciones patológicas como las vejigas inestables** (Palea y col., 1993; Burnstock, 2000).

El ATP actúa sobre dos familias de receptores purinérgicos: una de canales iónicos (P2X) y otra de receptores acoplados a la proteína G (P2Y) (Inoue y Brading, 1990, 1991; McMurray y col., 1997). Se identificaron siete subtipos de P2X y ocho de P2Y. El análisis de las relaciones de la actividad estructural de una serie de agonistas purinérgicos excitatorios sobre la vejiga del cobayo reveló un orden de potencia coincidente con los receptores $P2X_1$ o $P2X_2$ (Burnstock, 2000; Zhong y col., 2001). En otras especies (conejo, gato y rata) varios estudios señalaron la presencia de receptores excitatorios purinérgicos múltiples en la vejiga (Burnstock, 2000). Los experimentos inmunohistoquímicos con anticuerpos específicos para los receptores P2X existentes mostraron que los $P2X_1$ son el subtipo dominante en las membranas del músculo detrusor y el músculo liso vascular en la vejiga en la rata (Lee y col., 2000). Se detectaron grupos de receptores $P2X_1$ en las células del músculo liso de la vejiga de la rata, algunos de los cuales estaban relacionados en gran medida con varicosidades nerviosas. El método Northern blot y la hibridación in situ revelaron la presencia de mRNA de $P2X_1$ y $P2X_4$ en la vejiga (Valera y col., 1995). Además, el ATP también parece actuar a través de los receptores P2Y en el músculo liso para suprimir las contracciones colinérgicas y purinérgicas (Burnstock, 2000; Lee y col., 2000).

Es posible que los nervios purinérgicos posean otras funciones en el tracto urinario inferior, porque los receptores excitatorios para el ATP están presentes en los ganglios parasimpáticos (Theobald y de Groat, 1989; Nishimura y Tokimasa, 1996; Zhong y col., 1998, 2001), las terminaciones nerviosas aferentes (Dmitrieva y col., 1998; Namasivayam y col., 1999; Burnstock, 2000; Lee y col., 2000) y las células uroteliales (Buffington y col., 1999; Vlaskovska y col., 2001). Se demostró la presencia de receptores purinérgicos excitatorios en los ganglios pelvianos del gato (Theobald y de Groat, 1989), el conejo (Nishimura y Tokimasa, 1996) y la rata (Zhong y col., 1998, 2001).

Receptores $P2X_3$ que se hallaron en las neuronas aferentes de diámetro pequeño en los GRD también se detectaron mediante métodos inmunohistoquímicos en la pared de la vejiga y el uréter en un plexo suburotelial de nervios aferentes (Lee y col., 2000). La administración intravesical o intraarterial de ATP o de 2-me-S-ATP activó las fibras aferentes vesicales y aumentó la actividad refleja de la vejiga (Dmitrieva y col., 1998; Namasivayam y col., 1999). Por otra parte, la desensibilización de los receptores purinérgicos mediante la administración intravesical de α,β-meATP, un agonista del receptor purinérgico, o el suministro de un antagonista del receptor, la suramina, deprimió la actividad aferente de la vejiga (Dmitreva y col., 1998; Namasivayam y col., 1999). **En los ratones carentes de $P2X_3$, la actividad de los aferentes inducida por la distensión de la vejiga se redujo en grado significativo** (Burnstock, 2000; Cockayne y col., 2000; Cook y McCleskey, 2000; Souslova y col., 2000). **Estos resultados indican que los receptores purinérgicos intervienen en las señales mecanosensibles de la vejiga.**

El ATP también es liberado por los nervios aferentes y podría actuar como un mecanismo de autorretroalimentación que regula la excitabilidad aferente. En dos estudios (Dmitrieva y col., 1998; Morrison y col., 1998) se presentó evidencia de la sensibilización purinérgica de las terminaciones nerviosas aferentes de la vejiga. La inyección intraarterial de ATP puede activar los nervios aferentes de la vegija. (Dmitreva y col., 1998), mientras que la suramina, un antagonista de ciertos tipos de receptores ATP (receptores purinérgicos P2X), administrada por vía intravesical, redujo un 50% la descarga de los mecanorreceptores vesicales inducida por la distensión de la vejiga (Morrison y col., 1998). La administración intravesical de α,β-meATP también redujo la descarga de los aferentes mecanosensibles, lo que se atribuyó a la desensibilización de los receptores purinérgicos en las terminaciones aferentes.

Por otra parte, la adenosina, que puede formarse a partir del metabolismo del ATP, puede deprimir las contracciones vesicales originadas en los nervios parasimpáticos por activación de los receptores inhibidores P1 en los ganglios parasimpáticos (Akasu y col., 1984), las terminales de los nervios posganglionares y el músculo vesical (Burnstock, 2000; Cockayne y col., 2000).

Mecanismos adrenérgicos

β-adrenérgicos

La estimulación de los receptores adrenérgicos β_2 y β_3 presentes en el detrusor de los seres humanos produce la relajación directa del músculo liso del detrusor (Andersson, 1993; Morita y col., 1993; Levin y Wein, 1995; Nishimoto y col., 1995). La relajación por un estímulo β-adrenérgico está mediada por la estimulación de la adenilciclasa y la acumulación del AMP cíclico (cAMP) (Levin y col., 1986; Andersson, 1993). También se utilizaron los bloqueantes β-adrenérgicos para la incontinencia urinaria por relajación uretral refleja inapropiada, debido a que el propranolol evita la reducción de la presión uretral luego de la estimulación de las raíces sacras (McGuire, 1978; McGuire y Herlihy, 1978). Sin embargo, los antagonistas β-adrenérgicos no son particularmente útiles para el tratamiento de los trastornos vesicales o uretrales (Takeda y col., 1997; Castleden y Morgan, 1980; Naglo y col., 1981).

Otro método farmacológico para aumentar los niveles del cAMP es el uso de inhibidores de la fosfodiestearasa (FDE). La FDE es la enzima que cataliza la degradación del cAMP a AMP y por lo tanto, limita la acción del cAMP (Andersson, 1997; Longhurst y col., 1997). Hay varias clases de FDE que tienen afinidad por un sustrato en particular, especificidad para la especie y la distribución tisular, y selectividad farmacológica (Truss y col., 1996; Longhurst y col., 1997). **En la actualidad, se desarrolla gran cantidad de investigaciones para tratar de identificar la isoforma específica de la FDE presente en la vejiga, como contrapartida de la FDE del pene** (Truss y col., 1996). **La inhibición selectiva de la FDE vesical provocaría un aumento de los niveles basales de cAMP (y quizá la relajación del detrusor) y el incremento de la sensibilidad y la eficacia de los agonistas β-adrenérgicos.** Por lo tanto, es posible que en el futuro se pueda combinar un agonista β selectivo con un inhibidor de la FDE selectivo, lo que podría ser eficaz para relajar el detrusor.

α-adrenérgicos

Aunque la estimulación α-adrenérgica no tiene mucha importancia en la vejiga normal, en la actualidad hay evidencia de que, en condiciones patológicas, la densidad de los receptores α-adrenérgicos puede aumentar de tal modo que las respuestas vesicales inducidas por la noradrenalina pasan de la relajación a la contracción. Se postuló que este aumento de la respuesta puede contribuir con la hiperactividad de la vejiga que se observa en condiciones patológicas, como uropatía obstructiva e incontinencia (Andersson, 1997). En una comparación de las densidades de los receptores en las vejigas normales e inestables de los seres humanos realizada por Lepor y col. (1989) se demostró que en las vejigas inestables la densidad de los receptores muscarínicos fue significativamente menor, mientras que la de los receptores α-adrenérgicos fue superior.

Los mecanismos α-adrenérgicos tienen una importancia mayor en la función uretral. Hay datos farmacológicos y fisiológicos importantes que indican que el tono de la uretra y la presión intrauretral están influenciados por los receptores α-adrenérgicos. La unión de los radioligandos revela que en la uretra del conejo hay receptores adrenérgicos α_1 y α_2. (Yamaguchi y col., 1993). En los animales hembra la mayoría de los receptores α-adrenérgicos son del subtipo α_2 (Andersson, 1993), mientras que los receptores α_1 predominan en los machos. El músculo liso aislado de la uretra de los seres humanos también se contrae en respuesta a los agonistas α-adrenérgicos (Yalla y col., 1977; Awad y col., 1978; Nordling, 1983; Mattiasson y col., 1984). Los antagonistas adrenérgicos α_1 bloquean esta contracción. Del mismo modo, **la estimulación del nervio hipogástrico produce un aumento de**

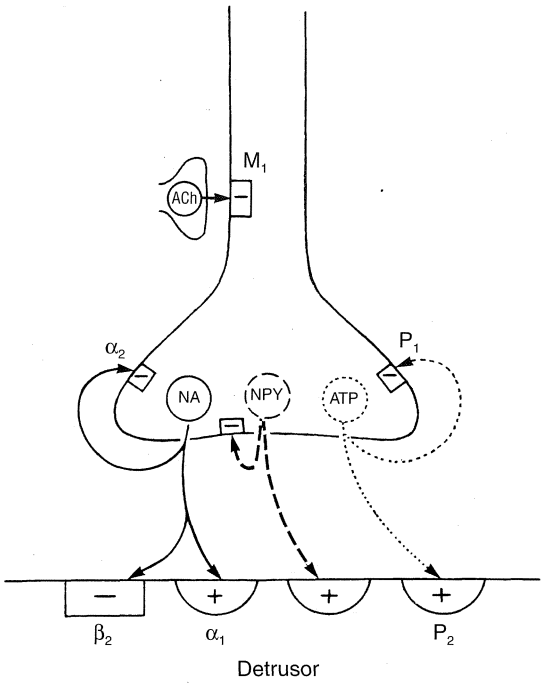


Fig. 23-22. Esquema de los transmisores posibles en una terminación adrenérgica que inerva la vejiga o la uretra. La noradrenalina (NA) puede activar los receptores adrenérgicos α_1 y producir la contracción (+), o activar los receptores β y causar relajación (–) del detrusor. También puede inhibirse la retroalimentación de la liberación de NA, vía los receptores α_2. El neuropéptido Y (NPY) puede producir la contracción (+) del músculo liso o inhibir la liberación de acetilcolina (Ach) (no se muestra) o la retroalimentación puede inhibir la liberación de NA. El trifosfato de adenosina puede activar los receptores P_2 del detrusor, lo que estimula la contracción (+) o la inhibición (–), además de liberar ATP, vía los receptores preunión P_1. La liberación de Ach de las terminaciones de los contactos sinápticos con una varicosidad adrenérgica puede inhibir la descarga de los axones adrenérgicos por activación de los receptores M1.

la presión intrauretral, que es bloqueada por los antagonistas adrenérgicos α_1 (Awad y col., 1976; Yalla y col., 1977). Estos hallazgos avalan en uso de los agonistas α-adrenérgicos para favorecer el almacenamiento urinario por aumento de la resistencia uretral.

Por otra parte, los α-adrenérgicos facilitan la emisión de orina en presencia de una resistencia uretral funcionalmente aumentada, como sucede en la hiperplasia prostática benigna. Sin embargo, los efectos colaterales como los mareos, que pueden deberse al bloqueo de los receptores adrenérgicos α_1 en el sistema cardiovascular limitan su uso. Debido a que los adrenorreceptores α_{1A} son el subtipo más importante en la próstata y la uretra y a que los demás subtipos de receptores adrenérgicos α_1 (α_{1A}, α_{1B}, α_{1D}) se hallan en los vasos sanguíneos, se realizaron pruebas clínicas con antagonistas selectivos de los α_{1A} en pacientes con hiperplasia prostática benigna, con el fin de determinar si los efectos colaterales pueden reducirse sin disminuir la eficacia (Steers, 2000). Aunque los fármacos α_{1A} selectivos reducen la resistencia en la salida, no hay informes que indiquen que alivian síntomas como urgencia miccional, poliquiuria y nocturia. El fracaso de los α_{1A} selectivos en reducir los síntomas puede reflejar la contribución de otros subtipos de receptores en la disfunción del tracto urinario inferior en la hiperplasia prostática benigna (Steers, 2000).

Los antagonistas adrenérgicos α_2 aumentan la liberación de noradrenalina en los tejidos uretrales por medio de un mecanismo presináptico, pero esto no afecta la contractilidad del músculo liso uretral in vitro (Mattiasson y col., 1984; Willette y col., 1990). La uretra de los seres humanos carece de receptores adrenérgicos posunión α_2, aunque la activación preunión in vitro de esos receptores produce una inhibición de la retroalimentación de la liberación de noradrenalina. Los datos farmacológicos y electrofisiológicos indican que los nervios adrenérgicos influyen en la transmisión colinérgica excitatoria en los ganglios de la pelvis. De Groat y Booth (1980) comprobaron en el gato que los nervios hipogástricos inhiben la transmisión colinérgica excitatoria en los ganglios vesicales por activación de los receptores adrenérgicos α_2 (fig. 23-22). Por el contrario, los agonistas β-adrenérgicos facilitan la transmisión de los ganglios vesicales.

Tono uretral en las mujeres

Taki y col. (1999) dividieron toda la longitud de la uretra femenina en varias partes y estudiaron el efecto contráctil regional de noradrenalina, clonidina, acetilcolina y cloruro de potasio. Sus hallazgos indican que la inervación simpática ayuda a mantener el reposo del tono uretral, sobre todo a través de los receptores adrenérgicos α_1. Con la identificación reciente de al menos tres subtipos de receptores adrenérgicos α_1 con perfiles farmacológicos diferentes, es posible desarrollar agonistas adrenérgicos específicos de la uretra destinados al tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo. Este fármaco sería bienvenido porque hasta el momento la FDA (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos no aprobó medicamentos para el tratamiento de la incontinencia de esfuerzo.

Óxido nítrico

El óxido nítrico (NO) se identificó como un transmisor inhibitorio importante que actúa como mediador en la relajación del músculo liso uretral durante la micción (Andersson y col., 1992; Andersson, 1993; Andersson y Persson, 1995; Bennett y col., 1995, 1997). En 1931, Barrington postuló que la estimulación del nervio pelviano, además de evocar la contracción vesical, produce la relajación uretral. En realidad, mediante estudios se comprobó una reducción de la presión uretral inmediatamente antes de una contracción vesical (Scott y col., 1964; van Waalwijk y col., 1991). La reducción de la presión uretal mediante la estimulación de las raíces sacras favorece la teoría que indica que los nervios parasimpáticos median esta relajación.(McGuire and Herlihy, 1978; Torrens, 1978). La inervación colinérgica de la uretra se comprobó mediante la identificación histoquímica de las fibras teñidas por acetilcolinesterasa y los hallazgos ultraestructurales que muestran varicosidades con vesículas claras pequeñas en la uretra de los seres hu-

manos (Ek y col., 1977; Gosling y col., 1977). Los agonistas colinérgicos exógenos no relajan sino que contraen el músculo liso uretral in vivo (Nergardh y Boreus, 1972; Yalla y col., 1977; Ek y col., 1978) e in vitro (Ek y col., 1978). Por lo tanto, las vías parasimpáticas que median la relajación uretral deben depender del transmisor no colinérgico.

En la rata, al NO lo liberan los nervios posganglionares que nacen en las neuronas que se hallan en los ganglios pelvianos mayores (Fraser y col., 1995) (véase fig. 23-16). Estas neuronas contienen la óxido nítrico sintasa (NOS), la enzima que sintetiza el NO, así como la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) diaforasa, un marcador para la NOS (Vizzard y col., 1994). Estudios electrofisiológicos en ratas hembra mostraron que la estimulación eléctrica de las raíces espinales lumbosacras (L6-S1) despierta las contracciones y la relajación simultáneas de la vejiga (Fraser y col., 1995). La relajación uretral se suprimió por acción de los inhibidores de la NOS, sin alterar las respuestas vesicales. La inhibición se anuló por la administración de L-arginina, un precursor de la NOS. La relajación uretral por estimulación eléctrica se anuló por agentes bloqueantes ganglionares, lo que indica que estaba mediada por la estimulación de los axones parasimpáticos preganglionares en las raíces lumbosacras.

El NO también interviene en el control de la actividad nerviosa aferente de la vejiga. Los inhibidores de la NOS, administrados por vía sistémica o intratecal, no afectan la micción normal, tanto en las ratas conscientes como en las anestesiadas. Sin embargo, la inestabilidad vesical que acompaña a la irritación con turpentina o ácido acético disminuye con la aplicación de los inhibidores de la NOS en la médula (Rice, 1995; Kakizaki y de Groat, 1996). No obstante, la capsaicina administrada intravesical induce la inestabilidad de la vejiga, que no es influenciada por un inhibidor de la NOS, aunque los efectos conductuales de la irritación se reducen (Pandita y col., 1997). Se cree que la NOS interviene mediando los efectos que dependen del receptor del *N*-metil-D-aspartato pero no de los receptores de la neurocinina-2 (NK2). Los componentes inhibitorios del reflejo somatovesical en respuesta a la estimulación eléctrica del nervio tibial también se reducen por la inhibición de la NOS (Morrison y col., 1996). Otro estudio también indica que **la aplicación intravesical de NO puede suprimir la inestabilidad vesical de las ratas inducida por la irritación de la vejiga con ciclofosfamida. Se cree que estos efectos están mediados por la supresión de la actividad aferente de la vejiga** (Ozawa y col., 1999).

Posible diferencia sexual en la inervación colinérgica y nitrérgica de la uretra

Se ha identificado un impulso excitatorio colinérgico parasimpático (véase fig. 23-16) en la uretra de las ratas machos pero no en la de las hembras (Flood y col., 1995; Kakizaki y col., 1997). Esto se demostró por medición intrauretral de la presión durante la micción, luego de bloquear la actividad del EUE con un agente bloqueante neuromuscular. En estas condiciones la presión uretral en las ratas macho aumentó durante la micción. Este reflejo uretral fue bloqueado por el hexametonio (un bloqueante ganglionar), se vio marcadamente reducido por la atropina y aumentado por un inhibidor de la NOS. Sin embargo, la sección de los nervios simpáticos o la administración de un agente bloqueante α-adrenérgico (prazosín) no produjeron alteración alguna. Estos resultados indican que, en las ratas macho, la actividad de los nervios parasimpáticos induce una contracción muscarínica colinérgica predominante en la uretra y una relajación secundaria mediada por el NO. Estos estudios implican la posibilidad de una diferencia entre los sexos y, en especial, de las vías nitrérgicas en la uretra de los seres humanos.

El tono del músculo liso y el óxido nítrico

La relajación del músculo liso no mediada por el NO se debe a un aumento en la producción del monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) intracelular. Los mensajeros segundos cAMP y cGMP se sintetizan a partir de los trifosfatos de los nucleósidos correspondientes, por las adenilatociclasas o guanilato ciclasas solubles o unidas a la membrana celular. El cAMP y el cGMP se inactivan por acción de la FDE, mediante el clivaje hidrolítico de la unión ribosa 3´-fosfato. Por lo tanto, el nivel de los segundos mensajeros intracelulares puede ser regulado por isoenzimas de la FDE (Truss y col., 1999).

Debido a su papel central en la regulación del tono del músculo liso y la variación tan grande de las isoenzimas que hay entre las especies y los tejidos, la FDE se convirtió en un blanco interesante en el campo del desarrollo farmacológico. Es más, ya se definieron siete familias de FDE, 16 genes y 33 enzimas proteicas individuales. La esperanza es que puedan desarrollarse FDE específicas para la vejiga.

Los resultados obtenidos por los estudios sostienen que en el músculo liso del detrusor de los seres humanos pueden encontrarse las isoenzimas de la FDE-I a la FDE-V (Truss y col., 1996). En pacientes con inestabilidad vesical que no responden a los fármacos anticolinérgicos convencionales se probó el inhibidor selectivo de la FDE-I vinpocetina, con resultados preliminares alentadores (Truss y col., 1997).

Neuropéptidos aferentes

Los estudios inmunocitoquímicos revelaron que las neuronas aferentes de la vejiga contienen varios neuropéptidos, incluidos sustancia P, neurocinina A, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), el péptido activador de la adenilato ciclasa hipofisaria y encefalinas (de Groat 1989; de Groat y col., 1993; Yoshimura y de Groat, 1997a). **Muchos de esos péptidos, que están contenidos en los aferentes vesicales de las fibras C sensibles a la capsaicina, se liberan en la vejiga por la estimulación nociva y contribuyen con la respuesta inflamatoria a partir de la extravasación del plasma, la vasodilatación y, las alteraciones de la actividad del músculo liso de la vejiga** (Maggi, 1993; Ishizuka y

col., 1994; 1995). **Estos agentes también funcionan como transmisores de las terminales aferentes en la médula espinal.**

Taquicininas

Las taquicininas son una familia de péptidos pequeños cuyos miembros principales son la sustancia P, la neurocinina A y la neurocinina B. Las taquicininas se hallan tanto en el sistema nervioso central como en el sistema nervioso periférico. En los nervios periféricos las taquicininas se localizan en mayor medida en las terminaciones de las fibras C sensitivas desmielinizadas. Los efectos biológicos diversos de las taquicininas están mediados por tres receptores, denominados NK1, NK2 y NK3, que pertenecen a la superfamilia de los siete receptores acoplados a la proteína G presentes en la transmembrana (Khawaja y Rogers, 1996). Los estudios que también implican los trabajos más recientes de Ruggieri y col. (2000) confirmaron la presencia de NK1 y NK2 en la vejiga del cobayo, pero no de NK3. Se comprobó que los antagonistas específicos de NK2 y NK1 reducen la respuesta al dolor en un modelo experimental de cistitis inflamatoria en animales (Ruggieri y col., 2000). Los resultados señalan que la **liberación de taquicinina en respuesta a la irritación de las fibras C sensitivas sensibles a la capsaicina está mediada sobre todo por los receptores NK2 y en parte por los receptores NK1** (Maggi 1995a, 1995b) (cuadro 23-6).

Las taquicininas liberadas en la vejiga actúan sobre: 1) los receptores NK1 en los vasos sanguíneos e inducen extravasación plasmática y vasodilatación, 2) los receptores NK2, para estimular las contracciones vesicales, y 3) los receptores NK2 sobre las terminales aferentes primarias para aumentar la excitabilidad durante el llenado o la inflamación de la vejiga (de Groat, 1989; Andersson, 1993; Morrison y col., 1995).

La administración intratecal de antagonistas de los NK1 (RP 67580 y CP 96345) aumentó la capacidad de la vejiga en las ratas conscientes normales, sin modificar la presión evacuatoria, mientras que los antagonistas de los NK2 fueron inefectivos (Lecci y col., 1993). En las ratas la inestabilidad de la vejiga inducida por cistitis química, administración intravesical de capsaicina o, inyección intravenosa de L-dopa también fue anulada por la inyección intratecal de antagonistas de los NK1 (Ishizuka y col., 1994; Lecci y col., 1994). La inestabilidad vesical inducida por la capsaicina se redujo mediante un antagonista NK2 (SR 48965) sin influir sobre la micción normal Lecci y col., 1997). En los cobayos anestesiados, el TAK-637, un antagonista del NK1, administrado por vía oral o intravenosa, también aumentó el umbral de volumen, indujo la micción e inhibió el reflejo miccional generado por la capsaicina aplicada en forma tópica en la vejiga (Doi y col., 1999). Estos resultados indican que el **impulso sensitivo hacia la médula espinal proveniente de los aferentes no nociceptivos de la vejiga está mediado por la acción de las taquicininas sobre los receptores NK1, mientras que el impulso proveniente de los aferentes nociceptivos puede estar mediado por los receptores NK1 y NK2.**

Los mecanismos de autorretroalimentación también pueden ser importantes en las terminaciones de los nervios aferentes (véase fig. 23-12). Como se mencionó, se sabe que algunos estímulos liberan neuropéptidos de los nervios aferentes y que esos neuropéptidos a su vez pueden sensibilizar a los aferentes. Se comprobó (Wen y Morrison, 1996) que los agonistas de los receptores NK2 sensibilizan a los mecanorreceptores vesicales por acción de los autorreceptores NK2 en las terminaciones sensitivas presentes en la mucosa vesical, para producir la combinación de efectos hallada con anterioridad con otros agentes sensibilizantes (Morrison, 1998). El bloqueante del receptor NK2 SR 48968 disminuye la sensibilidad de los mecanorreceptores vesicales y bloquea la sensibilización producida por los agonistas de NK2 y los niveles elevados de potasio en la orina. Esto indica que la sensibilización producida por el estímulo químico intravesical puede deberse al mecanismo que utiliza el receptor NK2. Sobre la base de estos hallazgos podría indicarse que la concentración elevada del potasio urinario o los niveles elevados de distensión vesical liberan neurocinina A de las terminaciones sensitivas, y que la sensibilización se debe a la acción del péptido relacionado con el gen de la calcitonina sobre los autorreceptores NK2 locales en las terminaciones sensitivas.

Cuadro 23-6. *Taquicininas y receptores de taquicininas*

Taquicinina	*Receptor*
Sustancia P	NK1
Neurocinina A	NK2
Neurocinina B	NK3

Otros neuropéptidos

Otros neuropéptidos aferentes tienen efectos sobre los órganos periféricos o las vías reflejas centrales que controlan el tracto urinario inferior. Sin embargo, los efectos pueden variar entre las especies o en sitios diferentes del tracto urinario inferior, o en ambos en forma simultánea. El péptido relacionado con el gen de la calcitonina aplicado por vía exógena o liberado por los aferentes primarios relaja el músculo liso y produce vasodilatación. El efecto de ese péptido sobre la vejiga es muy importante en el cobayo y el perro, pero está ausente en la vejiga de la rata y de los seres humanos (Andersson, 1993). El VIP, que está contenido en las fibras C aferentes así como en las neuronas posganglionares (de Groat y Booth, 1993), inhibe la actividad contráctil espontánea en el músculo vesical aislado de varias especies, incluidos los seres humanos. Sin embargo, el VIP suele tener poco efecto sobre las contracciones vesicales inducidas por los agonistas de los receptores muscarínicos o la estimulación del nervio (Andersson, 1993). Mediante estudios realizados in vivo en el gato se demostró que el VIP facilita la transmisión muscarínica pero no la nicotínica en los ganglios parasimpáticos, a la vez que deprime las contracciones de origen nervioso de la vejiga (de Groat y Booth, 1993).

En la médula espinal se responsabilizó a las vías aferentes que contienen VIP de la recuperación de los reflejos vesicales luego de una lesión medular. En los gatos con lesión medular crónica la inmunorreactividad VIP, que es un marcador de las terminaciones aferentes de las fibras C, se distribuye en un área más amplia del cuerpo dorsal lateral, lo que sugiere la aparición de axones aferentes después de la lesión medular (Yoshimura y de Groat 1997a; Doi y col., 1999). Además, los efectos de la administración intratecal del VIP están modificados. En los gatos normales el VIP inhibe el reflejo miccional, mientras que en los gatos parapléjicos, el VIP facilita el reflejo de la micción. Estos hallazgos indican que la acción de un transmisor alternativo de los aferentes de las fibras C puede ser responsable de la aparición de los reflejos vesicales por la fibras C en el gato parapléjico. En la rata normal, el VIP y el péptido activador de la adenilato ciclasa hipofisaria, otro miembro de la familia de los péptidos secretina, glucagón y VIP, también facilitan el reflejo de la micción por su acción sobre la médula espinal (Ishizuka y col., 1995). Estudios patch clamp de los preparados de cortes medulares de rata neonatal revelaron que el péptido activador de la adenilatociclasa hipofisaria tiene una acción excitatoria directa sobre las NPP, generada en parte por el bloqueo de los canales del K^+ (Miura y col., 2001). Por otra parte, el péptido activador de la adenilato ciclasahipofisaria posee una acción indirecta por activación excitatoria de las interneuronas.

Prostaglandinas, endotelinas y hormonas

Prostaglandinas

Las prostaglandinas se elaboran en todo el tracto urinario inferior y se implicaron en la contractilidad, las respuestas inflamatorias y la neurotransmisión de la vejiga. Las muestras de biopsia de la mucosa vesical excitatoria de los seres humanos contienen prostaglandinas (PG) I_2, PGE_2, $PGE_{2\alpha}$ y tromboxano A. En un orden descendente de potencia, $PGF_{2\alpha}$, PGE y PGE_2 contraen el detrusor de los seres humanos (Andersson, 1993). El comienzo de acción lento de estas sustancias pone de manifiesto un papel modulador de las prostaglandinas. Algunas de ellas pueden efectuar la liberación nerviosa de los transmisores, mientras que otras inhiben la actividad de la acetilcolinesterasa. Estas acciones brindan mecanismos por los que las prostaglandinas podrían aumentar la amplitud de las contracciones del detrusor de origen colinérgico (Borda y col., 1982).

El intento de usar prostaglandinas para facilitar la emisión de orina tuvo resultados diversos. Se demostró que la PGE_2 intravesical mejora el vaciamiento vesical en las mujeres con retención urinaria y en los pacientes con disfunción miccional neurogénica (Bultitude y col., 1976; Vadyanaathan y col., 1981; Tammela y col., 1987). Otros no pudieron comprobar la utilidad de la PGE_2 para lograr la evacuación completa de la vejiga (Delaere y col., 1981; Wagner y col., 1985). La PGE_2 intravesical produce urgencia y contracciones miccionales involuntarias (Schussler, 1990). En coincidencia con estos hallazgos, la inhibición de la síntesis de prostaglandina con indometacina reduce la inestabilidad del detrusor (Cardozo y Stanton, 1980).

Endotelinas

Al igual que las prostaglandinas, las endotelinas se producen en muchos tejidos, en particular en la mucosa y el endotelio vascular. En los seres humanos la inmnunorreactividad de la endotelina se localiza en el epitelio de transición que subyace en la vejiga (Saenz de Tejada y col., 1992). La endotelina 1 y la endotelina 3 contraen los fascículos aislados del músculo vesical (Maggi y col., 1990b). Es posible que del mismo modo que las prostaglandinas, las endotelinas puedan liberarse en el nivel local en respuesta a la distensión de la vejiga o la inflamación, y alterar la contractilidad del detrusor.

Péptido relacionado con la parathormona

Algunas sustancias liberadas en el nivel local causan la relajación del detrusor. El péptido relacionado con la parathormona lo elabora el músculo liso de la vejiga y aumenta por el estiramiento, tanto in vivo (Yamamoto y col., 1992) como in vitro (Steers y col., 1998). La distensión lenta o gradual podría liberar relajantes locales para lograr mantener así las presiones de llenado en niveles bajos.

Esteroides sexuales

Las diferencias de las respuestas de las vejigas de los seres humanos y los animales a la acción de los fármacos indican que los esteroides sexuales representan un papel en la contractilidad del detrusor. No es infrecuente que durante los momentos diferentes del ciclo menstrual las mujeres experimenten alteraciones miccionales o de la continencia, o dolor vesical. **Los esteroides sexuales no afectan la contractilidad vesical en forma directa, pero modulan los receptores e influyen en el crecimiento de los tejidos vesicales.** En las mujeres los receptores estrogénicos son expresados por el trígono (Iosif y col., 1981). Levin y col. (1980) observaron que el músculo del cuerpo vesical de los conejos jóvenes hembra tratados con estrógenos muestra una capacidad de respuesta mayor a los agonistas α-adrenérgicos, colinérgicos y purinérgicos. Otros comprobaron una disminución de la densidad de los receptores adrenérgicos y muscarínicos en la vejiga luego de la administración de estrógenos (Shapiro, 1986; Batra y Andersson, 1989). Al contrario de lo que se publicó en el estudio de Levin y col. (1980), Elliot y col. (1992) demostraron que en el músculo liso de la vejiga de las ratas tratadas con estrógenos las contracciones están disminuidas.

Los estrógenos también aumentan los receptores adrenérgicos en la uretra (Callahan y Creed, 1985). Ekstrom y col. (1993) informaron que la administración de estrógenos a las conejas ooforectomizadas hizo reaparecer las respuestas contráctiles a los agonistas α-adrenérgicos, mientras que las vejigas contraídas y las de los conejos normales no respondieron a esos agentes. Algunos clínicos combinaron estos agentes con una presión uretral

elevada en los pacientes con incontinencia de esfuerzo (Wilson y col., 1987). Sin embargo, la eficacia clínica del uso combinado de estrógenos con agonistas α ha sido cuestionada (Walter y col. 1978). **El efecto de los estrógenos sobre la continencia urinaria en el sexo femenino quizá sea resultado de numerosas acciones de esta hormona sobre los receptores adrenérgicos, la vasculatura y la morfología de la uretra. Además, la progesterona aumenta las contracciones eléctricas y colinérgicas de la vejiga.** Los estrógenos exógenos y la progesterona también inducen la actividad de la NOS en las vejigas de los cobayos hembra (Ehren y col. 1995). Se cree que este efecto último contribuye con el tratamiento hormonal para aliviar la inestabilidad del detrusor. El beneficio atribuido a los estrógenos orales o intravaginales, solos o combinados con otros fármacos, destinados al tratamiento de la incontinencia urinaria en las mujeres, señala que los esteroides sexuales representan un papel en las respuestas nerviosas o miogénicas del tracto urinario inferior (Kurz y col., 1993).

Urotelio y sensibilidad vesical

Se demostró que las células uroteliales pueden responder tanto a estímulos mecánicos como químicos y que, a su vez, liberan sustancias químicas como ATP (Fergusson y col., 1997) y NO (Birder y col., 1998). Se sabe que estos agentes tienen efectos excitatorios e inhibitorios sobre los nervios aferentes, que se localizan cerca del urotelio o en él (Bean y col., 1990; Yoshimura y de Groat, 1997a; Dmitrieva y col., 1998). Por lo tanto, se especuló que **el urotelio puede representar un papel en la sensibilidad de la vejiga en sus respuestas a estímulos locales químicos y mecánicos y que luego envía señales químicas a los nervios aferentes vesicales, que después llevan la información hacia el sistema nervioso central** (Fergusson y col., 1997).

El urotelio puede liberar NO, en particular durante la inflamación (Birder y col., 1998). La liberación del NO puede estimularse mediante ionóforo cálcico A-23187, noradrenalina y capsaicina. La sustancia P también actúa sobre los receptores de las células uroteliales para liberar NO. La liberación adrenérgica de NO por los fascículos vesicales se vio reducida en un 85% por la eliminación del urotelio. La desnervación de la vejiga no bloqueó por completo la liberación de la producción de NO inducida por la capsaicina, lo que demuestra la presencia de otros sitios de producción. Esto coincide con las observaciones que indican que la capsaicina liberó NO en los cultivos de células de rata, gato, conejo y seres humanos, y que el receptor de capsaicina (VR1) se expresa en las células uroteliales cultivadas. La expresión de la NOS en las neuronas aferentes también aumentó en la inflamación vesical crónica. Dado que el NO no tiene mucho efecto sobre el músculo detrusor, pero inhibe los canales del Ca^{2+} en las neuronas aferentes de la vejiga, es necesario esclarecer cuál es el papel del NO en el urotelio. Por lo tanto, **es posible que el NO intervenga en las vías inflamatorias y del dolor, y que sea parte de los mecanismos de señales sensitivas en los que participa el urotelio de la vejiga**.

El urotelio también libera prostaglandinas con dos funciones posibles: 1) la regulación de la actividad del músculo detrusor y 2) la citoprotección del urotelio, sobre la base del tratamiento efectivo de la cistitis hemorrágica por prostaglandinas (Jeremy y col., 1987). Las formas predominantes en el urotelio de los seres humanos detectadas en las muestras de biopsia son 6-oxo $PGF_{2\alpha}$ > PGE_2 > $PGF_{2\alpha}$ > tromboxano B_2. También se produce la PGI_2 (prostaciclina). Estos hallazgos se confirmaron y luego se reprodujeron en los cobayos, donde se comprobó que la producción más importante de prostaglandinas se generó en el urotelio. La producción de prostaglandinas también aumentó mucho con la inflamación (Saban y col., 1994). La síntesis de prostaglandinas también se produce en el uréter, donde se cree que son importantes en la regulación del peristaltismo ureteral y en la reducción del desarrollo de coágulos sanguíneos en la luz del uréter (Ali y col., 1998).

Además de su función como barrera firme para el agua, el urotelio también modula las respuestas contráctiles del músculo liso del detrusor a los estímulos muscarínicos y de otro tipo. Hawthorn y col. (2000) demostraron que en el cobayo hay una densidad de receptores muscarínicos mayor en el urotelio que en el músculo liso del detrusor. Las contracciones de bandas musculares denudadas de urotelio se inhibieron en presencia de una segunda banda vesical con el urotelio intacto, lo que no ocurrió si la segunda banda estaba denudada. Por lo tanto, el músculo liso del detrusor es sensible a un factor inhibidor difusible liberado por el urotelio, cuya naturaleza no se conoce bien hasta el presente. Este factor inhibidor no parece ser NO, un producto de la ciclooxigenasa, una catecolamina, adenosina ni GABA.

Serotonina

Se comprobó la presencia de serotonina (5-HT) en las células neuroendocrinas de la uretra y la próstata (Hanyu y col., 1987). En los animales, los agonistas de la $5\text{-}HT_2$, y quizá de la $5\text{-}HT_3$, contraen la uretra. Si condiciones inflamatorias promueven la liberación de serotonina de las células parauretrales, pueden aparecer síntomas de irritación como el síndrome uretral, debidos a mecanismos serotoninérgicos. Se demostró que el antagonista de la $5\text{-}HT_2$ cetanserina redujo la presión uretral en los seres humanos (Horby-Petersen y col., 1985). Sin embargo, la reducción de la presión uretral luego de la administración de cetanserina también puede ser resultado del bloqueo de los receptores α-adrenérgicos. (Thor y Katofiasc, 1995).

Farmacoterapia con capsaicina, resiniferatoxina, receptor vainilloide y fibras C

La capsaicina y su análogo la RTX ultrapotente son vainilloides que estimulan y desensibilizan a una población específica de nervios sensitivos (fibras C desmielinizadas) reduciendo la producción de dolor y la liberación de neuropéptidos. Debido a su propiedad única para desensibilizar las fibras C, los vainilloides son objeto de intensos estudios para utilizarlos en el trata-

miento del dolor, no solo de la vejiga sino de otros sistemas (Cheng y col., 1995; Chancellor y de Groat, 1999).

Las sensaciones normales del llenado vesical están mediadas por las fibras A-delta mielinizadas pequeñas. En el gato las fibras A-delta tienen un umbral de presión cuyos límites son similares a aquellos en los que los seres humanos sienten la primera sensación del llenado vesical (Janing y Morrison, 1986). Sin embargo, las fibras aferentes C, que son pequeñas y sin mielina, tienen umbrales mecánicos muy elevados y en el gato no responden, aun sometidas a niveles elevados de presión intravesical (Häbler y col., 1990). No obstante, se activan por la irritación provocada por noxas químicas (Häbler y col., 1990) o por el frío (Fall y col., 1990). Además, en los estados de irritación estas fibras comienzan a responder a la distensión vesical con presiones bajas, como sucede con las fibras A-delta mecanorreceptoras. Por lo tanto, las fibras C suelen ser "silenciosas" y tienen una función específica que es enviar señales en los cuadros inflamatorios o lesionales que se producen en la vejiga (Chancellor y de Groat, 1999) (figs. 23-23 y 23-24).

Los vainilloides capsaicina y RTX activan las fibras nerviosas sensitivas nociceptivas a través de un canal iónico (Caterina y col., 1997)**, conocido como receptor vainilloide subtipo 1 (VR1).** Este receptor es un canal catiónico no selectivo y se activa por los aumentos de temperatura que llegan a límites nocivos y por los protones, lo que pone de manifiesto que funciona como un transductor de estímulos termoalgésicos y de acidez, in vivo. Cuando son activados, los canales se abren, lo que permite una entrada de iones calcio y sodio, con lo que se despolarizan las terminaciones aferentes nociceptivas y se incia un impulso nervioso que corre por los nervios aferentes al sistema nervioso central. La temperatura perjudicial usa los mismos elementos, lo que explica por qué la boca siente calor cuando se come pimiento chile (Clapham, 1997). El VR1, antes conocido como receptor de la capsaicina, se localizó en la médula espinal, los GRD y los órganos viscerales, incluidos vejiga, uretra y colon. **La activación del VR1 provoca una corriente en espigas** (Liu y Simon, 1996) **y en forma selectiva excita y luego desensibiliza las fibras C. La desensibilización con capsaicina se caracteriza por ser prolongada y provocar una supresión reversible de la actividad de las neuronas sensitivas** (Craft y col., 1995). Con qué rapidez se desarrolla la desensibilización y durante cuánto tiempo se prolonga depende de la dosis y del tiempo de exposición a la capsaicina, así como del intervalo entre las dosis consecutivas (Szolcsányi y col., 1975; Maggi y col., 1988). El aumento transitorio de la concentración intracelular de los iones Ca^{2+} también activa las enzimas intracelulares, la liberación de los péptidos transmisores y la degeneración neuronal (Kawatani y col., 1989; Szallasi y Blumberg, 1990a).

La RTX es el ingrediente activo principal del euforbio, un derivado del látex desecado con aire (resina) extraído de una planta similar al cactus, *Euphorbia resinifera*. Esta planta pertenece a las euforbiáceas, una de las familias más importantes de las plantas medicinales, cuyos miembros más conocidos son la lechetrezna, el titímalo y el tártago. En 1975 se aisló el ingrediente activo más importante del euforbio y se denominó resiniferatoxina (Hergenhahn y col., 1975). En 1989 **la RTX se reconoció como un análogo ultrapotente de la capsaicina; sin embargo, su efecto farmacológico particular** (Szallasi y Blumberg, 1990a) **es la desensibilización sin excitación previa de la vía quimiorrefleja pulmonar** (Szolcsányi, 1990). En 1990 la unión específica de la [^{3}H] RTX brindó por primera vez una prueba directa de la existencia de un receptor vainilloide compartido con la capsaicina (Szallasi y Blumberg, 1990b). En 1997 se comunicó la clonación molecular de un receptor vainilloide, denominado VR1 (Caterina y col., 1997).

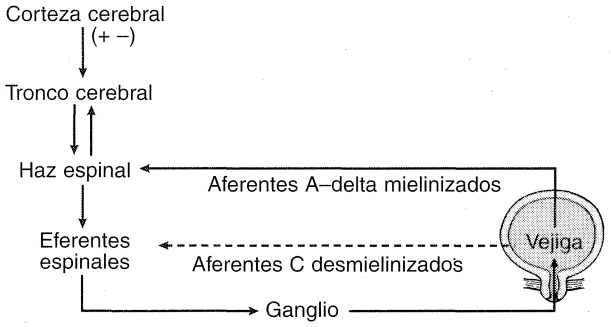


Fig. 23-23. Esquema que representa la contribución aferente A-delta predominante del reflejo miccional normal.

Acciones farmacológicas de los vainilloides en el receptor

El receptor vainilloide es un canal catiónico no selectivo, con una selectividad limitada al calcio (Caterina y col., 1997). Como regla general, la capsaicina y la RTX inducen la activación con lentitud pero con persistencia de la corriente en las neuronas de los GRD, como se registró mediante condiciones patch-clamp (Liu y Simon, 1994, 1996; Oh y col., 1996; Caterina y col., 1997; Szallasi y col., 1999a). La RTX evoca una variedad de corrientes en las neuronas sensitivas primarias que se diferencian de la de capsaicina en valores pico y en duración (Liu y Simon, 1996). Este hallazgo implica una heteroge-

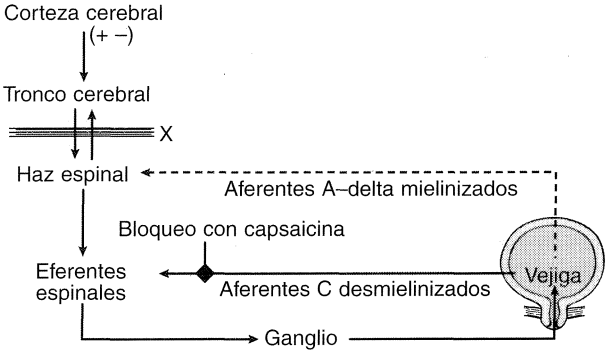


Fig. 23-24. Esquema que representa la conexión de la contribución aferente con el reflejo miccional de las fibras A-delta predominantes a las fibras C predominantes, luego de una enfermedad neurológica, el envejecimiento y quizá la enfermedad inflamatoria. Nótese que en estas condiciones la capsaicina (y otros vainilloides) puede bloquear la contribución de las fibras C.

neidad del receptor vainilloide. Un concepto actual es que el receptor vainilloide es un complejo formado por subunidades VR1 e isoformas VR. Asimismo, no es improbable que haya proteínas reguladoras asociadas con este receptor oligómero (Szallasi y Blumberg, 1999).

Efectos de excitación y desensibilización de los vainilloides

Excitación liberación de neuropéptidos sensitivos y de otros neurotransmisores. La capsaicina y la RTX inducen la captación de ^{45}Ca en una subpoblación de neuronas cultivadas disociadas de los GRD de rata (Winter y col., 1990). En forma secundaria a esta captación de calcio, la capsaicina y la RTX originan liberación de neuropéptidos y otros transmisores almacenados en los nervios sensibles al vainilloide, la que depende de la dosis utilizada.

Desensibilización. La diferencia principal entre la capsaicina y la RTX es que, en respuesta a la administración de RTX, la desensibilización predomina sobre la excitación (Szallasi y col., 1999a; Szallasi y Blumberg, 1999). Hasta hace poco, se creía que la divergencia entre las potencias estimuladoras y desensibilizantes de la RTX reflejaban la presencia de dos receptores vainilloides diferentes (denominados tipo C y tipo R), responsables de la excitación y la desensibilización, respectivamente (Szallasi y Blumberg, 1996; Bíró y col., 1998). En la actualidad este modelo está desacreditado por haberse comprobado que la unión de la RTX al receptor de vainilloides VR1 clonado de rata y la posterior captación de calcio imitan las respuestas de tipo C y R descritas para las neuronas de los GRD (Szallasi y col., 1999a).

La divergencia entre la excitación y la desensibilización producias por la RTX depende sobre todo de la cinética de la apertura de los receptores. La RTX abre la conductancia luego de un retraso inicial, pero luego provoca una corriente persistente. La elevación lenta de los niveles de calcio intracelular no es suficiente para generar la formación del potencial de acción; sin embargo, pueden activarse varios mecanismos dependientes del calcio (p. ej., la calcineurina), lo que provoca la desensibilización del receptor. Además, la RTX puede inhibir los canales de Na^+ insensibles a la tetrodotoxina (TTX) que intervienen en la generación del potencial de acción. Es posible que este efecto de la RTX esté mediado por los receptores de vainilloides, porque se evita mediante la aplicación simultánea del antagonista competitivo del receptor de vainilloides, la capsacepina (Kohane y col., 1999).

Mecanismos de la analgesia inducida por los vainilloides

La característica más común de los vainilloides es el efecto bifásico sobre la nocicepción térmica. Se cree que el efecto temprano refleja el bloqueo de la conducción (Holzer, 1991), presumiblemente debido a la inhibición de los canales del Na^+ insensibles a la TTX (Kohane y col., 1999). El tratamiento con RTX cambia el fenotipo de las neuronas sensitivas; la expresión de un número de péptidos y receptores se regula hacia arriba, mientas que, por el contrario, otros neurotransmisores se regulan hacia abajo (Szallasi y Blumberg, 1996). En el primer grupo se incluyen la galanina, el VIP y la enzima NOS (Farkas-Szallasi y col., 1995); los representantes de este último grupo son la sustancia P (Szallasi y col., 1999b) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (Szolcsányi, 1990).

Es muy probable que la sustancia P represente un papel importante en la transmisión del dolor. La depleción de la sustancia P en las ratas tratadas con capsaicina y RTX es importante. La alteración en la expresión de la sustancia P es reversible y se debe a una disminución de los niveles estables del mRNA que codifica la sustancia P (Szallasi y col., 1999b). La capsaicina y la RTX regulan hacia abajo la expresión de sus receptores propios (Goso y col., 1993; Farkas-Szallasi y col., 1995). Debido a que el VR1 representa un blanco compartido por los vainilloides, los protones y el calor nocivo (Caterina y col., 1997; Tominaga y col., 1998), la regulación hacia debajo de la expresión del VR1 podría intervenir de un modo importante en la analgesia inducida por los vainilloides en la prueba de la placa caliente (Xu y col., 1997; Ossipov y col., 1999).

Acciones de los fármacos sobre el músculo liso de la vejiga

En la clínica, para inhibir la actividad espontánea de la vejiga se utilizan dos clases importantes de agentes farmacológicos, entre los que se hallan el diltiazem y el verapamilo, así como los abridores de los canales del potasio, como el cromacalim y el pinacidil (véase cuadro 23-5) (Andersson, 1993, 1997; Andersson y col., 1999). Además, se trata en forma breve el efecto directo sobre la vejiga de los antidepresivos tricíclicos.

Bloqueantes de los canales del calcio

En el músculo liso de la vejiga, tanto la actividad espontánea de la vejiga como la actividad contráctil evocada están mediadas por la despolarización de la membrana y el movimiento del calcio dentro de la célula muscular lisa, a través de los canales del Ca^{2+} de tipo L (Brading, 1997; Fry y Wu, 1997). Además, en el músculo liso del detrusor se demostró la presencia de canales de Ca^{2+} y canales no selectivos de iones divalentes activados por el estiramiento (Brading, 1997; Fry y Wu, 1997; Martin y col., 1997). Lo único en común es que toda la actividad contráctil implica la entrada del calcio extracelular. Algunas formas de respuestas contráctiles están mediadas tanto por la entrada del calcio extracelular como por la liberación del calcio intracelular del retículo sarcoplasmático (Levin y Wein, 1995; Zderic y col., 1996; Brading, 1997; Fry y Wu, 1997; Martin y col., 1997).

La relación entre varias formas de respuesta contráctil con la traslocación y la liberación del calcio estuvo sujeta a numerosos estudios. La inhibición de la entrada del Ca^{2+} puede inhibir la actividad contráctil espontánea y la evocada (Levin y col., 1991). Los agentes bloqueantes

del Ca^{2+} de tipo L, como nifedipina, pueden reducir el nivel y la magnitud de la actividad contráctil miogénica espontánea, que depende en primer término de la entrada del calcio extracelular a través de los canales del Ca^{2+} de tipo L. Los bloqueantes de los canales cálcicos son menos efectivos para suprimir la contracciones mediadas por los nervios, las que dependen de la entrada del calcio extracelular y de la liberación estimulada del calcio intracelular por los mecanismos mediados por el IP_3 (Levin y Wein, 1995; Zderic y col., 1996; Brading, 1997). Esto genera la posibilidad de desarrollar agentes bloqueantes de los canales del calcio selectivos que eliminen las contracciones espontáneas sin afectar las miccionales.

Abridores de los canales del potasio

Los abridores de los canales del potasio como el cromacalim y el pinacidil (véase cuadro 23-5) estimulan la salida del potasio de la célula, lo que genera hiperpolarización de la membrana y reducción de la actividad contráctil espontánea (Andersson, 1993, 1997; Andersson y col., 1999). En el detrusor se identificaron tres tipos de canales del potasio: los sensibles al ATP (K_{ATP}), los que presentan conductancia pequeña dependientes del calcio (SK_{Ca}) y los canales con conductancia grande dependientes del calcio (BK_{Ca}) (Andersson, 1992; Trivedi y col., 1995). Hasta el presente no se ha aclaró cuál es la relación entre cada uno de esos canales del potasio y las formas diferentes de actividad contráctil (contracciones miogénicas, neurogénicas y miccionales). Sin embargo, es obvio que la manipulación farmacológica de los canales del calcio y del potasio puede disminuir la actividad contráctil espontánea (Levin y col., 1991; Andersson, 1992; Trivedi y col., 1995; Brading, 1997; Fry y Wu, 1997; Martin y col., 1997). Se documentó **que la instilación intravesical del abridor del canal K_{ATP} selectivo de la vejiga ZD6169 reduce en grado significativo la inestabilidad vesical en las ratas con obstrucción del tracto de salida vesical. El mecanismo de acción puede ser tanto directo sobre el músculo liso como una acción sobre las terminaciones nerviosas aferentes cercanas al urotelio** (Hu y Kim 1997; de Groat, 1999). **Por lo tanto, hay gran interés en el desarrollo de abridores específicos de los canales del potasio destinados al tratamiento de la inestabilidad vesical** (Pandita y Andersson, 1999).

Antidepresivos tricíclicos

Se demostró que los antidepresivos tricíclicos como la imipramina y la amitriptilina son clínicamente efectivos para reducir el nivel de inestabilidad vesical en condiciones determinadas (Wein, 1998). Su eficacia se relacionó con su actividad antimuscarínica, la inhibición de la translocación del calcio y las propiedades relajantes directas que tienen sobre el músculo liso y, quizá, una acción sobre el sistema nervioso central (Maggi y col., 1989). Cada una de esas acciones relajaría la vejiga y reduciría el nivel de la actividad espontánea. Como no son fármacos selectivos con mecanismos de acción múltiples, hay poca investigación en el desarrollo de agentes tricíclicos más selectivos de la vejiga.

Vías espinales ascendentes y descendentes

Es posible especular sobre los sitios de acción de los fármacos en la médula espinal, basándose en ciertos diseños experimentales. Por ejemplo, las alteraciones del umbral del volumen en la micción inducida (en ausencia de otras alteraciones de la actividad vesical) se interpretan como un signo del efecto sobre el segmento ascendente del reflejo miccional. Las alteraciones en la magnitud de las contracciones vesicales (o descarga del nervio pelviano) producidas por la estimulación del CMP (Matsumoto y col, 1995a, 1995b) pueden tomarse como un indicador de la acción sobre el segmento descendente del reflejo de la micción.

Mecanismos glutamatérgicos

En las ratas anestesiadas con uretano, la administración intratecal o intravenosa de antagonistas NMDA glutamatérgicos o del ácido α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico (AMPA) deprimió las contracciones vesicales reflejas y la actividad electromiográfica del EUE en los animales que tenían la médula espinal intacta, así como en los que presentaban lesión medular crónica (Yoshiyama y col., 1994, 1997). Estos resultados indican que las vías reflejas espinales que controlan la función de la vejiga y el esfínter utilizan los mecanismos de los transmisores NMDA y AMPA. En las ratas con lesión de la médula espinal, la actividad del músculo esfínter externo fue más sensible que los reflejos vesicales a los antagonistas glutamatérgicos, lo que elevó la posibilidad de que hayan dos vías reflejas diferentes con receptores glutamatérgicos disímiles (Yoshiyama y col., 1994). Esto se confirmó mediante las técnicas de hibridación in situ, que revelaron que las NPP sacras de la rata expresan niveles elevados de mRNA de las subunidades de los receptores AMPA GluR-A y GluR-B, y los receptores NR1, no así de las subunidades del receptor NR2 NMDA (Shibata y col., 1999). Por otra parte, las motoneuronas del núcleo del esfínter uretral expresan las cuatro subunidades del receptor AMPA (GluR-A, GluR-B, GluR-C y GluR-D), junto con una cantidad moderada de NR2A y NR2B, así como niveles elevados de las subunidades del receptor NR1. Es posible que esta diferencia en la expresión sea responsable de la diferencia de sensibilidad que poseen los reflejos de la vejiga y el esfínter hacia los antagonistas glutamatérgicos.

El glutamato también interviene como transmisor excitatorio en el segmento aferente del reflejo miccional. La expresión de C-*fos* inducida en las interneuronas medulares por activación de los aferentes vesicales se suprima con la administración de antagonistas de los receptores glutamatérgicos NMDA y no NMDA (Birder y de Groat, 1992; Kakizaki y col., 1996).

Aminoácidos inhibidores

En las ratas la inyección intratecal de agonistas de los $GABA_A$ o $GABA_B$ aumenta la capacidad de la vejiga y disminuye la presión de evacuación y la eficacia (Igawa y col., 1993). En la médula espinal de la rata re-

ción nacida también se hallaron mecanismos inhibidores de la glicina y los GABA, en las vías inhibitorias de las interneuronas locales que se proyectan en forma directa hacia las NPP (Araki, 1994). En los estudios clínicos se comprobó que la administración intratecal de un agonista de los receptores $GABA_B$ (baclofeno) aumentó el umbral de volumen necesario para inducir el reflejo miccional (Bushman y col., 1993). La administración intratecal de baclofeno en ratas conscientes resistentes a la capsaicina (depleción de la sustancia P) o a la paraclorofenilalanina (depleción de 5-HT) también produjo una inhibición de la micción provocada por la distensión, sensible al faclofeno. Debido a que el baclofeno también inhibe la liberación secundaria a la estimulación de campo del péptido relacionado con el gen de la calcitonina por parte de las terminaciones aferentes primarias en los cortes del cuerno dorsal, un sitio posible para esta acción es la supresión de la liberación del transmisor de las terminaciones aferentes primarias en la médula espinal.

Mecanismos adrenérgicos

En la médula espinal los receptores α-adrenérgicos pueden mediar los estímulos excitatorios e inhibitorios del tracto urinario inferior. En los gatos anestesiados, se comprobó la participación de los receptores adrenérgicos α_1 en una vía excitatoria noradrenérgica bulboespinal desde el locus coeruleus hasta los ramos parasimpáticos sacros que se dirigen a la vejiga (Yoshimura y col., 1988, 1990a, 1990b), aunque en estudios posteriores no se pudieron confirmar estos hallazgos en el gato no anestesiado (Espey y col., 1992).

Los experimentos en las ratas conscientes y anestesiadas (Ishizuka y col., 1996b; de Groat y col., 1999) revelaron que la administración intratecal de un antagonista adrenérgico α_1 (doxazosín) disminuyó la amplitud de las contracciones vesicales (Ishizuka y col., 1996b, 1997). El efecto inhibidor sobre la vejiga de los antagonistas adrenérgicos α1 intratecales fue más notorio en los animales con obstrucción crónica del tracto de salida de la vejiga (Ishizuka y col., 1996b). También se comprobó que la administración intratecal de doxazosina suprimió la inestabilidad vesical (contracciones de la vejiga inestable) en las ratas con hipertensión espontánea (Persson y col., 1997). Aunque la inyección intratecal de doxazosín suprimió la amplitud de las contracciones vesicales reflejas en las ratas anestesiadas, aumentó la frecuencia de las contracciones isovolumétricas, lo que indica la presencia de un mecanismo inhibitorio adrenérgico tónico (de Groat y col., 1999). Esto se confirmó mediante la inyección intratecal de fenilefrina, un agonista adrenérgico α_1, que disminuyó la frecuencia de las contracciones vesicales sin modificar su amplitud (de Groat y col., 1999). Por lo tanto, los segmentos eferentes y aferentes del reflejo miccional reciben impulsos excitatorios e inhibitorios, respectivamente, de los sistemas noradrenérgicos medulares.

La evidencia de un papel modulatorio de los receptores adrenérgicos α_2 en la micción es contradictoria porque hay trabajos que confirman que estos receptores tienen funciones facilitadoras e inhibidoras (de Groat y col., 1999; Ishizuka y col., 1996a). El atipamezol, un antagonista adrenérgico α_2 administrado por vía intratecal, puede aumentar la presión miccional en la rata consciente, lo que implica que hay un control adrenérgico inhibitorio sobre el tono (Ishizuka y col., 1996a). Sin embargo, la yohimbina, un antagonista adrenérgico α_2, inhibe la micción en las ratas anestesiadas con cloralosauretano (Kontani y col., 1992). En los pacientes parapléjicos, la inyección intratecal de clonidina eliminó la inestabilidad vesical (Dennys y col., 1998). Por otra parte, en los gatos medulotomizados conscientes, la clonidina, un agonista adrenérgico α_2, aumentó las presiones vesicales y facilitó la evacuación (Galeano y col., 1986).

Experimentos farmacológicos mostraron que la vía refleja vesicosimpática está modulada por mecanismos noradrenérgicos centrales (Danuser y col., 1995a; de Groat, 1999). En el gato anestesiado con cloralosa, tanto el prazosín como el doxazosín, antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1, eliminaron la descarga espontánea (Ramage y Wyllie, 1995) o la descarga refleja registrada en el nervio hipogástrico en respuesta a la estimulación del aferente del nervio pelviano (Danuser y col., 1995a). La administración de agonistas adrenérgicos α_2 también suprime la actividad simpática refleja (Danuser y col., 1995a). Estas observaciones indican que las vías noradrenérgicas bulboespinales proporcionan un control tónico excitatorio α_1 del reflejo simpático vesical en la médula espinal. En los animales anestesiados, en condiciones controladas los mecanismos inhibitorios adrenérgicos α_2 no se activan, pero pueden ser regulados en más elevando los niveles endógenos de noradrenalina por medio de la recaptación de un inhibidor (tomoxetina) o la noradrenalina (Danuser y col., 1995a). Estos resultados indican que el flujo simpático lumbar eferente está controlado por mecanismos excitatorios α_1 e inhibitorios α_2.

La activación de las motoneuronas del esfínter uretral por estimulación de la vejiga (nervio pelviano) o de los aferentes uretrales y perineales (nervio pudendo) es parte de un mecanismo que mantiene la continencia. Estos reflejos, registrados como descargas eferentes del nervio pudendo en los gatos anestesiados con cloralosa, se anularon por el prazosín, un antagonista de los receptores adrenérgicos α_1 (Gajewski y col, 1984; Danuser y col, 1995a; Downie 1999), pero no por el bloqueante α_2 idazoxán (Danuser y col., 1995a). Por otra parte, la clonidina, un agonista de los adrenorreceptores α_2 suprimió el reflejo en los gatos anestesiados (Downie y Biliak, 1988). La tomoxetina, un bloqueante de la captación de noradrenalina, administrada sola produjo una inhibición leve, y suministrada después del prazosín provocó una inhibición algo mayor. Sin embargo, facilitó mucho el acto reflejo cuanto se administró luego del idazoxán (Danuser y col., 1995b). Estos datos indican la presencia de una inhibición de la función esfinteriana mediada por los adrenorreceptores α_2 y una facilitación tónica de la función esfinteriana mediada por los adrenorreceptores α_1, y que el mecanismo inhibitorio dependiente de los adrenorreceptores α_2 es el modulador adrenérgico dominante del reflejo que corre por el nervio pudendo.

Mecanismos serotoninérgicos

Las neuronas que contienen 5-HT en el rafe del núcleo del tronco cerebral caudal envían proyecciones al cuerno dorsal, así como a los núcleos autonómicos y motores del esfínter, en la médula espinal lumbosacra. En los gatos, la activación de las neuronas del rafe o de los receptores de la 5-HT en la médula espinal inhibe las contracciones reflejas vesicales y la descarga de las vías eferentes sacras hacia la vejiga (McMahon y Spillane, 1982; Chen y col., 1993; de Groat y col., 1993); también inhibe la descarga de las neuronas del cuerno dorsal en la médula, generada por la estimulación de los aferentes nerviosos (Fukuda y Koga, 1991). En las ratas, la administración de m-clorofenilpiperazina, un agonista de los receptores 5-HT_{2C}, suprimió la actividad eferente de los nervios vesicales y las contracciones reflejas de la vejiga (Steers y de Groat, 1989). Estos efectos se bloquearon mediante mesulergina, un antagonista del receptor 5-HT_2 (Steers y de Groat, 1989; Guarneri y col., 1996). En los gatos, la administración intratecal de metisergida, un antagonista de la 5-HT_1 y la 5-HT_2, o de zatosetrona, otro antagonista de la 5-HT_3, disminuyó el umbral del volumen miccional (Espey y col., 1998), lo que implica que las vías serotoninérgicas descendentes deprimen el tono a través del segmento aferente del reflejo de la micción.

La administración intratecal de un antagonista de la 5-HT_{1A}, el 8-OH-DPAT, facilitó la actividad vesical, tanto en las ratas normales como en las que presentaban lesiones medulares, no así en aquellas cuyos aferentes vesicales se habían lesionado por el tratamiento con capsaicina al nacer (Lecci y col., 1992). Por otra parte, la administración del antagonista del receptor 5-HT_{1A}, el WAY 100635, que aumenta la velocidad de la descarga de las neuronas del rafe mediante el bloqueo de los autorreceptores inhibidores de la 5-HT_{1A}, inhibe las contracciones vesicales reflejas (Testa y col., 1999). La inhibición se antagoniza por el tratamiento previo con mesulergina, un antagonista del receptor 5-HT_2, lo que indica que los receptores 5-HT_2 intervienen en los mecanismos de inhibición descendentes del rafe y la médula (Testa y col., 1999).

Los núcleos autonómicos simpáticos así como los núcleos motores del esfínter también reciben un impulso serotoninérgico del núcleo del rafe (de Groat y col., 1979; Downie, 1999). La actividad serotoninérgica mediada por los receptores 5-HT_2 y 5-HT_3 aumenta el almacenamiento de orina mediante la facilitación de los reflejos esfinterianos (Danuser y Thor, 1996; Espey y col., 1998).

En un modelo de vejiga irritada se comprobó que la duloxetina, un inhibidor mixto de la noradrenalina y la recaptación de 5-HT (Sharma y col., 2000), **aumenta la actividad nerviosa del esfínter uretral y la vejiga** (Thor y Katofiasc, 1995). **La duloxetina posee efectos sobre la vejiga y el esfínter y se propuso como tratamiento tanto de la incontinencia de esfuerzo como de la de urgencia.** La duloxetina aumenta la actividad nerviosa del EUE y disminuye la actividad de la vejiga, por medio de los efectos sobre el sistema nervioso central. En la actualidad, el fármaco se halla en la fase de ensayos clínicos.

Péptidos opioides

Los péptidos opioides poseen una acción inhibitoria sobre las vías reflejas medulares. En la médula espinal del gato la inhibición de la actividad vesical refleja está mediada por receptores δ mientras que la mediación de la actividad del esfínter está a cargo de los receptores κ (de Groat y col., 1993; Yoshimura y de Groat, 1997a). En la rata, la inhibición vesical está mediada por ambos receptores, κ y δ (Dray y Metsch, 1984a, 1984b, 1984c).

Mecanismos purinérgicos

La activación del receptor de la adenosina A1 (y quizá de la A2) mediante la administración intratecal de un agonista produjo un aumento del umbral de volumen sensible a la cafeína en las ratas conscientes. Una vez conocida la distribución de los receptores de adenosina en la médula ósea, se cree que el sitio de acción del agonista de la adenosina A1 son las interneuronas excitatorias (Sosnowski y col., 1989).

En conclusión, el glutamato desempeña un papel importante en el circuito eferente espinal relacionado con la micción. El sistema noradrenérgico espinal, mediado por los receptores adrenérgicos α_1, tiene acción moduladora en el control de la micción, inhibe los impulsos aferentes de la vejiga y facilita el segmento descendente del reflejo miccional espinal hasta aumentar la contractilidad vesical. Los transmisores como 5-HT, purinas y GABA modulan en forma selectiva el umbral de volumen y actúan sobre la médula espinal sacra. Estos mecanismos pueden favorecer el desarrollo de otros tratamientos farmacológicos nuevos.

Centro de la micción protuberancial y mecanismos supraespinales

Mecanismos glutamatérgicos

El ácido glutámico interviene en la transmisión excitatoria de los sitios supraespinales en la vía del reflejo de la micción (fig. 23-25). El glutamato-L exógeno o su análogo, inyectados en sitios del tronco cerebral (locus coerleus o núcleo parabraquial) de gatos descerebrados que recibieron una estimulación eléctrica supracolicular, evocó las contracciones vesicales producidas por la evacuación o aumentó la frecuencia y la amplitud de las contracciones rítmicas de la vejiga (Kruse y col., 1990; Mallory y col., 1991).

La administración de agonistas glutamatérgicos en la región del CMP en gatos y ratas estimula la evacuación o aumenta la frecuencia y la amplitud de las contracciones vesicales (Mallory y col., 1991; de Groat, 1999), mientras que la inyección de agonistas en otros núcleos del tronco cerebral con una función inhibitoria conocida sobre la micción genera efectos inhibidores (Chen y col., 1993). En ratas anestesiadas la inyección dentro del ventrículo cerebral de antagonistas de los receptores AMPA o NMDA bloquea las contracciones vesicales reflejas, lo

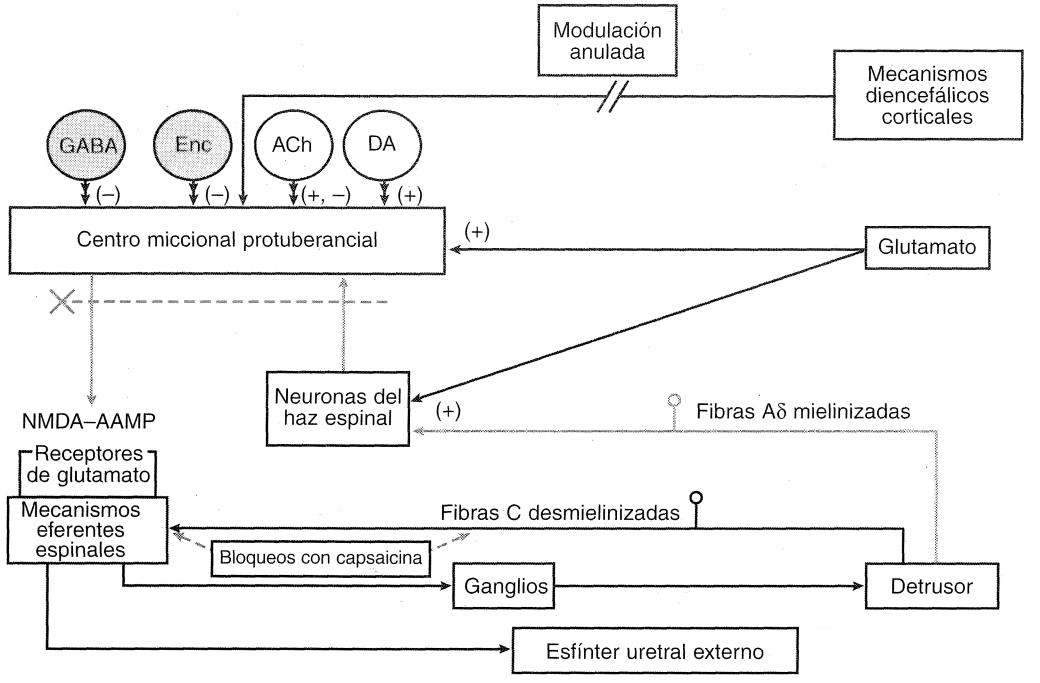


Fig. 23-25. Esquema de las vías reflejas centrales que regulan la micción en el gato. En condiciones normales la micción se inicia por una vía refleja supraespinal que pasa por el centro de micción protuberancial (CMP), en el tronco cerebral. La vía se estimula por los aferentes mielinizados (Aδ) conectados con los receptores de tensión en la pared vesical (detrusor). Las neuronas del tracto espinal llevan información al cerebro. Durante la micción, las vías provenientes del CMP activan el flujo parasimpático que va a la vejiga e inhiben el flujo somático hacia el esfínter uretral. La transmisión en el CMP está modulada por mecanismos corticodiencefálicos, cuya interrupción provoca inestabilidad vesical. En los animales con sección medular las conexiones entre el tronco cerebral y la médula espinal sacra están interrumpidas y, en un principio, la micción está bloqueada. En los animales con lesión medular crónica, aparece un reflejo miccional espinal estimulado por los aferentes vesicales desmielinizados (fibras C). La vía refleja de las fibras C suele ser débil o indetectable en los animales con un sistema nervioso intacto. La estimulación de los aferentes vesicales de las fibras C por instilación de agua helada dentro de la vejiga (estimulación por frío) activa los reflejos evacuatorios en los pacientes con lesión de la médula espinal. En los gatos con lesión crónica de la médula espinal la capsaicina (20 a 30 mg/kg, subcutánea) bloquea los reflejos que van por las fibras C, pero no los miccionales en los gatos intactos. La capsaicina intravesical también suprime la inestabilidad vesical y los reflejos evocados por el frío en los pacientes con disfunción vesical neurogénica. El ácido glutámico es el transmisor excitatorio principal en los segmentos ascendentes y descendentes de la vía refleja de la micción así como de las vías reflejas que controlan la función del esfínter. El glutamato actúa tanto en los receptores glutamatérgicos del *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA) como del ácido α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxasol-4 propiónico (AMPA). Otros neurotransmisores que regulan la transmisión de la vía refleja de la micción son el ácido γ-aminobutírico (GABA), las encefalinas (Enc), la acetilcolina (ACh) y la dopamina (DA). La ACh tiene efectos inhibitorios y excitatorios sobre la vía. Sinapsis excitatoria (+) y sinapsis inhibitoria (–).

que indica que la transmisión glutamatérgica cerebral es muy importante para la función evacuatoria (Yoshiyama y de Groat, 1996). Del mismo modo, Yokoyama y col. (1999) demostraron que el glutamato representa un papel importante en el modelo de oclusión de la arteria cerebral para el estudio de la inestabilidad de la vejiga.

Mecanismos colinérgicos

Los estímulos colinérgicos excitatorios que actúan en las vías de la micción se localizaron en el nivel supraespinal. En la circulación central del perro con perfusión cruzada se detectaron una disminución del umbral de volumen y un aumento de la presión miccional, luego de la administración de betanecol, un agonista muscarínico (O'Donnell, 1990). Un sitio de acción puede ubicarse en la región media del puente cerebral, porque los agonistas colinérgicos son efectivos luego de la descerebración supracolicular en la rata (Sillen y col., 1982). Sin embargo, la comprensión clara del papel de los receptores colinérgicos en la vía central de la micción debe esperar estudios con antagonistas. Es probable que en el tronco cerebral, en la modulación inhibitoria y facilitadora del reflejo miccional intervengan los mecanismos colinérgicos (Ishira y col., 2001). La microinyección de acetilcolina en el CMP de los gatos aumentó o disminuyó el umbral de volumen, lo que indujo una contracción refleja de la vejiga (Sugaya y col., 1987; Yoshimura y de Groat, 1997a). Estos efectos se bloquearon mediante atropina, lo que pone en evidencia el papel de los receptores muscarínicos.

Mecanismos GABAérgicos

A los GABA se les atribuye la función de transmisor inhibitorio en sitios supraespinales, donde pueden actuar como receptores $GABA_A$ o $GABA_B$ (de Groat y Booth, 1993; Yoshimura y de Groat, 1997a; de Groat y col., 1999). La inyección de GABA o muscimol, un agonista de los receptores $GABA_A$, dentro del CMP de los

gatos descerebrados anuló la actividad vesical refleja y aumentó el umbral de volumen para la micción inducida (Mallory y col., 1991). Estos efectos se revirtieron con la bicuculina, un antagonista del receptor $GABA_A$. Debido a que la bicuculina sola estimuló la actividad vesical y disminuyó el umbral de volumen para la micción, la vía del reflejo evacuatorio en el CMP debe inhibirse tónicamente por un mecanismo GABAérgico. La administración intraventricular cerebral del baclofén, un agonista $GABA_B$, anuló la micción suscitada por la distensión en las ratas anestesiadas con uretano, pero el efecto no fue bloqueado por el faclofeno, un antagonista de los receptores $GABA_B$ (de Groat y col., 1993).

Mecanismos dopaminérgicos

En el sistema nervioso central las vías dopaminérgicas ejercen efectos inhibidores y facilitadores sobre el reflejo miccional por medio de los receptores dopaminérgicos similares a D1 (subtipos D1 o D5) y similares a D2 (subtipos D2, D3 o D4) (Albanease y col., 1988; Kontani y col., 1990; Yoshimura y col., 1992, 1993, 1998; Kuno y col., 1999; Yokoyama y col., 1999; Seki y col., 2001) (véase fig. 23-25). En los gatos anestesiados, la activación de la neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra inhibe las contracciones vesicales reflejas a través de los receptores similares a D1 (Yoshimura y col., 1992). En un estudio también se reveló que un antagonista dopaminérgico (SCH 23390) facilitó el reflejo evacuatorio urinario mientras que un agonista de D1 (SKF 38393) no tuvo efecto sobre las contracciones vesicales reflejas en las ratas despiertas, lo que indica que la supresión de la actividad vesical mediada por el receptor D1 tiene acción estimulante en el estado de conciencia normal (Seki y col., 2001). En los monos la interrupción de esta inhibición del tono dopaminérgico por destrucción de la vía nigroestriada con la neurotoxina MPTP produce síntomas similares a los de la enfermedad de Parkinson, acompañados por vejigas inestables (Albanease y col., 1988; Yoshimura y col., 1993, 1998), como se informó en pacientes con enfermedad de Parkinson (Albanease y col., 1988; Yoshimura y col., 1993; Steers y col., 1996). La inestabilidad vesical se anuló mediante la estimulación de los receptores similares a D1 con SKF 38393 o pergolida (Yoshimura y col., 1993; 1998).

Por otra parte, en ratas, gatos y monos (Kontani y col., 1990; Yoshimura y col., 1993; 1998; Kuno y col., 1999; Yokoyama y col., 1999) la activación de los receptores dopaminérgicos similares a D2 con quinpirol o bromocriptina facilita la vía del reflejo miccional. La facilitación del reflejo miccional mediada por el receptor similar a D2 puede implicar acciones sobre el tronco cerebral porque la microinyección de dopamina en el CMP redujo la capacidad de la vejiga y facilitó el reflejo miccional en los gatos (de Groat y col., 1993). Receptores similares a D2 también intervienen en la inestabilidad vesical inducida por la oclusión de la arteria cerebral media en las ratas (Yokoyama y col., 1999). Por lo tanto, **las vías dopaminérgicas centrales tienen efectos diferentes sobre la micción y ejercen acciones sobre varios receptores en sitios diferentes del cerebro**.

Péptidos opioides

Las contracciones vesicales isovolumétricas fueron suprimidas por ación de la morfina administrada dentro de los ventrículos cerebrales y este efecto fue bloqueado por la naloxona (Dray y Metsch, 1984a, 1984b, 1984c). La naloxona administrada dentro de los ventrículos cerebrales también anuló los efectos de la morfina administrada por vía sistémica. **La naloxona sola, intraventricular o inyectada en forma directa en el CMP, facilita el reflejo miccional** (Hisamitsu y de Groat, 1984). **Tanto los receptores opioides μ como los δ median los efectos inhibidores bloqueados por la naloxona** (Hisamitsu y de Groat, 1984; Mallory y col., 1991; Downie, 1999).

En resumen, el glutamato actúa como un transmisor excitatorio en el circuito supraespinal del control de la micción. El glutamato también puede ser un mediador de la inestabilidad vesical luego de la lesión nerviosa. El papel de otros posibles transmisores excitatorios sigue en estudio. Varias sustancias pueden ejercer una acción moduladora significativa sobre los circuitos supraespinales (véase fig. 23-25) e influir en gran medida sobre la micción. Por lo tanto, los receptores de esas sustancias representan los sitios potenciales de las intervenciones terapéuticas.

MECANISMOS DE LA INESTABILIDAD VESICAL

Se usaron varios modelos para explorar la patogenia de la inestabilidad vesical y formular tratamientos para la incontinencia de urgencia. Se desarrollaron modelos de inestabilidad vesical en varias especies, que son importantes para el estudio de lesiones de la médula espinal, obstrucción, desnervación, enfermedad de Parkinson, cistitis intersticial, diabetes, esclerosis múltiples y envejecimiento (de Groat y col., 1993; Dupont y col., 1994). En la actualidad la rata con hipertensión espontánea brindó un modelo genético útil para la inestabilidad vesical (Steers y col., 1999). Una característica común a muchos de esos modelos es que las alteraciones de la función del músculo liso pueden producir cambios nerviosos a largo plazo. Los investigadores suelen evaluar los efectos en el corto plazo. Sin embargo, en la actualidad hay más conciencia de que los acontecimientos en el largo plazo que implican los factores de crecimiento conducen a cambios en las vías nerviosas, con implicancias para los trastornos de la micción. Los neurotransmisores, las prostaglandinas y los factores neurotróficos como el factor de crecimiento nervioso (NGF) son sustancias que brindan mecanismos para la comunicación entre el músculo y el nervio. Los trastornos en esos mecanismos pueden causar inestabilidad vesical secundaria a las alteraciones de las vías reflejas autonómicas. La inestabilidad vesical a su vez puede provocar incontinencia de urgencia. Es común el uso de la cistometría y la frecuencia urinaria para diagnosticar inestabilidad vesical y ambas pueden emplearse para monitorizar las respuestas a los fármacos u otras terapias. Un abordaje multidisciplinario con la incorporación de métodos bioquímicos, moleculares, farmacológi-

cos, fisiológicos y conductuales puede brindar una visión de la patogenia de la inestabilidad vesical.

Lesión de la médula espinal y vejiga neuropática

El daño de la médula espinal por encima del nivel sacro provoca inestabilidad vesical (Kaplan y col., 1991; Chancellor y col., 1997). La lesión de la médula espinal interrumpe el circuito supraespinal normal que controla el almacenamiento y la eliminación de orina. Luego del período de shock con retención urinaria que en general dura pocas semanas, se desarrolla una evacuación hiperrefléxica. Los datos electrofisiológicos revelan que esta inestabilidad vesical está mediada por un reflejo miccional espinal que surge en respuesta a una reorganización de las conexiones sinápticas en la médula espinal (de Groat, 1975; de Groat y col., 1981; 1990; Araki y de Groat, 1997). Además, los aferentes vesicales que no responden a las presiones intravesicales bajas en situaciones normales se tornan más mecanosensibles, lo que provoca el desarrollo de la vejiga inestable.

La micción normal se asocia con un reflejo espinobulboespinal mediado por fibras aferentes A-delta mielinizadas (de Groat, 1975; de Groat y col., 1993). **En algunas especies estas fibras solo representan el 30% de los aferentes vesicales. Comparadas con las fibras A-delta, las fibras C desmielinizadas prevalentes son relativamente insensibles a la distensión gradual de la vejiga urinaria,** al menos en el gato (Häbler y col., 1990). La mayoría de las fibras C en estas especies permanece silenciosa durante el llenado normal de la vejiga, aunque en la rata algunos estudios indican que las fibras C pueden disparase con presiones bajas (Sengupta y Gebhart, 1994), mientras que en otros ensayos (Morrison, 1998) se demostró la estimulación con presiones intravesicales más elevadas, de alrededor de 30 mm Hg. Luego de la lesión de la médula espinal aparece un reflejo espinal mediado por las fibras C sensibles a la capsaicina (véase fig. 23-25). Se cree que estos aferentes de las fibras C representan un papel en el desarrollo de la inestabilidad vesical luego de la lesión de la médula espinal. **Las fibras C sensibles a la capsaicina también parecen intervenir en la inestabilidad vesical luego de enfermedades de la motoneurona superior, como sucede en la lesión de la médula espinal, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Parkinson** (Fowler y col., 1992, 1994; Geirsson y col., 1995).

El conocimiento del mecanismo que subyace a la mecanosensibilidad aumentada de las fibras C luego de la lesión de la médula espinal surgió del examen de las células de los GRD correspondientes a la vejiga. La plasticidad de esos aferentes se manifiesta por el agrandamiento de esas células (Kruse y col., 1995) y el aumento de la excitabilidad eléctrica (Yoshimura y de Groat, 1997a, 1997b). Luego de la lesión medular se produce un aumento de la expresión de los canales del Na^+ con un umbral elevado del tipo TTX resistente a un umbral bajo de tipo TTX sensible.

La plasticidad (rigidez plástica) de los aferentes vesicales luego de la lesión de la médula espinal y las lesiones de la motoneurona superior puede involucrar el transporte retrógrado de las sustancias desde la médula espinal o la vejiga hacia la neurona del GRD. Las neuronas de los GRD correspondientes a la vejiga responden a una variedad de neurotrofinas (fig. 23-26), en especial al factor de crecimiento nervioso, que se relacionó con la hipertrofia de las células de los GRD vesicales en condiciones diversas (véase "Obstrucción del tracto de salida vesical" e "Inflamación"). Sin embargo, luego de la lesión de la médula espinal, la exposición de las neuronas de los

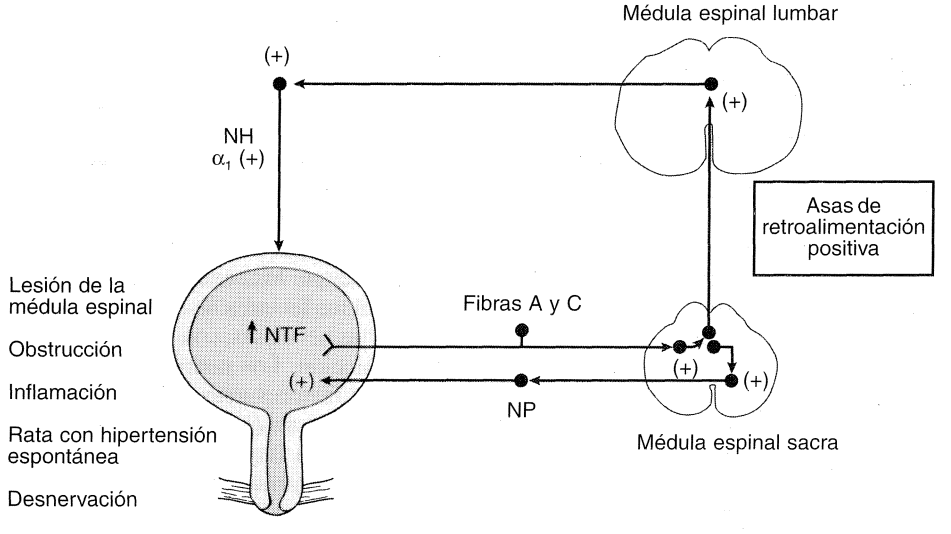


Fig. 23-26. Posibles mecanismos que intervienen en la plasticidad de las vías reflejas vesicales inducida por condiciones patológicas diversas. Las vejigas de ratas con lesión crónica de la médula espinal, obstrucción uretral, inflamación crónica y desnervación vesical, así como las ratas con hipertensión espontánea, exhiben un nivel aumentado de factores neurotróficos (NTF), como el factor de crecimiento nervioso. Los NTF pueden aumentar la excitabilidad de las neuronas aferentes vesicales de las fibras C y alterar los mecanismos reflejos de las vías excitatorias parasimpáticas en el nervio pelviano (NP) y en el hipogástrico (NH). Estos circuitos reflejos se organizan en la médula espinal como asas de retroalimentación positiva que inducen la actividad involuntaria de la vejiga. En ciertas circunstancias en esas ratas con hipertensión espontánea también están alterados los mecanismos eferentes periféricos; los mecanismos que excitan los receptores adrenérgicos α_1 se regulan hacia arriba, para ofrecer un impulso excitatorio adicional a la vejiga.

GRD cultivadas al factor de crecimiento nervioso exógeno promueve la expresión de los canales del Na^+ resistentes a la TTX, más que de los canales sensibles a TTX expresados después de la lesión de la espina (Aguayo y White, 1992). Por lo tanto, otras sustancias tróficas como el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), así como las neurotrofinas 3 y 4 pueden provocar las alteraciones morfológicas y electrofisiológicas en las células de los GRD luego de la lesión medular. Es de destacar que otros trastornos neurogénicos asociados con la incontinencia por urgencia responden al tratamiento intravesical con capsaicina, lo que sugiere que la rigidez plástica de las fibras C aferentes podría establecer la base neurogénica de la inestabilidad vesical (Geirsson, 1993; Fowler y col., 1994; Geirsson y col., 1995). La aparición de un circuito reflejo espinal activado por los aferentes vesicales de las fibras C representa un mecanismo de retroalimentación positivo (véase fig. 23-26), que puede no responder al control voluntario por los centros cerebrales superiores y por lo tanto ser capaz de desencadenar la evacuación involuntaria. **La prueba urodinámica con agua helada en la vejiga se propuso como método para evaluar el reflejo miccional mediado por las fibras C.** Aunque este examen requiere un ambiente de investigación controlado en forma estricta, no se mostró adecuadamente sensible o específico para el uso clínico sistemático (Chai y col., 1998; Chancellor y col., 1998).

Obstrucción del tracto de salida vesical

Es importante comprender que los síntomas molestos de los pacientes con obstrucción uretral están causados, en la mayoría de los casos, por la vejiga. Gosling y col. (2000) demostraron que en el conejo la obstrucción parcial y prolongada en la salida de la vejiga se acompaña de un descenso progresivo de la contractilidad del músculo liso del detrusor.

Las alteraciones que se producen en el músculo detrusor del conejo luego de la obstrucción del tracto de salida, incluidos hipertrofia de las células musculares lisas, reducción de los miofilamentos y daño de las mitocondrias dentro de las células del músculo liso del detrusor, son comparables con la menor respuesta del detrusor al carbacol y a la estimulación. Esta descompensación aumenta en forma progresiva hasta unos 70 días después del inicio de la obstrucción parcial, lo que indica que se produce una declinación continua de la estructura y la función de la vejiga. Los nervios autonómicos también son vulnerables a la obstrucción parcial, con degeneración axonal documentada hacia el día 7, que se torna cada vez mayor. Este tipo de investigación indica que el tratamiento de la obstrucción de la salida de la vejiga puede requerir intervención temprana para prevenir y revertir las alteraciones sufridas por la pared del detrusor.

Luego de la obstrucción parcial crónica de la uretra, la vejiga se agranda y es unas 15 veces más pesada, pero mantiene la misma forma que en los sujetos control; el crecimiento se hace sobre todo a expensas de la hipertrofia muscular. La superficie exterior de la vejiga hipertrófica está aumentada seis veces más que en los controles; el músculo incrementó su espesor tres veces y es más compacto. No se halla mitosis, pero hay un aumento generalizado del tamaño de las células musculares. Se produce una disminución leve en el volumen porcentual de las mitocondrias, un aumento del retículo sarcoplasmático y no hay modificaciones apreciables en el patrón de los miofilamentos. Las uniones gap entre las células musculares hipertróficas están prácticamente ausentes. Las fibras nerviosas intramusculares y las varicosidades con vesículas son más comunes en el músculo hipertrófico que en los controles (Gabella y Uvelius, 1990). No hay infiltración del músculo por el tejido conectivo y tampoco se produce en grado significativo la muerte de las células musculares.

La obstrucción en la salida de la vejiga con frecuencia produce hipertrofia del detrusor e inestabilidad vesical (Gosling y col., 2000). **La inestabilidad vesical con síntomas irritativos inducida por obstrucción se atribuyó a una hipersensibilidad de desnervación, debido a que se vio un aumento de las respuestas contráctiles del músculo liso vesical a los agonistas colinérgicos y a la estimulación eléctrica** (Speakman y col., 1987). **Las técnicas de la biología molecular también mostraron que las alteraciones de la contractilidad del detrusor pueden provenir de las alteraciones de las proteínas contráctiles** (Uvelius y col, 1989; Cher y col., 1990). Luego de la obstrucción, en el tracto urinario inferior puede producirse una variedad amplia de alteraciones estructurales, farmacológicas y fisiológicas (Levin y col., 1990). Entre éstas se incluyen la mayor densidad de las fibras nerviosas aferentes y eferentes, lo que indica que las alteraciones son propias de esos nervios (Steers y col., 1991a). Brading y Turner (1994) propusieron que todos los casos de inestabilidad del detrusor tienen una manifestación común: la alteración del músculo liso del detrusor que predispone a la contracción inestable. Esta alteración del músculo detrusor puede estar ocasionada por la reducción de la inervación motora funcional de la pared vesical. Los autores demostraron que la inestabilidad vesical, como se observa en el modelo de obstrucción en el cobayo, puede producirse sin la participación de un reflejo miccional. Si esta hipótesis es correcta, y la alteración funcional del detrusor en respuesta a la obstrucción en el flujo eferente se encuentra en un estado de excitabilidad aumentada del músculo liso, el desarrollo de fármacos debería dirigirse a inhibir la excitabilidad del detrusor (Andersson y col., 1999).

Mills y col. (2000) también estudiaron las anormalidades del músculo detrusor y su patrón de inervación en la inestabilidad idiopática del detrusor. Cuando se comparó con la pared vesical de los sujetos control se hallaron signos de que el músculo liso del detrusor con actividad contráctil alterada en forma espontánea coincide con un acoplamiento celular eléctrico aumentado, una desnervación en placas del detrusor y la hipersensibilidad al potasio (Mills y col., 2000). Esto es similar al comportamiento que presenta el detrusor en los pacientes con inestabilidad del detrusor secundaria a la obstrucción en la salida de la vejiga (Harrison y col., 1987) y a la inestabilidad vesical neurogénica (German y col., 1995). Lo que es ca-

da vez más evidente es que, en muchos tipos de inestabilidad vesical hay una anormalidad básica en el nivel de la pared de la vejiga (Mills y col., 2000). Una de las manifestaciones de esta anormalidad es la desnervación parcial del músculo liso del detrusor. Esto no excluye la presencia de otro tipo de aberración en el reflejo de la micción pero indica que no siempre algunas de esas aberraciones deba estar presente como prerrequisito para el desarrollo de la inestabilidad (Wang y col., 1995b).

Sin embargo, **las alteraciones también se producen en las redes nerviosas del sistema nervioso central luego de la obstrucción del tracto urinario inferior.** En las ratas la obstrucción en la salida de la vejiga causa aumento de un reflejo espinal (Steers y de Groat, 1988). Del mismo modo, en los seres humanos con obstrucción puede detectarse un reflejo espinal sensible a la capsaicina usando la prueba del agua helada (Chai y col., 1998). En el nivel de la médula espinal, la obstrucción estimula una expresión mayor de GAP-43, que se asoció con rebrote axonal luego de la lesión (Steers y Tuttle, 1997). Estas observaciones ponen de manifiesto un aumento o un desarrollo nuevo de circuitos espinales nuevos luego de la obstrucción. Similar a los circuitos espinales nuevos, la obstrucción causa hipertrofia de las neuronas aferentes y eferentes (Steers y col., 1990; 1991a). Por otra parte, la resolución de la obstrucción se relaciona con la reducción de la frecuencia urinaria y la recuperación de las alteraciones nerviosas (Steers y Tuttle, 1993). En los animales que no recuperan la función evacuatoria normal luego de desaparecer la obstrucción, esta neuroplasticidad persiste. No obstante, estos hallazgos no excluyen las alteraciones del músculo liso vesical, que también es posible que participen en el desarrollo de la inestabilidad vesical (Turner y Brading, 1997).

La obstrucción en el tracto de salida vesical da lugar a la rigidez plástica morfológica y electrofisiológica, por medio del mecanismo en el que interviene el NGF (véase fig. 23-26). Éste es responsable del crecimiento y el mantenimiento de las neuronas simpáticas y sensitivas, y se demostró que de él depende el crecimiento nuevo de las neuronas luego de la lesión. El contenido de NGF está aumentado en las vejigas obstruidas de los animales y los seres humanos (Steers y col., 1991a). Este incremento del contenido de NGF precede al aumento del tamaño de las neuronas vesicales y la aparición de polaquiuria (Steers y col., 1990, 1991b). Sin embargo, el bloqueo de la acción del NGF mediante anticuerpos evita la rigidez plástica nerviosa y la polaquiuria luego de la obstrucción (Steers y col., 1991a). En la vejiga de los animales con polaquiuria persistente luego de la mejoría de la obstrucción el NGF permanece elevado. Estos hallazgos indican que hay una relación de causa-efecto entre las alteraciones mediadas por el NGF en los aferentes vesicales y un reflejo miccional espinal aumentado y polaquiuria asociada con la obstrucción. Es interesente que la administración intratecal de los antagonistas de los receptores α-adrenérgicos puede reducir las contracciones vesicales inestables en las ratas obstruidas (Ishizuka y col., 1997). Esta manifestación avala el concepto que indica que las alteraciones de la médula espinal, que es posible que se relacione con los trastornos en el procesamiento del impulso aferente, contribuyen con la disfunción de la vejiga luego de la obstrucción en su salida.

También se comprobó la presencia de una asociación clínica entre hipertensión e inestabilidad vesical en los hombres con hiperplasia prostática benigna (Pool, 1994; Brock, y col., 1996). Por lo tanto, es interesante la presencia de una correlación directa entre la frecuencia urinaria y la presión arterial elevada en las ratas, con independencia de la excreción urinaria o la osmolalidad (Clemow y col., 1998a). Consideradas en conjunto, las observaciones que surgieron del estudio de las ratas con hipertensión espontánea ponen de manifiesto un error hereditario del metabolismo del NGF en el músculo liso que conduce a un aumento de la inervación simpática (noradrenérgica) y a un umbral aferente inferior que en los controles (fig. 23-27) (Chalfin y Bradley, 1982; Dupont y col., 1995; Steers y col., 1998; Clemow y col., 1997). Por otra parte, no significa que todos los ancianos varones con inestabilidad vesical deban presentar también hipertrofia prostática benigna. Muchos hombres más jóvenes sin síntomas evacuatorios obstructivos tienen urgencia miccional y polaquiuria. Nosotros observamos muchos hombres mayores sin signos de obstrucción del tracto de salida vesical, confirmada mediante estudios urodinámicos de flujo y presión, que sufren síntomas graves de inestabilidad vesical. Todos nuestros pacientes experimentaron un alivio quirúrgico perfecto de la obstrucción uretral prostática pero con persistencia de los síntomas de irritación durante la micción.

Inflamación

Debido a que el NGF representa un papel muy importante en el desarrollo y la función de las neuronas aferentes no es raro que la inflamación vesical se acompañe por neuroplasticidad de los nervios sensitivos que inervan la vejiga (véase fig. 23-26) (Steers y Tuttle, 1997). Los estímulos inflamatorios repetidos producen hiperexcitabilidad de las neuronas debido a la reducción de la expresión de los canales del K^+ de tipo A y a la hipertrofia somática de las neuronas de los GRD de la vejiga (Dupont y col., 1995; Yoshimura y de Groat, 1999). Luego de la inflamación se produce una disminución del umbral de los aferentes vesicales (Dmitrieva y McMahon, 1996). Asimismo, se comprobó que el NGF intravesical puede disminuir los umbrales de los aferentes vesicales e inducir hiperreflexia (Dmitrieva y McMahon, 1996) e hiperactividad de la vejiga (Chuang y col., 2001). La rigidez plástica también puede producirse en la médula espinal. Luego de la inflamación química o mecánica de la vejiga urinaria se detectó la expresión aumentada del gen próximo a c-*fos* en la médula espinal lumbosacra (Birder y col., 1998a, 1998b) y de la NOS en las neuronas aferentes vesicales (Vizzard y col., 1996).

Aunque la inflamación de la vejiga urinaria eleva el contenido de NGF, este aumento dura poco. La inestabilidad vesical inducida por la inflamación puede inhibirse por acción de una proteína de fusión que evita la interacción entre el NGF y su receptor tirosinacinasa (trkA) (Dmitrieva y col., 1997). Por esta razón, la neuroplasticidad y la posible participación del NGF en condiciones

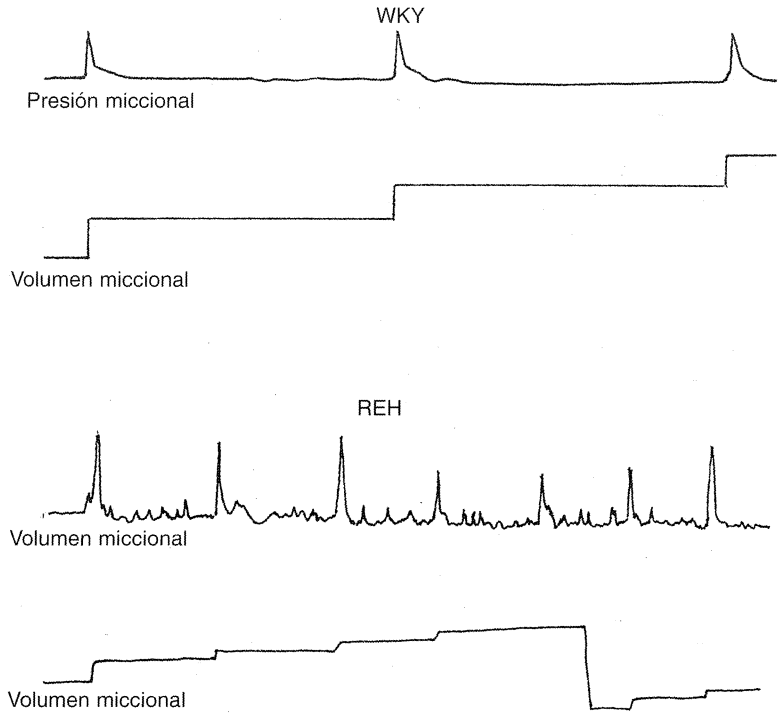


Fig. 23-27. Cistometrogramas (CMG) en ratas Wistar-Kyoto (WKY) normotensas y con hipertensión espontánea (REH) despiertas. Los CMG en las REH revelan contracciones vesicales frecuentes y contracciones de amplitud pequeña entre las micciones, que coinciden con la actividad inestable. Las REH evacuan con una frecuencia unas tres veces mayor que las ratas WKY control. (De de Groat WC. Basic neurophysiology and neuropharmacology. En Abrams: P, Khoury S, Wein A [eds.]. Incontinence, Plymouth, United Kingdom. Health Publication Ltd, 1999, pág. 138.)

inflamatorias se parecen a la de la obstrucción. Otras sustancias, como neurotrofinas, prostaglandinas y taquicininas, también pueden contribuir con las alteraciones de la excitabilidad aferente (Yoshimura y de Groat, 1997a).

En la actualidad se considera el uso de los agonistas vainilloides y los antagonistas NK1 para las afecciones inflamatorias de la vejiga, incluida la cistitis intersticial. Sin embargo, debe tomarse en cuenta que estos agentes solo deberían usarse si las vías aferentes de las fibras C son las mediadoras de los cuadros inflamatorios de la vejiga. Todavía no hay pruebas definitivas acerca de que en los seres humanos la inflamación vesical crónica (y el dolor) estén mediados por las fibras C, aunque se registró evidencia experimental en algunos modelos que muestra lo contrario. El concepto de usar "fármacos sensitivos" para tratar el dolor vesical y la inflamación es atractivo pero aún debe ser probado.

Envejecimiento

Contractilidad

¿El envejecimiento disminuye la contractilidad del detrusor? Muchos médicos tratantes aceptan sin lugar a dudas que esto es verdad porque la mayoría de los pacientes que experimentan retención urinaria suelen ser ancianos. Sin embargo, la investigación no avaló por completo esta observación clínica. En efecto, en la mayoría de los estudios experimentales no se demostró que entre los animales jóvenes y los viejos haya una diferencia significativa en las respuestas contráctiles del detrusor a la estimulación colinérgica ni una diferencia en la densidad de los receptores muscarínicos de la vejiga (Chun y col., 1989; Longhurst y col., 1992a; Lieu y col., 1997; Lin y col., 1997). Por otra parte, hay numerosos informes sobre las alteraciones de la respuesta del detrusor a la estimulación adrenérgica relacionada con el envejecimiento (Latifpour y col., 1990). En la mayor parte de los estudios se demostró que las respuestas contráctiles del detrusor a la estimulación α-adrenérgica aumentó en ratas macho y hembra viejas (Saito y col., 1991, 1993; Lin y col., 1992a; Nishimoto y col., 1995).

La respuesta del detrusor a la estimulación β-adrenérgica está disminuida en ratas macho viejas (Lin y col., 1992a; Nishimoto y col., 1995) junto con una reducción de la densidad de los receptores β-adrenérgicos y una producción menor de cAMP (Nishimoto y col., 1995), en respuesta a la estimulación β-adrenérgica. La combinación de un aumento de las respuestas excitatorias α-adrenérgicas y una disminución de las respuestas inhibitorias β-adrenérgicas provoca un efecto contráctil bien definido de la noradrenalina sobre las vejigas envejecidas, al contrario de lo que sucede con el efecto relajante de la noradrenalina en las vejigas jóvenes (Lin y col., 1992a). Cuando la noradrenalina se libera debido al aumento de la actividad simpática durante el llenado vesical (de Groat y col., 1993), la respuesta contráctil adrenérgica aumentada en las vejigas envejecidas podría reducir la capacidad funcional de almacenamiento y en consecuencia, contribuir con la polaquiuria y la urgencia miccional en las personas mayores.

Otra área que debe investigarse es el papel de las alteraciones en la inervación y el desarrollo de las uniones gap entre las células musculares lisas de la vejiga. Aunque hay controversia en cuanto a si durante el envejecimiento se forman uniones gap, es claro que pueden producirse alteraciones estructurales en el músculo detrusor (Elbadawi y col., 1997a, 1997b).

En muchos ancianos el índice de orina residual aumentó y el flujo urinario disminuyó. ¿Cuál es la explicación de estos hallazgos clínicos? Lin y col. demostraron que luego de contracciones repetidas, las vejigas de las

ratas viejas tenían una capacidad de producción energética menor y se fatigaban más rápido que las vejigas de las ratas más jóvenes (Lin y col., 1992a; Yu y col., 1997). La capacidad de producción energética menor hallada en las vejigas de las ratas de mayor edad se relaciona en gran medida con la menor actividad de las enzimas mitocondriales (Yu y col., 1997). Aunque las vejigas de las ratas más viejas se fatigan con mayor rapidez, no se debe a una menor liberación de neurotransmisores de las terminaciones nerviosas. En varios estudios se demostró que la curva de respuesta de frecuencia para las contracciones vesicales por estimulación eléctrica fue similar en las vejigas de las ratas jóvenes y las viejas (Yu y col., 1996), lo que indica que la liberación de neurotransmisores de las terminaciones nerviosas presinápticas no se modificó con la edad.

Sensibilidad de la vejiga

¿Hay una alteración en la sensibilidad de la vejiga con el envejecimiento? Hasta el presente los datos no son concluyentes (Collas y Malone-Lee, 1996). Se postuló que la disminución de la sensibilidad vesical puede interrumpir en forma prematura una contracción refleja del detrusor y provocar un vaciamiento vesical incompleto (Yu y col., 1997). En un estudio contradictorio se demostró que la presión intravesical durante la micción fue mayor en las ratas viejas en comparación con las ratas jóvenes, pero no hubo diferencias relacionadas con la edad en el umbral de volumen vesical para la inducción de la micción (Chun y col., 1988). El patrón y la densidad de los nervios aferentes inmunorreactivos al péptido relacionado con el gen de la calcitonina tampoco se modificaron en las vejigas de las ratas viejas (Warburton y Santer, 1994).

En estudios clínicos se comprobó una posición más baja del piso pelviano en las hembras más viejas (Pinho y col., 1990) y una reducción de la presión de "expresión" anorrectal. La función muscular del piso pelviano alterada se acompañó de un aumento en la media de la latencia motora terminal del nervio pudendo y de un incremento en la densidad de las fibras nerviosas en el esfínter estriado anal, según los exámenes realizados con electromiografía de fibra simple. Se llegó a la conclusión de que estas alteraciones se debían al daño del nervio pudendo y a una reinervación compensatoria posterior en el músculo del esfínter (Laurberg y Swash, 1989). Aunque estos hallazgos se dirigieron a la fisiología del esfínter anal, si se toma en cuenta la localización anatómica estrecha y la inervación común, también pueden implicar una disminución de la inervación en el piso pelviano y el esfínter urinario de las mujeres ancianas.

Interacción neurohormonal

Aunque los mecanismos que intervienen en las alteraciones relacionadas con el envejecimiento en el tracto urinario inferior se desconocen, es razonable considerar que la reducción de los niveles de las hormonas esteroides sexuales que se produce durante el envejecimiento podría contribuir con esas alteraciones. Los receptores de las hormonas esteroides están presentes en el músculo liso (Weaker y col., 1983; Anderson y Navarro, 1988; Longhurst y col., 1992b; Rosenzweig y col., 1995; Bernstein, 1997) así como en las vías de los sistemas nerviosos periférico y central, mientras que las alteraciones de los niveles hormonales pueden afectar la función del tracto urinario inferior (Shapiro, 1986).

Los estrógenos pueden afectar la función evacuatoria por acción sobre los sistemas nerviosos periférico y central. En varios estudios se comprobó que algunas neuronas de la médula espinal contienen receptores estrogénicos y son blanco de los estrógenos (Weaker y col., 1987; Williams y Papka, 1996; VanderHorst y col., 1997). La localización de esas neuronas con receptores estrogénicos se superpone con las proyecciones aferentes del tracto urinario inferior, lo que indica que la función sensitiva del tracto urinario inferior puede estar modulada por los estrógenos. Debido a que los síntomas evacuatorios sensitivos, como la urgencia miccional y la polaquiuria, son parte de las manifestaciones posmenopáusicas en las mujeres, esta posibilidad requiere investigaciones futuras.

Los estrógenos también ejercen su influencia sobre el tracto urinario inferior, en muchos sitios nerviosos periféricos. Mediante estudios se localizó la proteína y el RNA mensajero del receptor estrogénico de las ratas en las neuronas de los ganglios pelvianos y de los GRD (Papka y col., 1997), lo que, por otra parte, indica que los estrógenos pueden afectar las funciones autonómicas y sensitivas de los órganos de la pelvis femenina (Williams y Papka, 1996).

La evidencia sobre la influencia directa de los estrógenos en el tracto urinario inferior es convincente. En las ratas hembra la respuesta contráctil de la vejiga a las estimulaciones neurogénica, purinérgica, colinérgica y al cloruro de potasio disminuyó a los 4 meses de la ooforectomía. Longhurst y col. (1992b) propusieron que una causa posible era la disminución del aporte de calcio debido a los niveles bajos de estrógeno. La ooforectomía también disminuyó la densidad de los receptores muscarínicos en el cuerpo de la vejiga del conejo (Shapiro, 1986). Lamentablemente, estos hallazgos en los animales no ofrecen un mecanismo que explique cómo podría contribuir la deficiencia de estrógeno con la inestabilidad del detrusor en las mujeres posmenopáusicas, que en teoría deberían tener vejigas con un grado mayor de excitabilidad. Por otra parte, hay informes que indican que en la vejiga de los conejos los estrógenos pueden reducir la sensibilidad del detrusor a la estimulación colinérgica (Batra y Andersson, 1989) como consecuencia de la reducción de la densidad de los receptores muscarínicos por el tratamiento estrogénico. Este hallazgo avala el uso de los estrógenos para el tratamiento de la inestabilidad del detrusor en las mujeres posmenopáusicas.

Se comprobó que el tratamiento con andrógenos de las ratas macho tiene el mismo efecto sobre las conexiones sinápticas y el tamaño somático y dendrítico de las motoneuronas que inervan los músculos bulbocavernoso y elevador del ano, los cuales son sensibles a los andrógenos (Jordan, 1997; Matsumoto, 1997). El tratamiento con testosterona también puede actuar sobre el tamaño de las

neuronas posganglionares en los ganglios pelvianos mayores de las ratas macho (Keast y Saunders, 1998). Por lo tanto, se requieren más estudios para evaluar la influencia del envejecimiento y las alteraciones de los niveles hormonales sobre las vías nerviosas que controlan el tracto urinario inferior.

Mecanismos neurogénicos en la inestabilidad vesical

Las alteraciones de la inervación vesical ocasionadas por las neurotrofinas elaboradas por el músculo liso del detrusor se relacionan con una inestabilidad vesical temporaria (véase fig. 23-26). La capacidad de los anestésicos locales, de las neurotoxinas aferentes intravesicales y de la destrucción de los nervios aferentes en el cuello vesical y la próstata para reducir la urgencia miccional, la polaquiuria y la incontinencia de urgencia ponen de manifiesto que los reflejos evocados por los aferentes tienen un papel muy importante (Chalfin y Bradley, 1982). El desarrollo de un reflejo espinal (prueba positiva al agua helada) en los pacientes con vejiga neurogénica (Geirsson, 1993) así como en los que presentan obstrucción en la salida de la vejiga (Chai y col., 1998) señalan la presencia de rigidez plástica en los nervios que inervan a la vejiga. Por otra parte, la asociación entre la presión arterial elevada y los síntomas del tracto urinario inferior en los pacientes con hiperplasia prostática benigna (Pool, 1994) demuestra una relación entre las alteraciones del tono simpático y los síntomas evacuatorios. Por lo tanto, **la característica común a las patologías analizadas hasta el momento es la neuroplasticidad. La polaquiuria y quizá la incontinencia de urgencia suelen asociarse con la producción elevada de neurotrofina, un reflejo vesical evocado por las fibras aferentes C y la función noradrenérgica. Reconocer que los nervios que inervan el tracto urinario inferior pueden sufrir alteraciones a largo plazo, que llevan a la inestabilidad vesical, ofrece un camino nuevo para la intervención terapéutica.**

RESUMEN

Este capítulo comenzó con la premisa de que el tracto urinario inferior posee dos funciones principales: el almacenamiento y la emisión periódica de orina. Estas funciones están reguladas por una biomecánica particular de los músculos de la vejiga y la uretra, así como por un sistema de control nervioso localizado en el cerebro y la médula espinal. El sistema de control nervioso funciona como un circuito simple de encendido que mantiene una relación recíproca entre reservorio (vejiga urinaria) y componentes del tracto de salida (uretra y esfínter uretral) del aparato urinario. Al circuito de encendido lo modulan varios neurotransmisores y es sensible a diversos fármacos. En lactantes el circuito de encendido funciona de manera refleja para producir la evacuación involuntaria; sin embargo, en los adultos, el almacenamiento y la emisión de la orina están sujetos al control voluntario (véase fig. 23-1).

En los adultos, las lesiones o las enfermedades del sistema nervioso pueden interrumpir el control voluntario de la micción y provocar la reaparición del reflejo miccional, lo que genera inestabilidad vesical e incontinencia. Debido a la complejidad del control nervioso central del tracto urinario inferior, la incontinencia puede aparecer como resultado de trastornos neurológicos diversos. Los estudios experimentales indican que la inestabilidad vesical se presenta luego de una gama amplia de enfermedades neurológicas, como: 1) la interrupción de los circuitos inhibidores corticales, 2) la interrupción de la función de los ganglios basales en los modelos de enfermedad de Parkinson, 3) las lesiones de las vías que van del cerebro hacia la médula espinal (esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal) y 4) la sensibilización de los aferentes vesicales. Los mecanismos que contribuyen con la aparición de la disfunción vesical son varios, incluidos la reorganización de las conexiones sinápticas en la médula espinal, las alteraciones en la expresión de los neurotransmisores y los receptores, los trastornos de las interacciones entre los órganos blanco nerviosos mediadas por los factores neurotróficos y las alteraciones funcionales del músculo liso. El conocimiento de los acontecimientos fisiológicos que median la micción y la continencia ofrece una base razonable para el manejo de la disfunción del tracto urinario inferior.

INVESTIGACIÓN FUTURA

Durante los últimos años la investigación en el campo de la neurourología y la urología ginecológica permitió el desarrollo de conceptos nuevos en cuanto a la etiología de la disfunción de la vejiga inestable y la incontinencia urinaria. Los avances importantes tratados en este capítulo estimularon el desarrollo de abordajes terapéuticos nuevos para la incontinencia, entre ellos, la administración intravesical de neurotoxinas aferentes, como capsaicina y RTX. ¿Cuáles son las prioridades para la investigación futura? Será importante dirigirla hacia el desarrollo de agentes neurofarmacológicos que puedan anular los componentes particulares de los mecanismos reflejos de la vejiga anormal y, por lo tanto, actuar en forma selectiva para disminuir los síntomas sin alterar la función evacuatoria normal.

La investigación neurourológica con miras a la aplicación clínica es insatisfactoria en la mayoría de los centros médicos importantes así como en la industria farmacéutica. Con el envejecimiento poblacional en todos los países desarrollados y la educación pública que está desmistificando el estigma de los problemas del control de la vejiga y la incontinencia urinaria, más pacientes están solicitando ayuda. La expansión tan importante del mercado comercial y la necesidad de mejorar los medicamentos destinados al tratamiento del tracto urinario inferior ya se reconocieron y se publicaron. Necesitamos fármacos mejores y enfoques que ayuden al 85% de las personas con inestabilidad vesical e incontinencia urinaria, que todavía no recibieron ayuda médica.

Para finalizar este capítulo, desearíamos mirar el interior de nuestra bola de cristal y especular sobre algunas

áreas de investigación que creemos que, dentro de los próximos 5 años, pueden conseguir un tratamiento mejor de la incontinencia urinaria:

1. Abridores de los canales del K^+ específicos para la vejiga destinados al tratamiento de la vejiga inestable e hipersensible. ¿Es posible desarrollar abridores de los canales del potasio específicos del músculo liso o de los nervios aferentes? Este tratamiento puede aliviar la vejiga inestable y sensible sin efectos colaterales como sequedad bucal.
2. Tratamiento intravesical con vainilloides para las afecciones con inestabilidad y dolor vesical. ¿Se puede mejorar la utilidad clínica de RTX intravesical de manera que se convierta en la terapéutica de elección para la inestabilidad vesical y la cistitis intersticial, sencillamente con una instilación durante 30 minutos de 30 mL de RTX en los pacientes ambulatorios que dure 3 meses sin efectos colaterales sistémicos?
3. ¿Puede la industria farmacéutica desarrollar fármacos anticolinérgicos específicos para la vejiga, efectivos y ***sin*** que produzcan sequedad de la boca?
4. Los antagonistas de la taquicinina son interesantes porque pueden ser eficaces para las afecciones de la vejiga inestable y dolorosa sin que aumenten los volúmenes de orina residuales. El desarrollo de antagonistas de los NK1 ¿puede tener utilidad y seguridad clínica?
5. Los agonistas α específicos para el músculo liso, el esquelético o ambos, o los inhibidores de la recaptación de 5-HT para el tratamiento de la incontinencia de esfuerzo. Necesitamos un fármaco efectivo para la incontinencia de esfuerzo.
6. Aunque no es tan clínicamente obvio como las ideas expuestas previamente, creemos que los fármacos que pueden afectar el pasaje y la permeabilidad urotelial pueden ser de gran ayuda. Estos tipos de fármacos pueden ayudar no solo a la vejiga inestable y dolorosa sino también tener otras indicaciones, como el cáncer de vejiga y hasta la infección del tracto urinario.

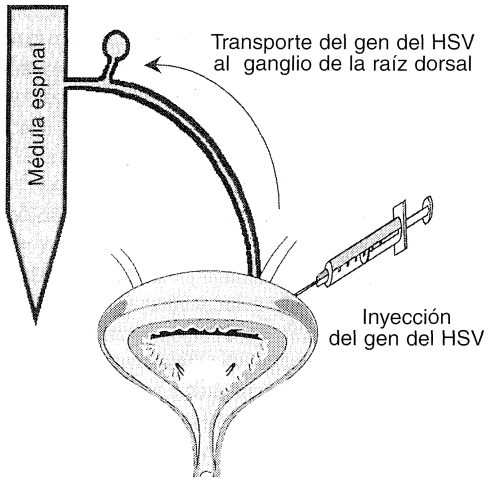


Fig. 23-28. Esquema que representa el concepto de terapia génica para la vejiga neurogénica, la disfunción evacuatoria y el dolor. El virus del herpes simple (HVS) se usa como un vector para la trasfección dirigida de los nervios que inervan la vejiga urinaria. Como abordaje, tiene interés para el tratamiento de la disfunción vesical.

Más allá del horizonte de avances a corto plazo predecimos un valeroso nuevo paradigma en neurología. Lo que ya quedó establecido es la evolución de las fuerzas imparables de los cambios en la medicina que incluyen farmacogenómicos, ingeniería tisular y terapia génica. Esto cambiará nuestra práctica urológica:

1. **Diseño de fármacos (farmacogenómicos).** La medicina será a la medida de la composición genética de cada individuo. Mediante microtecnología genética conoceremos de qué manera se metaboliza la medicación en el paciente, el perfil del receptor y el riesgo de alergia. Estos factores pueden usarse para hacer el screening de una serie de medicamentos antes del tratamiento. Entonces, el urólogo siempre podrá prescribir el fármaco más adecuado para cada paciente sin riesgo de efectos colaterales.
2. **Ingeniería tisular.** En el campo de la ingeniería tisular (Atala, 1999) y la reconstrucción de órganos con tejido autólogo y células pluripotenciales (Chancellor y col., 2000) se lograron avances muy veloces. Ya imaginamos el día, de un futuro no demasiado distante, en el que la incontinencia por esfuerzo se cure no con ligamentos cadavéricos y tornillos de metal en los huesos sino con una inyección mínimamente invasiva de células troncales musculares, que no solo aumentarán el volumen del esfínter deficiente sino que en realidad mejorarán su contractilidad.
3. **Terapia génica.** La hipertrofia prostática benigna (Marcelli y col., 2000), la vejiga neurogénica diabética (Phelan y col., 2000; Goins y col., 2001) y hasta la cistitis intersticial (Franks y col., 2000) pueden curarse con uno o más tratamientos utilizando un vector genético que el urólogo inyectará dentro de la vejiga o la próstata. La inyección de un factor apoptótico expresado por un vector viral puede reducir en forma directa el tamaño de la próstata hipertrófica. La inyección del NGF mediante un vector, como herpes virus, dentro de la vejiga de un diabético puede facilitar la recuperación de la sensibilidad y la inervación de la vejiga (fig. 23-28). Por último, ¿qué sucede con la afección más problemática con la que se enfrentan los urólogos, la cistitis intersticial? ¿Se puede conseguir el alivio del dolor, más allá de la causa si se introduce un vector viral dirigido a los nervios, que sea portador de un gen del péptido opioide endógeno, que bloquea la vía del dolor?

Agradecimiento

Deseamos agradecer al Dr. William C. (Chet) de Groat por la revisión de este capítulo. El Dr. de Groat se considera en el nivel mundial "el padrino" de la neurourología. No obstante, para nosotros dos es mucho más. Chet es el padre de nuestro laboratorio y nuestra investigación. Su brillo intelectual se compara solo con su calidad humana. Está siempre allí para ayudarnos en el desarrollo de ideas

de investigación, y en la redacción de los trabajos y los auspicios. Está allí cuando tenemos un problema y necesitamos una guía. Dedicamos nuestra investigación en honor de nuestro maestro, el Dr. Chet de Groat. También queremos agradecer al Dr. John Lavelle de la University of North Carolina por su asistencia en la sección del urotelio vesical, y al Dr. Michael Sacks de la University of Pittsburgh, por ayudarnos con la sección de biomecánica de la vejiga.

BIBLIOGRAFÍA

Abrams P, Khoury S, Wein A (eds): World Health Organization Ist International Consultation on Incontinence. Plymouth, United Kingdom, Plymbridge Distributors, 1999.

Aguayo LG, White G: Effects of nerve growth factor on TTX- and capsaicin-sensitivity in adult rat sensory neurons. Brain Res 1992:570: 61.

Akasu T, Shinnick-Gallagher P, Gallagher JP: Adenosine mediates a slow hyperpolarizing synaptic potential in autonomic neurones. Nature 1984; 311 :62.

Albanease A, Jenner P, Marsden CD, Stephenson JD: Bladder hyperreflexia induced in marmosets by 1-methyl-4-phenyl-1,2,4,6-tetrahydropyridine. Neurosci Lett 1988;87:46.

Ali M, Angelo-Khattar M, Thulesius L, et al: Urothelial synthesis of prostanoids in the ovine ureter. Urol Res 1998;26:171.

Anderson GF, Navarro SP: The response of autonomic receptors to castration and testosterone in the urinary bladder of the rabbit. J Urol 1988;140:885.

Andersson KE: Clinical pharmacology of potassium channel openers. Pharmacol Toxicol 1992;70:244.

Andersson KE: Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. Pharmacol Rev 1993;45:253.

Andersson KE: The overactive bladder: Pharmacologic basis of drug treatment. Urology 1997;50:74.

Andersson KE: The concept of uroselectivity. Eur Urol 1998;33:7.

Andersson KE, Appell R, Cardozo L, et al: Pharmacological treatment of urinary incontinence. In Abrams P, Khoury S, Wein A (eds): Incontinence. Plymouth, United Kingdom, Health Publication, 1999, pp 447-486.

Andersson KE, Garcia Pascual A, Persson K, et al: Electrically-induced, nerve-mediated relaxation of rabbit urethra involves nitric oxide. J Urol 1992;147:253.

Andersson KE, Persson K: Nitric oxide synthase and the lower urinary tract: Possible implications for physiology and pathophysiology. Scand J Urol Nephrol 1995;175:45.

Araki I: Inhibitory postsynaptic currents and the effects of GABA on visually identified sacral parasympathetic preganglionic neurons in neonatal rats. J Neurophysiol 1994;72:2903.

Araki I, de Groat WC: Synaptic modulation associated with developmental reorganization of visceral reflex pathways. J Neurosci 1997;17:8402.

Atala A: Creation of bladder tissue in vitro and in vivo: A system for organ replacement. Adv Exp Med Biol 1999:462:31.

Awad SA, Downie JW, Kiruluta I: Alpha adrenergic agent in urinary disorders of the proximal urethral: I. Stress incontinence. Br J Urol 1978;50:332.

Awad SA, Downie JW, Lywood DW: Sympathetic activity in the proximal urethra in patients with urinary obstruction. J Urol 1976;115:545.

Barrington FJF: The relation of the hindbrain to micturition. Brain 1921; 44:23.

Barrington FJF: The component reflexes of micturition in the cat: I and II. Brain 1931;54:177.

Barrington FJF: The component reflexes of micturition in the cat: III. Brain 1941;64:239.

Batista JE, Wagner JR, Azadzoi KM, et al: Direct measurement of blood flow in the human bladder. J Urol 1996;155:630.

Batra S, Andersson KE: Oestrogen-induced changes in muscarinic receptor density and contractile responses in the female rabbit urinary bladder. Acta Physiol Scand 1989;137:135.

Bazeed MA, Thuroff JM, Schmidt RA, Tanagho EA: Histochemical study of urethral skiated muscle in the dog. J Urol 1982;128:406.

Bean BP, Williams CA, Ceelen PW: ATP-activated channels in rat and bullfrog sensory neurons: Current voltage relation and single channel behavior. J Neurosci 1990;10:11.

Bennett BC, Kruse MN, Roppolo JR, et al: Neural control of urethral outlet activity in vivo: Role of nitric oxide. J Urol 1995;153: 2004.

Bernstein IT: The pelvic floor muscles: Muscle thickness in healthy and urinary-incontinent women measured by perineal ultrasonography with reterence to the effect of pelvic floor training: Estrogen receptor studies. Neurourol Urodyn 1997;16:237.

Birder LA, Apodaca G, de Groat WC, Kanai AJ: Adrenergic and capsaicin evoked nitric oxide release from urothelium and afferent nerves in urinary bladder. Am J Physiol 1998a:275:F226.

Birder LA, de Groat WC: The effect of glutamate antagonists on c-fos expression induced in spinal neurons by irritation of the lower urinary tract. Brain Res 1992;580: 115.

Birder LA, de Groat WC: Induction of c-fos expression in spinal neurons by nociceptive and nonnociceptive stimulation of LUT. Am J Physiol 1993;265:R643.

Birder LA, de Groat WC: Contribution of C-fiber afferent nerves and autonomic pathways in the urinary bladder to spinal c-fos expression induced by bladder irritation. Somatosens Mot Res 1998b;15:5.

Bíró T, Brodie C, Modarres S, et al: Specific vanilloid responses in C6 rat glioma cells. Brain Res Mol Brain Res 1998;56:89.

Blaivas JG: The neurophysiology of micturition: A clinical study of 550 patients J Urol 1982;127:958.

Blok BF, DeWeerd H, Holstege G: The pontine micturition center projects to sacral cord GABA immunoreactive neurons in the cat. Neurosci Lett 1997a;233:109.

Blok BF, Holstege G: Neuronal control of micturition and its relation to the emotional motor system. Prog Braun Res 1996;107:113.

Blok BF, Holstege G: Ultrastructural evidence for a direct pathway from the pontine micturition center to the parasympathetic preganglionic motoneurons of the bladder of the cat. Neurosci Lett 1997; 222:195.

Blok BF, van Maarseveen JT, Holstege G: Electrical stimulation of the sacral dorsal gray commissure evokes relaxation of the external urethral sphincter in the cat. Neurosci Len 1998;249:68.

Blok BF, Willemsen A, Holstege G: A PET study on brain control of micurition in humans. Brain 1997b;120:111.

Blok BF, Sturms LM, Holstege G: A PET study on subcortical control of pelvic floor musculature in women. J Comp Neurol 1997c;389: 535.

Bonev AD, Nelson MT: ATP-sensitive potassium channels in smooth muscle cells from guinea pig urinary bladder. Am J Physiol 1993a; 264: Cl90.

Bonev AD, Nelson MT: Muscarinic inhibition of ATP-sensitive K` channels by protein kinase C in urinary bladder smooth muscle. Am J Physiol 1993b;265:C1723.

Borda E, Conteras-Oritz R, Gutinski R, Gimeno MF: In vitro effects of acetylcholine and bethanecol in the contractions of the human detrusor muscle: Influence of prostaglandins. Arch Inv Pharmacodyn Ther 1982; 259:31.

Bosch JL, Groen J: Sacral (S3) segmental nerve stimulation as a treatment for urge incontinence in patients with detrusor instability: Results of chronic electrical stimulation using an implantable neural prosthesis. J Urol 1995;154:504.

Brading AF: A myogenic basis for the overactive bladder. Urology 1997;50:57.

Brading AF: Cellular biology. In Abrams P, Khoury S, Wein A (eds): Incontinence. Plymouth, United Kingdom, Health Publication, 1999, pp 57-107.

Brading AF, Mostwin JL: Electrical and mechanical responses of guineapig bladder muscle to nerve stimulation. Br J Pharmacol 1989; 98: 1083-1090.

Brading AF, Teramoto T, Nakayama S, et al: The relationship between the electrophysiological properties of lower urinary tract smooth muscles and their function in vivo. In Bolton T (ed): Smooth Muscle Excitation. London, Academic, 1996, p 403.

Brading AF, Tumer WH: The unstable bladder: Towards a common mechanism. Br J Urol 1994;73:3.

Brading AF, Tumer WH: Potassium channels and their modulation in the urogenital tract smooth muscles. in Evans JM, et al (eds): Potassium Channels and Their Modulators: From Synthesis to Clinical Experience. London, Taylor & Francis, 1996, p 335.

Braverman AS, Kohn IJ, Luthin GR, Ruggieri MR: Prejunctional M-1 facilitory and M-2 inhibitory muscarinic receptors mediate rat bladder contractility. Am J Physiol Reg Int Comp Physiol 1998;43:R517.
Brock JA, Vanhelden DF, Dosen P, Rush RA: Prevention of high blood pressure by reducing sympathetic innervation in the spontaneously hypertensive rat. J Autonom Nerv Syst 1996;61:97.
Buffington CA, Chew DJ, Woodworth BE: Feline interstitial cystitis. J Am Vet Med Assoc 1999;215:682.
Bultitude MJ, Hills NH, Shuttleworth KE: Clinical and experimental studies on the action of prostaglandins and their synthesis inhibitors on detrusor muscle in vitro and in vivo. Br J Urol 1976;48:631.
Burnett AL, Calvin DC, Chamness SL, et al: Urinary bladder-urethral sphincter dysfunction in mice with targeted disruption of neuronal nitric oxide synthase models idiopathic voiding disorders in humans. Nat Med 1997;3:571.
Burnstock G: P2 purinoceptors: Historical perspective and classification. In P2 Purinoceptors: Localization, Function and Transduction Mechanisms. Ciba Found Symp 1996; 198: 1.
Burnstock G: Handbook of Experimental Pharmacology on "Purinergic and Pyrimidinergic Signalling." Abbracchio MP, Williams W (eds). Berlin, Springer-Verlag, 2000.
Burnstock G, Dumsday B, Smythe A: Atropine resistant excitation of the urinary bladder: The possibility of transmission via nerves releasing a purine nucleotide. Br J Pharmacol 1972;44:451.
Bushman W, Steers WD, Meythaler JM: Voiding dysfunction in patients with spastic paraplegia: Urodynamic evaluation and response to continuous intrathecal baclofen. Neurourol Urodyn 1993;12:163.
Callahan SM, Creed KE: The effects of estrogens on spontaneous activity and responses to phenylephedrine of the mammalian urethra. J Physiol (Lond) 1985;358:35.
Cardozo LD, Stanton SL: A comparison between bromocriptine and indomethacin in the treatment of detrusor instability. J Urol 1980;123: 399.
Castleden CM, Morgan B: The effect of beta-adrenoceptor agonists on urinary incontinence in the elderly. Br J Clin Pharmacol 1980;10: 619.
Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, et al: The capsaicin receptor: A heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature 1997; 389:816.
Chacko S, DiSanto M, Menon C, et al: Contractile protein changes in urinary bladder smooth muscle following outlet obstruction. Adv Exp Med Biol 1999;462: 137.
Chacko S, Jacob SS, Horiuchi KY: Myosin I from mammalian smooth muscle is regulated by caldesmon-calmodulin. J Biol Chem 1994; 269:15803.
Chai T, Gray M, Steers WD: The incidence of a positive ice water test in bladder outlet obstructed patients: Evidence for bladder neuroplasticity. J Urol 1998;160:34.
Chalfin S, Bradley W: The etiology of detrusor hyperreflexia in patients with infravesical outlet obstruction. J Urol 1982;127:938.
Chancellor MB, Chatier-Kastler E: Principles of sacral nerve stimulation (SNS) for the treatment of bladder and urethral sphincter dysfunctions. J Neuromod 2000;3:15.
Chancellor MB, de Groat WC: Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy: Spicing up the ways to treat the overactive bladder. J Urol 1999;162:3.
Chancellor MB, Kaplan SA, Blaivas JG: The cholinergic and purinergic components of detrusor contractility in a whole rabbit bladder model. J Urol 1992;148:906.
Chancellor MB, Lavelle J, Ozawa H, et al: The ice-water test in the urodynamic evaluation of spinal cord injured patients. Tech Urol 1998;4:87.
Chancellor MB, Rivas DA, Bourgois IM: Laplace's law and the risks and prevention of bladder rupture after enterocystoplasty and bladder autoaugmentation. Neurourol Urodyn 1996;15:223.
Chancellor MB, Rivas DA, Manon-Espaillant R, Mandel S: Evaluation of neurogenic bladder dysfunction and disability. Disability 1997;6:1.
Chancellor MB, Yokoyama T, Timey S, et al: Preliminary results of myoblast injection into the urethra and bladder wall: A possible method for the treatment of stress urinary incontinence and impaired detrusor contractility. Neurourol Urodyn 2000;19;279.
Chang SL, Chung JS, Yeung MK, et al: Roles of the lamina propria and the detrusor in tension transfer during bladder filling. Scand J Urol Nephrol Suppl 1999;201:38.
Chapple CR, Helm CW, Blease S, et al: Asymptomatic bladder neck incompetence in nulliparous females. Br J Urol 1989;64:357.
Chen SY, Wang SD, Cheng CL, et al: Glutamate activation of neurons in cardiovascular reactive areas of the cat brain stem affects urinary bladder motility. Am J Physiol 1993;265:F520.
Cheng C-L, Ma C-P, de Groat WC: Effect of capsaicin on micturition and associated reflexes in chronic spinal rats. Brain Res 1995;678:40.
Cher ML, Kamm KE, McConnell JD: Stress generation and myosin phosphorylation in the obstructed bladder. J Urol 1990;143:355A.
Chun AL, Wallace LJ, Gerald MC, et al: Effect of age on in vivo urinary bladder function in the rat. J Urol 1988;139:625.
Chun AL, Wallace LJ, Gerald MC, et al: Effects of age on urinary bladder function in the male rat. J Urol 1989;141:170.
Chuang YC, Fraser MO, Yu YB, et al: The role of bladder afferent pathways in the bladder hyperactivity induced by intravesical administration of nerve growth factor. J Urol 2001;165:975.
Clapham DE: Some like it hot: Spicing up ion channels. Nature 1997; 389:783.
Clausen C, Lewis SA, Diamond JM: Impedance analysis of a tight epithelium using a distributed resistance model. Biophys J 1979;26:291.
Clemow D, McCarty R, Steers W, Tuttle JB: Efferent and afferent neuronal hypertrophy associated with micturition pathways in spontaneously hypertensive rats. Neurourol Urodyn 1997;16:293
Clemow D, Spitsbergen JM, McCarty R, et al: Neurally mediated hyperactive voiding in spontaneously hypertensive rats. Brain Res 1998a;790:151.
Clemow D, Steers W, McCarty R, Tuttle JB: Altered regulation of bladder nerve growth factor and neurally mediated hyperactive voiding. Am J Physiol 1998b;275:R1279.
Cockayne DA, Hamilton SG, Zhu QM, et al: Urinary bladder hyporeflexia and reduced pain-related behaviour in $P2X_3$-deficient mice. Nature 2000;407:1011.
Collas DM, Malone-Lee JG: Age-associated changes in detrusor sensory function in women with lower urinary tract symptoms. Int Urogyn J Pelv Floor Dysfun 1996;7:24.
Constantinou CE, Govan DE: Spatial distribution and timing of transmitted and reflexly generated urethral pressures in healthy women. J Urol 1982; 127:964.
Cook SP, McCleskey EW: ATP, pain and a full bladder. Nature 2000; 407:951.
Cortivo R, Pagano F, Passerini G, et al: Elastin and collagen in the normal and obstructed urinary bladder. Br J Urol 1981;53:134.
Craft RM, Cohen SM, Porreca F: Long-lasting desensitization of bladder afferents following intravesical resiniferatoxin and capsaicin in the rat. Pain 1995;61:317.
D'Agostino G, Barbieri A, Chiossa E, Tonini M: M4 muscarinic autoreceptor-mediated inhibition of -3H-acetylcholine release in the rat isolated urinary bladder. J Pharmacol Exp Ther 1997;283:750.
D'Agostino G, Bolognesi ML, Lucchelli A, et al: Prejunctional muscarinic inhibitory control of acetylcholine release in the human isolated detrusor: Involvement of the M-4 receptor subtype. Br J Pharmacol 2000; 129:493.
D'Agostino G, Kilbinger H, Chiari MC, Grana E: Presynaptic inhibitory muscarinic receptors modulating [3H] acetylcholine release in the rat urinary bladder. J Pharmacol Exp Ther 1986;239:522.
Damaser MS: Whole bladder mechanics during filling. Scand J Urol Nephrol Suppl 1999;201:51.
Damaser MS, Lehman SL: The effect of urinary bladder shape on its mechanics during filling. J Biomech 1995;28:725.
Danuser H, Bemis K, Thor KB: Pharmacological analysis of the noradrenergic control of central sympathetic and somatic reflexes controlling the lower urinary tract in the anesthetized cat. J Pharmacol Exp Ther 1995b;274:820.
Danuser H, Thor KB: Inhibition of central sympathetic and somatic outflow to the lower urinary tract of the cat by the $alpha_1$-adrenergic receptor antagonist prazosin. J Urol 1995a;153:1308.
Danuser H, Thor KB: Spinal 5-HT2 receptor-mediated facilitation of pudendal nerve reflexes in the anaesthetized cat. Br J Pharmacol 1996;118:150.
de Groat WC: Nervous control of the urinary bladder of the cat. Brain Res 1975;87:201.
de Groat WC: Inhibitory mechanisms in the sacral reflex pathways to the urinary bladder. In Ryall RW, Kelly JS (eds): Iontophoresis and Transmitter Mechanisms in the Mammalian Central Nervous System. Amsterdam, Elsevier, 1978, pp 366-368.
de Groat WC: Spinal cord projections and neuropeptides in visceral afferent neurons. Prog Brain Res 1986;67:165.

de Groat WC: Neuropeptides in pelvic afferent pathways. Experientia 1989;56:334.
de Groat WC: Basic neurophysiology and neuropharmacology. In Abrams P, Khoury S, Wein A (eds): Incontinence. Plymouth, United Kingdom, Health Publication, 1999, pp 105-154.
de Groat WC, Araki I, Vizzard MA. et al: Developmental and injury induced plasticity in the micturition reflex pathway. Behav Brain Res 1988;92:127.
de Groat WC, Booth AM: Inhibition and facilitation in parasympathetic ganglia of the urinary bladder. Fed Proc 1980;39:2990.
de Groat WC, Booth AM: Synaptic transmission in pelvic ganglia. In Maggi CA (ed): The Autonomic Nervous System, vol 3, Nervous Control of the Urogenital System. London. Harwood Academic, 1993, pp 291-347.
de Groat WC, Booth AM. Krier J, et al: Neural control of the urinary bladder and large intestine. In Brooks CM, Koizumi K, Sato A (eds): Integrative Functions of the Autonomic Nervous System. Tokyo, University of Tokyo Press, 1979, pp 50-67.
de Groat WC, Booth AM, Milne RJ. Roppolo JR: Parasympathetic preganglionic neurons in the sacral spinal cord. J Auton Nerv Sys 1982;5:23.
de Groat WC, Booth AM, Yoshimura N: Neurophysiology of micturition and its modification in animal models of human disease. In Maggi CA (ed): The Autonomic Nervous System, vol 3, Nervous Control of the Urogenital System. London, Harwood Academic, 1993, pp 227-290.
de Groat WC, Douglas JW, Glass J, et al: Changes in somato-vesical reflexes during postnatal development in the kitten. Brain Res 1975;94: 150.
de Groat WC, Fraser MO, Yoshiyama M, et al: Neural control of the urethra. Scand J Nephrol Urol 2001;207:35.
de Groat WC, Kawatani M, Hisamitsu T, et al: Mechanisms underlying the recovery of urinary bladder function following spinal cord injury. J Autonom Nerv Syst 1990;30:S71.
de Groat WC, Kruse MN, Vizzard MA, et al: Modification of urinary bladder function after neural injury. In Seil F (ed): Advances in Neurology, vol 72, Neuronal Regeneration, Reorganization, and Repair. New York, Lippincott-Raven 1997, pp 347-364.
de Groat WC, Nadelhaft I, Milne RJ. et al: Organization of the sacral parasympathetic reflex pathways to the urinary bladder and large intestine. J Autonom Nerv Sys 1981;3:135.
de Groat WC, Ryall RW: Reflexes to the sacral parasympathetic neurones concerned with micturition in the cat. J Physiol 1969;200: 87.
de Groat WC, Theobald RJ: Reflex activation of sympathetic pathways to vesical smooth muscle and parasympathetic ganglia by electrical stimulation of vesical afferents. J Physiol 1976;259:223.
de Groat WC, Vizzard MA, Araki I, Roppolo JR: Spinal interneurons an preganglionic neurons in sacral autonomic reflex pathways. In Holstege G, Bandler R, Saper C (eds): The Emotional Motor System. Prog Brain Res 1996;107:97.
de Groat WC, Yoshiyama M, Ramage AG, et al: Modulation of voiding and storage reflexes by activation of alpha$_1$-adrenoceptors. Eur Urol 1999;36(Suppl 1):68.
Delaere KP, Thomas CM, Moonen WA, Debruyne FM: The value of intravesical prostaglandin E2 and F2α in women with abnormalities of bladder emptying. Br J Urol 1981;53:3069.
DeLancey JO: Structural aspects of urethrovesical function in the female. Neurourol Urodynam 1988;7:509.
DeLancey JO: Pubovesical ligaments: A separate structure from the urethral supports ("pubo-urethral ligaments"). Neurourol Urodynam 1989;8:53.
DeLancey JO: The pathophysiology of stress urinary incontinence in women and its implications for surgical treatment. World J Urol 1997;15:268.
Dennys P, Chartier-Kastler E, Azouvi P, et al: Intrathecal clonide for frefractory detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: A preliminary report. J Urol 1998;160:2137.
Dijkema HE, Weil EHJ, Mijs PT, Janknegt RA: Neuromodulation of sacral nerves for incontinence and voiding dysfunctions. Eur Urol 1993;24:72.
Ding YQ, Takada M, Tokuno H, Mizuno N: Direct projections from the dorsolateral pontine tegmentum to pudendal motoneurons innervating the external urethral sphincter muscle in the rat. J Comp Neurol 1995;357:318.
Dixon J, Gosling J: Structure and innervation of human bladder. In Torrens M, Morrison JFB (eds): The Physiology of the Lower Urinary Tract. Berlin, Springer-Verlag, 1987, pp 3-22.
Dmitrieva N, Burnstock G, McMahon S: ATP and 2-methylthioATP activate bladder reflexes and induce discharge of bladder sensory neurones. Soc Neurosci Abstr 1998;24:2088.
Dmitrieva N, McMahon S: Sensitiation of visceral afferents by nerve growth factor in the adult rat. Pain 1996;66:87.
Dmitrieva N, Shelton D, Rice A, McMahon S: The role of nerve growth factor in a model of visceral inflammation. Neuroscience 1997;78: 449.
Doi T, Kamo I, Imai S, et al: Effects of TAK-637, a tachykinin receptor antagonist, on lower urinary tract function in the guinea pig. Eur J Pharmacol 1999;383:297.
Dokita S, Morgan WR, Wheeler MA, et al: NG-nitro-L-arginine inhibits non-adrenergic, non-cholinergic relaxation in rabbit urethral smooth muscle. Life Sci 1991;48:2429.
Donaldson P, Lewis SA: Effect of hyperosmotic challenge on basolateral membrane potential in rabbit urinary bladder. Am J Physiol Cell Physiol 1993;264:C248.
Donker PJ, Droes JP, Van Alder BM: Anatomy of the musculature and innovation of the bladder and urethra. In Chisolm GO, Williams DI (eds): Scientific Foundations of Urology. Chicago, Year Book Medical, 1982, pp 404-441.
Downie JW: Pharmacological manipulation of central micturition circuitry. Curr Opin Central Periph Nerv Sys 1999;1:231.
Downie JW, Armour JA: Mechanoreceptor afferent activity compared with receptor field dimensions and pressure changes in feline urinary bladder. Can J Physiol Pharmacol 1992;70:1457.
Downie JW, Bialik GJ: Evidence for a spinal site of action of clonidine on somatic and viscerosomatic reflex activity evoked on the pudendal nerve in cats. J Pharmacol Exp Ther 1988;246:352.
Dray A, Metsch R: Inhibition of urinary bladder contractions by a spinal action of morphine and other opioids. J Pharmacol Exp Ther 1984a; 231:254.
Dray A, Metsch R: Morphine and the centrally-mediated inhibition of urinary bladder motility in the rat. Brain Res 1984b;297:191.
Dray A, Metsch R: Opioid receptor subtypes involved in the central inhibition of urinary bladder motility. Eur J Pharmacol 1984c;104:47.
Dupont M, Persson K, Spitsbergen J, et al: The neuronal response to bladder outlet obstruction, a role for NGF. Adv Exp Med Biol 1995; 385:41.
Dupont M, Steers WD, McCarty R, Tuttle JB: Neural plasticity and alterations in nerve growth factor and norepinephnne in response to bladder inflammation. J Urol 1994;151:284.
Eglen RM, Hegde SS, Watson N: Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. Pharmacol Rev 1996;48:531.
Eglen RM, Reddy H, Watson N, Challiss RA: Muscarinic acetylcholine receptor subtypes in smooth muscle. Trends Pharmacol Sci 1994; 15:114.
Ehren I, Hainmarstrom M, Adolfsson J, Wiklund NP: Induction of calcium-dependent nitric oxide synthase by sex hormones in the guinea pig urinary bladder. Acta Physiol Scand 1995;153:393.
Ek A: Innervation and receptor functions of the human urethra. Scand J Urol Nephrol Suppl 1977;(45):1.
Ek A, Andersson KE, Gullberg B: The effects of long term treatment with norephedrine on stress incontinence and urethral closure pressure profile. Scand J Urol Nephrol 1978;12:105.
Ekstrom J, losif CS, Malmberg L: Effects of long-term treatment with estrogen and progesterone on in vitro muscle responses of the female rabbit urinary bladder and urethra to autonomic drugs and nerve stimulation. J Urol 1993;150:1284.
Elbadawi A: Ultrastructure of vesicourethral innervation: II. Postganglionic axoaxonal synapses in intrinsic innervation of the vesicourethral lissosphincter: A new structural and functional concept in micturition. J Urol 1984;131:781.
Elbadawi A, Hailemariam S, Yalla SV, Resnick NM: Structural basis of geriatric voiding dysfunction: VI. Validation and update of diagnostic criteria in 71 detrusor biopsies. J Urol 1997a;157:1802.
Elbadawi A, Hailemariam S, Yalla SV, Resnick NM: Structural basis of geriatric voiding dysfunction: VII. Prospective ultrastructural/urodynamic evaluation of its natural evolution. J Urol 1997b;157:1814.
Elbadawi A, Schenk EA: Dual innervation of the mammalian urinary bladder, a histochemical study of the distributions of cholinergic and adrenergic nerves. Am J Anat 1966;119:405.

Elliot RA, Castleden CM, Miodrag A: The effect of in vivo oestrogen pretreatment on the contractile response of rat isolated detrusor muscle. Br J Pharmacol 1992; 107:766.

Enhoming G: Simultaneous recording of the intravesical and intraurethral pressures. Acta Chir Scand 1961;276(Suppl):1.

Espey MJ, Downie JW, Fine A: Effect of 5-HT receptor and adrenoceptor antagonists on micturition in conscious cats. Eur J Pharmacol 1992;221:167.

Espey MJ, Du H-J, Downie JW: Serotonergic modulation of spinal ascending activity and sacral reflex activity evoked by pelvic nerve stimulation in cats. Brain Res 1998;798:101.

Falconer C, Blomgren B, Johansson O, et ai: Different organization of collagen fibrils in stress-incontinent women of fertile age. Acta Obstet Gynecol Scand 1998a;77:87.

Falconer C, Ekman-Ordeberg G, Blomgren B, et al: Paraurethral connective tissue in stress-incontinent women after menopause. Acta Obstet Gynecol Scand 1998b;77:95.

Fall M, Lindstrom S, Mazieries U: A bladder-to-bladder cooling reflex in the cat. J Physiol 1990;427:281.

Farkas-Szallasi T, Lundberg JM, Wiesenfeld-Hallin Z, et al: Increased levels of GMAP, VIP and nitric oxide synthase, and their mRNAs, in lumbar dorsal root ganglia of the rat following systemic resiniferatoxin treatment. Neuroreport 1995;6:2230.

Fawcett DW: The urinary system. In Bloom W, Fawcett DW (eds): Textbook of Histology, 12th ed. New York, Chapman & Hall, 1984, pp 728-764.

Fedirchuk B, Hochman S, Shefchyk SJ: An intracellular study of perineal and hindlimb afferent inputs onto sphincter motoneurons in the decerebrate cat. Exp Brain Res 1992;89:511.

Fellows GJ, Marshall DH: The permeability of human bladder epithelium to water and sodium. Invest Urol 1972;9:339.

Fergusson DR, Kennedy I, Burton TJ: ATP release from rabbit urinary bladder epithelial cells by hydrostatic pressure changes—a possible sensory mechanism. J Physiol 1997;505:503.

Flood HD, Liu JL, Fraser MO, de Groat WC: Sex differences in the nitric oxide (NO)-mediated smooth muscle component and striated muscle component of urethral relaxation in rats. Neurourol Urodyn 1995;14: 517.

Floyd K, Hick VE, Morrison JFB: Mechanosensitive afferent units in the hypogastric nerve of the cat. J Physiol 1976;259:457.

Flugge W: Stresses in Shells, 2nd ed. New York, Springer-Verlag, 1973, p 525.

Foster CD, Speakman MJ, Fujii K, Brading AF: The effects of cromakalim on the detrusor muscle of human and pig urinary bladder. Br J Urol 1989;63:284.

Fowler C, Beck R, Gerrard S, et al: Intravesical capsaicin for treatment of detrusor hyperreflexia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57: 169.

Fowler C, Jewkes D, McDonald W: Intravesical capsaicin for neurogenic bladder dysfunction. Lancet 1992;339:1239.

Franks ME, Yoshimura N, Yokoyama T, et al: Gene therapy for urogenital pain; proof of concept with herpes simplex virus expressing preprokephalin (HSV-PPE). J Urol 2000;163:59.

Fraser MO, Flood HD, de Groat WC: Urethral smooth muscle relaxation is mediated by nitric oxide (NO) released from parasympathetic postganglionic neurons. J Urol 1995;153:461A.

Fry CH, Wu C: Initiation of contraction in detrusor smooth muscle. Scand J Urol Nephrol Suppl 1997;184:7.

Fujii K: Electrophysiological evidence that adenosine triphosphate (ATP) is a co-transmitter with acetylcholine (ACh) in isolated guinea-pig rabbit and pig urinary bladder. J Physiol 1987;394:26.

Fujii K, Foster CD, Brading AF, Parekh AB: Potassium channel blockers and the effects of cromakalim on the smooth muscle of the guinea-pig bladder. Br J Pharmacol 1990;99:779.

Fukuda H, Koga T: Midbrain stimulation inhibits the micturition, defecation and rhythmic straining reflexes elicited by activation of sacral vesical and rectal afferents in the dog. Exp Br Res 1991,83: 303.

Fukuyama H, Matsuzaki S, Ouchi Y, et al: Neural control of micturition in man examined with single photon emission computed tomography using 99mTc-HMPAO. Neuroreport 1996;7:3009.

Gabella G: The structural relations between nerve fibers and muscle cells in the urinary bladder of the rat. J Neurocytol 1995;24:159.

Gabella G, Uvelius B: Urinary bladder of rat: Fine structure of normal and hypertrophic musculature. Cell Tissue Res 1990;262:67.

Galeano C, Jubelin B, Germain L, Guenette L: Micturition reflexes in chronic spinalized cats: The underactive detrusor and detrusor-sphincter dyssynergia. Neurourol Urodyn 1986;5:45.

Gajewski J, Downie JW, Awad SA: Experimental evidence for a central nervous system site of action in the effect of alpha-adrenergic blockers on the external urinary sphincter. J Urol 1984;132:403.

Gao X, Buffington CAT, Au ILS: Effect of interstitial cystitis on drug absorption from urinary bladder. J Pharmacol Exp Ther 1994;271: 818.

Geirsson G: Evidence for cold receptors in the human urinary bladder: Effect of menthol on the bladder cooling reflex. J Urol 1993;150:427.

Geirsson G, Fall M, Sullivan L: Clinical and urodynamic effects of intravesical capsaicin treatment in patients with chronic traumatic spinal detrusor hyperreflexia. J Urol 1995;154:1825.

Geirsson G, Lindstrom S, Fall M: The bladder cooling reflex and the use of cooling as stimulus to the lower urinary tract. J Urol 1999;162: 1890

German K, Bedwani J, Davies J, et al: Physiological and morphometric studies into the pathophysiology of detrusor hyperreflexia in neuropathic patients. J Urol 1995,153:1678.

Goins WF, Yoshimura N, Phelan MW, et al: Herpes simplex virus mediated nerve growth factor expression in bladder and afferent neurons: Potential treatment for diabetic bladder dysfunction. J Urol 2001;165:1748.

Gosling JA: Gross Anatomy of the Lower Urinary Tract. In Abrams P, Khoury S, Wein A (eds): Incontinence. Plymouth, United Kingdom, Heallh Publication, 1999, pp 23-56.

Gosling JA, Dixon JS, Lendon RG: The autonomic innervation of the human male and female bladder neck and proximal urethra. J Urol 1977;118:302.

Gosling JA, Kung LS, Dixon JS, et al: Correlation between the structure and function of the rabbit urinary bladder following partial outlet obstruction. J Urol 2000;163:1349.

Goso C, Piovacari G, Szallasi A: Resiniferatoxin-induced loss of vanilloid receptors is reversible in the urinary bladder but not in the spinal cord of the rat. Neurosci Lett 1993;162:197.

Grases F, Ferragut LG, Bosta-Bauza A: Study of the early stages of renal stone formation: Experimental model using urothelium of pig urinary bladder. Urol Res 1966;24:305.

Greenland JE, Brading AF: Urinary bladder blood flow changes during the micturition cycle in a conscious pig model. J Urol 1996:156: 1858.

Griffiths DF: Mechanics of micturition. In Yalla SV, McGuire EJ, Elbadawl A, Blaivas JG (eds): Neurourology and Urodynamics: Principles and Practice. New York, Macmillan, 1988 pp 96-105.

Guarneri L, Ibba M, Testa R, Leonardi A: The effect of mCPP on bladder voiding contractions in rats are mediated by the SHT2A/5-HT2C receptors. Neurourol Urodyn 1996:15:316.

Gunst SJ, Wu MF, Smith DD: Contraction history modulates isotonic shortening velocity in smooth muscle. Am J Physiol 1995:265:C467.

Gupta S, Sathyan G: Pharmacokinetics of an oral once-a-day controlled-release oxybutynin formulation compared with immediate release oxybutynin. J Clin Pharmacol 1999;39:22.

Häbler HJ, Janig W, Koltzenburg M: Activation of unmyelinated afferent fibres by mechanical stimuli and inflammation of the urinary bladder in the cat. J Physiol 1990;425:545.

Häbler HJ, Janig W, Koltzenburg M: Myelinated primary afferents of the sacral spinal cord responding to slow filling and distension of the cat urinary bladder. J Physiol 1993;463:449.

Hai CM, Murphy RA: Ca^{2+}, crossbridge phosphorylation and contraction. Annu Rev Physiol 1989;72:1334.

Hanno PM, Fritz RW, Mulholland SG, Wein AJ: Heparin–examination of its antibacterial adsorption properties. Urology 1981;28:273.

Hanyu S, Iwanaga T, Kano K, Fujita I: Distribution of serotonin-immunoreactive paraneurons in the lower urinary tract of dogs. Am J Anat 1987;180:349.

Harrison SC, Hunnam GR, Harman P, et al: Bladder instability and denervation in patients with bladder outflow obstruction. Br J Urol 1987;60:519.

Harriss DR. Marsh KA, Birmingham AT, et al: Expression of muscarinic M-receptors coupled to inositol phospholipid hydrolysis in human detrusor smooth muscle cells. J Urol 1995;154:1241.

Hashitani H. Suzuki H: Electrical and mechanical responses produced by nerve stimulation in detrusor smooth muscle of the guinea-pig. Eur J Pharmacol 1995;284: 177.

Hawthorn MH, Chapple CR. Cock M, Chess-Williams R: Urothelium-derived inhibitory factor(s) influences on detrusor muscle contractility in vitro. Br J Pharmacol 2000 129:416.

Hedge SS, Choppin A, Bonhaus D, et al: Functional role of M_2 and M_3; muscarinic in the urinary bladder of rats in vitro and in vivo. Br J Pharmacol 1997;120:1409.

Heppner TJ, Bonev AD, Nelson MT: Ca^{2+}-activated K^+ channels regulate action potential repolarization in urinary bladder smooth muscle. Am J Physiol 1997;273:C110.

Hergenhahn M, Adolf W, Hecker E: Resiniferatoxin and other esters of novel polyfunctional diterpenes from Euphorbia resinikra and euspina. Tetra Lett 1975;19:1595.

Hickey DS, Phillips JI, Hukins DWL: Arrangements of collagen fibrils and muscle fibers in the female urethra and their implications for the control of micturition. Br J Urol 1982;54:556.

Hicks RM: The fine structure of the transitional epithelium of the rat ureter. J Cell Biol 1965;26:25.

Hicks RM: The mammalian bladder: An accommodating organ. Biol Rev 1975;50:215.

Hisamitsu T, de Groat WC: The inhibitory effect of opioid peptides and morphine applied intrathecally and intracerebroventricularly on the micturition reflex in the cat. Brain Res 1984,298:51.

Ho KMT, McMurray G, Brading AF, et al: Nitric oxide synthase in heterogeneous population of intramural striated muscle fibres of human membranous urethral sphincter. J Urol 1998 159:1091.

Hohlbrugger G: Changes of hypo- and hypertonic sodium chloride induced by the rat urinary bladder at various filling stages. Eur Urol 1987; 13:83

Hohlbrugger G: The vesical blood-urine barrier: A relevant and dynamic interface between renal function and nervous bladder control. J Urol 1995;154:6.

Hohlbrugger G, Lentsch P: Intravesical ions, osmolality and pH influence the volume pressure response in the normal rat bladder and this is more pronounced after DMSO exposure. Eur Urol 1985; l 1: 127.

Holstege JC, Van Dijken H, Bulis RM, et al: Distribution of dopamine immunoreactivity in the rat, cat, and monkey spinal cord. J Comp Neurol 1996;376:631.

Holzer P: Capsaicin: Cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons. Pharmacol Rev 1991;43:143.

Horby-Petersen J, Schmidt PF, Meyhoff HH, et al: The effects of a new serotonin receptor antagonist (ketansenn) on lower urinary tract function in patients with prostatism. J Urol 1985;133:1095.

Hossler FE, Monson FC: Microvasculature of the rabbit urioary bladder. Anat Rec 1995;243:438.

Hu S, Kim HS: Modulation of ATP-sensitive and large conductance Ca^{2+} activated K^+ channels by Zeneca ZD6169 in guinea pig bladder smooth muscle cells. J Pharmacol Exp Ther 1997;280:38.

Huisman AB: Aspects on the anatomy of the female urethra with special relation to urinary continence. Contrib Gynecol Obstet 1983; 10:1.

Hurst RE: Structure, function and pathology of proteoglycans and glycosaminoglycans in the urinary tract. World J Urol 1994:12:3.

Hutch JA, Rambo OA: A new theory of the anatomy of the internal urinary sphincter and the physiology of micturition: III. Anatomy of the urethra. J Urol 1967;97:696.

Iacovou JW, Hill SJ, Bimmingham AT: Agonist-induced contraction and accumulation of inositol phosphates in the guinea-pig detrusor: Evidence that muscarinic and purinergic receptors raise intracellular calcium by different mechanisms. J Urol 1990,144:775.

Igawa Y, Mattiasson A, Andersson KE: Effects of GABA-receptor stimulation and blockade on micturition in normal rats and rats with bladder outflow obstruction. J Urol 1993;150:537.

Iggo A: Tension receptors in the stomach and the urinary bladder. J Physiol 1955;128:593.

Inoue R, Brading AF: The properties of the ATP-induced depolarization and current in single cells isolated from the guinea-pig urinary bladder. Br J Phammacol 1990; 100:619.

Inoue R, Brading AF: Human, pig and guinea-pig bladder smooth muscle cells generate similar inward currents in response to purinoceptor activation. Br J Phammacol 1991,103:1840.

Inoue T, Gabella G: A vascular network closely linked to the epithelium of the urinary bladder of the rat. Cell Tissue Res 1991;263:137.

Iosif CS, Batra S, Ek A, Astedt B: Estrogen receptors in the human female lower urinary tract. Am J Obstet Gynecol 1981;141:817.

Ishiura Y, Yoshiyama M, Yokoyama O, et al: Central muscariic mechanisms regulating voiding in rats. J Pharmacol Exp Ther 2001;297: 933.

Ishizuka O, Igawa Y, Lecci A, et al: Role of intrathecal tachykinins for micturition in unanaesthetized rats with and without bladder outlet obstruction. Br J Phammacol 1994;113:111.

Ishizuka O, Mattiasson A, Andersson KE: Effects of neurokinin receptor antagonists on L-dopa induced bladder hyperactivity in normal conscious rats. J Urol 1995;154:1548.

Ishizuka O, Mattiasson A, Andersson KE: Role of spinal and peripheral alpha 2 adrenoceptors in micturition in normal conscious rats. J Urol 1996a; 156:1853.

Ishizuka O, Mattiasson A, Steers WD, Andersson KE: Effects of spinal alpha l-adrenoceptor antagonism on bladder activity induced by apomorphine in conscious rats with and without bladder outlet obstruction. Neurourol Urodyn 1997;16:191.

Ishizuka O, Persson K, Maniasson A, et al: Micturition in conscious rats with and without bladder outlet obstruction: Role of spinal alpha 1-adrenoceptors. Br J Pharrnacol 1996b;117:962.

Janig W, Morrison JFB: Functional properties of spinal visceral afferents supplying abdominal and pelvic organs, with special emphasis on visceral nociception. Prog Brain Res 1986;67:87.

Jeremy JY, Tsang V, Mikhailidis DP, et al: Eicosanoid synthesis by human bladder mucosa: Pathological implications. Br J Urol 1987; 59:36.

Jordan C: Androgen receptor (AR) immunoreactivity in rat pudendal motoneurons: Implications for accessory proteins. Horm Behav 1997; 32:1.

Jung SY, Fraser MO, Ozawa H, et al: Urethral afferent nerve activity affects the micturition reflex, implication for the relationship between stress incontinence and detrusor instability. J Urol 1999;162:204.

Kakizaki H, de Groat WC: Role of spinal nitric oxide in the facilitation of the micturition reflex by bladder irritation. J Urol 1996;155:355.

Kakizaki H, Fraser MO, de Groat WC: Reflex pathways controlling urethral striated and smooth muscle function in the male rat. Am J Physiol 1997;272:R1647.

Kakizaki H, Koyanagi T, Kato M: Sympathetic innervation of the male feline urethra rhabdosphincter. Neurosci Lett 1991;129:165.

Kakizaki H, Yoshiyarna M, de Groat WC: Role of NMDA and AMPA glutamatergic transmission in spinal c-fos expression after urinary tract irritation. Am J Physiol 1996;270:R990.

Kaplan SA, Chaneellor MB, Blaivas JG: Bladder and sphincter behavior in patients with spinal cord lesions. J Urol 1991:113.

Kawabe K: Monitoring the 24-hour urinary frequency in spontaneously hypertensive, and in Wistar rats: Effect of alpha-blockers. Nippon Jinzo Gakkai Shi 1994; 1305.

Kawatani M, Whitney T, Booth AM, de Groat WC: Excitatory effect of substance P in parasympathetic ganglia of the cat urinary bladder. Am J Physiol 1989;257:R1450.

Keane DP, Sims TJ, Abrams P, Bailey J: Analysis of collagen status in premenopausal nulliparous women with genuine stress incontinence. Br J Obstet Gynaecol 1997;104:994.

Keast JR, Saunders RJ: Testosterone has potent, selective effects on the morphology of pelvic autonomic neurons which control the bladder, lower bowel and internal reproductive organs of the male rat. Neuroscience 1998;85:543.

Kelly SE, Wood RL, Enders AC (eds): The unnary system. In Bailey's Textbook of Microscopic Anatomy. Baltimore, Williams & Wilkins, 1984, pp 645-686.

Khawaja AM, Rogers DF: Tachykinins: Receptor to effector. Int J Biochem Cell Biol 1996;28:721.

Kihara K, de Groat WC: Sympathetic efferent pathways projecting to the bladder neck and proximal urethra in the rat. J Auton Nerv Syst 1997;62:134.

Klevmark B: Motility of the urinary bladder in cats during filling at physiologic rates: 1. Intravesical pressure patterns studied by a new method of cystometry. Acta Physiol Scand 1974;90:565.

Kohane DS, Kuang Y, Lu NT, et al: Vanilloid receptor agonists potentiate the in vivo local anesthetic activity of percutaneously injected site I sodium channel blockers. Aneshesiology 1999;90:524.

Kondo S, Morita T, Tashima Y: Muscarinic cholinergic receptor subtypes in human detrusor muscle studied by labeled and nonlabeled pirenzepine, AFDX-116, and 4-DAMP. Urol Int 1995;54:150.

Kontani H, Inoue T, Sakai T: Dopaminergic receptor subtypes that induce hyperactive bladder response in anesthetized rats. Jpn J Pharmacol 1990;54:482.

Kontani H, Maruyama I, Sakai T: Involvement of alpha 2-adrenoceptors in the sacral micturition reflex in rats. Jpn J Pharmacol 1992;60: 363.

Kruse M, Bray L, de Groat W: Influence of spinal cord injury on the morphology of bladder afferent and efferent neurons. J Autonom Nerv Syst 1995;54:215.

Kruse MN, de Groat WC: Spinal pathways mediate coordinated bladder/urethral sphincter activity during reflex micturition in normal and spinal cord injured neonatal rats. Neurosci Lett 1993;152:141.

Kruse MN, Noto H, Roppolo JR, de Groat WC: Pontine control of the urinary bladder and external urethral sphincter in the rat. Brain Res 1990;532: 182.

Kuno S, de Groat WC, Yoshimura N: 1999. Dopaminergic mechanisms underlying bladder hyperactivity in rats with unilateral 6-hydroxydopamine (6-OHDA) lesion of the nigrostriatal pathway. (Abstract.) Soc Neurosci Abstr 1999;25:1686.

Kuroiwa Y, Tohgi H, Ono S, Itoh M: Frequency and urgency of micturition in hemiplegic patients: Relationship to hemisphere laterality of lesions. J Neurol 1987;234: 100.

Kurz C, Nagele F, Sevelda P, Enzelsberger H: Intravesical administration of estriol in sensory urge incontinence–a prospective study. Geburtshilfe Frauenheilkd 1993;53:535.

Lai FM, Cobuzzi A, Spinelli W: Characterization of muscarinic receptors mediating the contraction of the urinary detrusor muscle in cynomolgus monkeys and guinea pigs. Life Sci 1998;62:1179.

Landau EH, Jayanthi VR, Churchill BM, et al: Loss of elasticity in dysfunctional bladders: Urodynamic and histochemical correlation. J Urol 1994;152:702.

Langley LL, Whiteside JA: Mechanism of accommodation and tone of urinary bladder. J Neurophysiol 1951;14:147.

Latifpour J, Kondo S, O'Hollaren B, et al: Autonomic receptors in urinary tract: Sex and age differences. J Pharmacol Exp Ther 1990;253: 661.

Laurberg S, Swash M: Effects of aging on the anorectal sphincters and their innervation. Dis Colon Rect 1989;32:737.

Lavelle JP, Apodaca G, Meyers S, et al: Disruption of guinea pig urinary bladder permeability barrier in noninfectious cystitis. Am J Physiol 1998;274:F205.

Lavelle JP, Chancellor MB: How best to treat detrusor instability in patients with stress incontinence. Contemp Urol May 2000, 28.

Lavelle JP, Meyers SA, Ruiz WG, et al: Urothelial pathophysiological changes in feline interstitial cystitis: A human model. Am J Physiol 2000;278:F540.

Lavelle JP, Negrete HO, Poland PA, et al: Low permeabilities of MDCK cell monolayers: A model barrier epithelium. Am J Physiol 1997;273: F67.

Lecci A, Giuliani S, Garrett C, Maggi CA: Evidence for a role of tachykinins as sensory transmitters in the activation of micturition reflex. Neuroscience 1993;54:827.

Lecci A, Giuliani S, Santicioli P, Maggi CA: Involvement of 5-hydroxytryptamine IA receptors in the modulation of micturition reflexes in the anesthetized rat. J Pharmacol Exp Ther 1992;262:181.

Lecci A, Giuliani S, Santicioli P, Maggi CA: Involvement of spinal tachykinin NK_1 and NK_2 receptors in detrusor hyperreflexia during chemical cystitis in anaesthetized rats. Eur J Pharmacol 1994;259:129.

Lecci A, Giuliani S, Tramontana M, et al: MEN 11,420, a peptide tachykinin NK_2 receptor antagonist, reduces motor responses induced by the intravesical administration of capsaicin in vivo. Nauyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1997;356:182.

Lee HY, Bardini M, Burnstock G: Distribution of P2X receptors in the urinary bladder and ureter of the rat. J Urol 2000;163:2002.

Lepor H, Gup D, Shapiro E, Baumann M: Muscarinic cholinergic receptors in the normal and neurogenic human bladder. J Urol 1989; 142:869.

Lepor H, Sunaryadi I, Hartanto V, Shapiro E: Quantitative morphometry of the adult human bladder J Urol 1992;148:414.

Levin RM, Brendler K, Van Arsdalen KN, Wein AJ: Functional response of the rabbit urinary bladder to anoxia and ischaemia. Neurourol Urodyn 1983;2:233.

Levin RM, Kitada S, Hayes L, et al: Experimental hyperreflexia: Effect of intravesical administration of various agents. Pharmacology 1991; 42:54.

Levin RM, Longhurst P, Monson F, et al: Effect of bladder outlet obstruction on the morphology, physiology, and pharmacology of the bladder. Prostate Suppl 1990;3:9.

Levin RM, Ruggien MR, Hypolite J, Wein AJ: Beta adrenergic stimulation of cyclic AMP production in the rabbit urinary bladder. Neurourol Urodyn 1986;5:227.

Levin RM, Shofer FS, Wein AJ: Estrogen-induced alterations in the autonomic responses of the rabbit urinary bladder. J Pharmacol Exp Ther 1980;215:614.

Levin RM, Wein AJ: Neurophysiology and neuropharmacology. In Fitzpatrick JM, Krane RJ (eds): Bladder. New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 47-70.

Levy BJ, Wight TN: Structural changes in the aging submucosa: New morphologic criteria for the evaluation of the unstable human bladder. J Urol 1990; 144: 1044.

Lewis SA: Everything you wanted to know about the bladder epithelium but were afraid to ask. Am J Physiol 2000;278:F867.

Lewis SA, Berg JR, Kleine TJ: Modulation of epithelial permeability by extracellular macromolecules. Physiol Rev 1995;75:561.

Lewis SA, de Moura JLC: Incorporation of cytoplasmic vesicles into apical membrane of mammalian urinary bladder epithelium. Nature 1982;297:685.

Lewis SA, Diamond JM: Na^+ transport by rabbit urinary bladder, a tight epithelium. J Membr Biol 1976;28:1.

Lewis SA, Eaton DC, Diamond JM: The mechanism of Na^+ transport by rabbit urinary bladder. J Memb Biol 1976;28:41.

Li DY, Brooke B, Davis EC, et al: Elastin is an essential determinant of arterial morphogenesis. Nature 1998;393:276.

Lieu PK, Sa'adu A, Orugun EO, Malone-Lee JG: The influence of age on isometric and isotonic rat detrusor contractions. J Gerontol 1997; 52:M94.

Lin ATL, Yang CH, Chang LS: Impact of aging on rat urinary bladder fatigue. J Urol 1997;157:1990.

Lin ATL, Yang CH, Chang LS, Chen MT: Aging-related changes on the adrenergic contractile response in rat urinary bladder and the prostate. Neurourol Urodyn 1992a;11:304.

Lin ATL, Yang CH, Chen CJ, et al: Correlation of contractile function and passive properties of rabbit urinary bladder subjected to outlet obstruction–an in vitro whole bladder study. J Urol 1992b;148: 944.

Liu L, Simon SA: A rapid capsaicin-activated current in rat trigeminal ganglion neurons. Proc Natl Acad Sci U S A 1994;91:738.

Liu L, Simon SA: Capsaicin-induced currents with distinct desensitization and Ca^{2+} dependence in rat trigeminal ganglion cells. J Neurophys 1996;75: 1503.

Longhurst PA, Briscoe JA, Rosenberg DJ, Leggen RE: The role of cyclic nucleotides in guinea-pig bladder contractility. Br J Pharmacol 1997; 121:1605.

Longhurst PA, Eika B, Leggen RE, Levin RM: Comparison of urinary bladder function in 6 and 24 month male and female rats. J Urol 1992a;148:1615.

Longhurst PA, Kauer J, Leggett RE, Levin RM: The influence of ovariectomy and estradiol replacement on urinary bladder function in rats. J Urol 1992b;148:915.

Macarak EJ, Ewalt D, Baskin L, et al: The collagens and their urologic implications. Adv Exp Med Biol 1995;385:173.

Macarak EJ, Howard PS: The role of collagen in bladder filling. Adv Exp Med Biol 1999;462:215.

Maggi CA: The dual, sensory and efferent function of the capsaicin sensitive primary sensory nerves in the bladder and urethra. In Maggi CA (ed): The Autonomic Nervous System, vol 3, Nervous Control of the Urogenital System. London, Harwood Academic, 1993, p 383.

Maggi CA: Tachykinins and calcitonin gene-related peptide (CGRP) as cotransmitters released from peripheral ending of sensory nerves. Prog Neurobiol 1995a;45:1.

Maggi CA: The mammalian tachykinin receptors. Gen Pharmacol 1995b;26:911.

Maggi CA, Abelli L, Guilliani S, et al: Motor and inflammatory effect of hyperosmolar solutions on the rat urinary bladder in relation to capsaicin sensitive sensory nerves. Gen Pharmacol 1990a;21:97.

Maggi CA, Borjni F, Lecci A, et al: Effect of acute or chronic administration of imipramine on spinal and supraspinal micturition reflexes in rats. J Pharmacol Exp Ther 1989;248:278.

Maggi CA, Giuliani S, Santicioli P, et al: Further studies on the mechanisms of the tachykinin-induced activation of micturition reflex in rats: Evidence for the involvement of the capsaicin-sensitive bladder mechanoreceptors. Eur J Pharmacol 1987;136:189.

Maggi CA, Patacchini R, Giuliani S, et al: Motor response of the isolated small intestine and urinary bladder to porcine neuromedin-U. Br J Pharmacol 1990b;99:186.
Maggi CA, Santicioli P, Patacchini R, et al: Regional differences in the motor response to capsaicin in the guinea pig urinary bladder: Relative role of pre- and postjunctional factors related to neuropeptide-containing sensory nerves. Neuroscience 1988;27:675.
Mallory BS, Roppolo JR, de Groat WC: Pharmacological modulation of the pontine micturition center. Brain Res 1991;546:310.
Marcelli M, Shao TC, Li X, et al: Induction of apoptosis in BPH stromal cells by adenoviral-mediated overexpression of capase-7. J Urol 2000; 164:518.
Markwardt F, Isenberg G: Gating of maxi K^+ channels studied by Ca^{2+} concentration jumps in excised inside-out multi-channel patches (myocytes from guinea pig urinary bladder). J Gen Physiol 1992; 99:841.
Marson L: Identification of central nervous system neurons that innervate the bladder body, bladder base, or external urethral sphincter of female rats: A transneuronal tracing study using pseudorabies virus. J Comp Neurol 1997;389:584.
Martin SW, Radley SC, Chess-Williams R, et al: Relaxant effects of potassium-channel openers on normal and hyperreflexic detrusor muscle. Br J Urol 1997;80:405.
Matsui M, Motomura D, Karasawa H, et al: Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype. Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97: 9579.
Matsumoto A: Hormonally induced neuronal plasticity in the adult motoneurons. Brain Res Bull 1997;44:539.
Matsumoto G, Hisamitsu T, de Groat WC: Non-NMDA glutamatergic excitatory transmission in the descending limb of the spinobulbospinal micturition reflex pathway of the rat. Brain Res 1995a;693: 246.
Matsumoto G, Hisamitsu T, de Groat WC: Role of glutamate and NMDA receptors in the descending limb of the spinobulbospinal micturition reflex pathway of the rat. Neurosci Lett 1995b;183:58.
Mattiasson A, Andersson KE, Sjogren C: Adrenoceptors and cholinoceptors controlling noradrenaline release from adrenergic nerves in the urethra of rabbit and man. J Urol 1984;131:1190.
McGuire E, Morrissey S, Zhang S, Horwinski E: Control of reflex detrusor activity in normal and spinal injured non-human primates. J Urol 1983;129:197.
McGuire EJ: Experimental observations on the integration of bladder and urethral function. Trans Am Assoc Genitourin Surg 1977;68:38.
McGuire EJ: Reflex urethral instability. Br J Urol 1978;50:200.
McGuire EJ, Herlihy EL: Bladder and urethral responses to isolated sacral motor root stimulation. Invest Urol 1978;16:219.
McMahon SB, Abel C: A model for the study of visceral pain states: Chronic inflammation of the chronic decerebrate rat urinary bladder by irritant chemicals. Pain 1987;28:109.
McMahon SB, Morrison JFB: Spinal neurones with long projections activated from the abdominal viscera of the cat. J Physiol 1982;332:1.
McMahon SB, Spillane K: Brain stem influences on the parasympathetic supply to the urinary bladder of the cat. Brain Res 1982;234:237.
McMurray G, Dass N, Ho KMT, Brading AF: Purinergic mechanisms in primate urinary bladder. Br J Urol 1997;80:182.
Mills IW, Greenland JE, McMurray G, et al: Studies of the pathophysiology of idiopathic detrusor instability: The physiological properties of the detrusor smooth muscle and its pattern of innervation. J Urol 2000; 163:646.
Minsky BD, Chlapowski FJ: Morphometric analysis of the translocation of luminal membrane between cytoplasm and cell surface of transitional epithelial cells during the expansion-contraction cycles of mammalian urinary bladder. J Cell Biol 1978;77:685.
Miura A, Kawatani M, de Groat WC: Effect of PACAP on preganglionic neurons in neonate rat lumbosacral parasympathetic nucleus. (Abstract.) Soc Neurosci Abstr 1997;23:1768.
Miura A, Kawatani M, de Groat WC: Effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide on lumbosacral preganglionic neurons in the neonatal rat spinal cord. Brain Res 2001;895:223.
Montgomery BSI, Fry CH: The action potential and net membrane currents in isolated human detrusor smooth muscle cells. J Urol 1992; 147:176.
Morgan C, Nadelhaft I, de Groat WC: The distribution of visceral primary afferents from the pelvic nerve within Lissauer's tract and the spinal gray matter and its relationship to the sacral parasympathetic nucleus. J Comp Neurol 1981;201:415.
Morgan CW, de Groat WC, Felkins LA, Zhang SJ: Intracellular injection of neurobiotin or horseradish peroxidase reveals separate types of preganglionic neurons in the sacral parasympathetic nucleus of the cat. J Comp Neurol 1993;331:161.
Morita T, Ando M, Kihara K, Oshima H: Species differences in cAMP production and contractile response induced by beta-adrenoceptor subtypes in urinary bladder smooth muscle. Neurourol Urodyn 1993; 12:185.
Morita T, Tsuchida S: Stereographic urethral pressure profile. Urol Int 1989;39:199.
Morrison JF: The physiological mechanisms involved in bladder emptying. Scand J Urol Nephrol Suppl 1997;184:15.
Morrison JFB, Namasivayam S, Eardley I: ATP may be a natural modulator of the sensitivity of bladder mechanoreceptors during slow distensions. Presented before the 1st International Consultation on Incontinence, June 28-July 1, 1998, Monaco, p 84.
Morrison JFB, Sato A, Sato Y, Suzuki A: The nitric oxide synthase inhibitor L-NAME reduces inhibitory components of somato-vesical parasympathetic reflexes in the rat. Neurosci Res 1996;24:195.
Morrison JFB, Sato A, Sato Y, Yamanishi T: The influence of afferent inputs from skin and viscera on the activity of the bladder and the skeletal muscle surrounding the urethra in the rat. Neurosci Res 1995; 23:195.
Mostwin JL: The action potential of guinea pig bladder smooth muscle. J Urol 1986;135:1299.
Mulvey MA, Lopez-Boado YS, Wilson CL, et al: Induction and evasion of host defenses by type 1-piliated uropathogenic *Escherichia coli*. Science 1998;282:1494.
Murakumo M, Ushiki T, Abe K, et al: Three-dimensional arrangement of collagen and elastin fibers in human urinary bladder: Scanning electron microscopic study. J Urol 1995;154:251.
Nadelhaft I, de Groat WC, Morgan C: Location and morphology of parasympathetic preganglionic neurons in the sacral spinal cord of the cat revealed by retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. J Comp Neurol 1980;193:265.
Nadelhaft I, Vera PL: Neurons in the rat brain and spinal cord labeled after pseudorabies virus injected into the external urethral sphincter. J Comp Neurol 1996;375:502.
Naglo AS, Negardh A, Boreus LO: Influence of atropine and isoprenaline on detrusor hyperactivity in children with neurogenic bladder. Scand J Urol Nephrol 1981;15:97.
Namasivayam S, Eardley I, Morrison JFB: Purinergic sensory neurotransmission in the urinary bladder: An in vitro study in the rat. BJU Int 1999;84:854.
Negrete HO, Lavelle JP, Berg J, et al: Permeability properties of the intact mammalian bladder epithelium. Am J Physiol 1996a;271:F886.
Negrete HO, Rivers RL, Gough AH, et al: Individual leaflets of a membrane bilayer can independently regulate permeability. J Biol Chem 1996b;271: 11627.
Nergardh A, Boreus LO: Autonomic receptor function in the lower urinary tract of man and cat. Scand J Urol Nephrol 1972;6:32.
Newgreen DT, Anderson CWP, Caner AJ, Naylor AM: Darifenacin–a novel bladder-selective agent for the treatment of urge incontinence. Neurourol Urodyn 1995;14:95.
Nickel JC, Downey J, Morales A, et al: Relative efficacy of various exogenous glycosaminoglycans in providing a bladder surface permeability barrier. J Urol 1998;160:612.
Niku SD, Stein PC, Scherz HC, Parsons CL: A new method for cytodestruction of bladder epithelium using protamine sulfate and urea. J Urol 1994;152:1025.
Nilvebrant L, Andersson KE, Gillberg PG, et al: Tolterodine–a new bladder-selective antimuscarinic agent. Ew J Pharmacol 1997;327: 195.
Nishimoto T, Latifpour J, Wheeler MA, et al: Age-dependent alterations in beta-adrenergic responsiveness of rat detrusor smooth muscle. J Urol 1995;153:1701.
Nishimura T, Tokimasa T: Purinergic cation channels in neurons of rabbit vesical parasympathetic ganglia. Neurosci Lett 1996;212:215.
Nordling J: Influence of the sympathetic nervous system on lower urinary tract in man. Neurourol Urodynam 1983;2:3.
O'Donnell PD: Central actions of bethanechol on the urinary bladder in dogs. J Urol 1990;143:634.
Oerlich TM: The urethral sphincter muscle in the male. Am J Anat 1980;158:229.

Oerlich TM: The striated urogenital sphincter muscle in the female. Anat Rec 1983;205:223.
Ogawa T, Yoshida T, Fujinaga T: Bladder deformity in traumatic spinal cord injury patients. Hinyokika Kiyo 1988;34:1173
Oh U, Hwang SW, Kim D: Capsaicin activates a nonselective cation channel in cultured neonatal rat dorsal root ganglion neurons. J Neurosci 1996;16:1659.
Ohnishi N, Kishima Y, Hashimoto K, et al: A new method of measurement of the urinary bladder blood flow in patients with low compliant bladder. Hinyokika Kiyo 1994;40:663.
Ossipov MH, Bian D, Malan TP Jr, et al: Lack of involvement of capsaicin-sensitive primary afferents in nerve-ligation injury induced tactile allodynia in rats. Pain 1999;79:127.
Otake K, Nakamura Y: Single neurons in Barrington's nucleus projecting to both the paraventricular thalamic nucleus and the spinal cord by way of aon collaterals: A double labeling study in the rat. Neurosci Lett 1996;209:97.
Ozawa H, Chancellor MB, Jung SY, et al: Effect of intravesical nitric oxide therapy on cyclophosphamide-induced cystitis. J Urol 1999; 162:2211
Padykula HA, Gauthier GF: Morphological and cytochemical characteristics of fiber types in mammalian skeletal muscle. In Explanatory Concepts in Neuromuscular Dystrophy and Related Disorders. Amsterdam, Excerpta Medica International Congress Series, 1967, No. 147, pp 117-131.
Padykula HA, Gauthier GF: The ultrastructure of the neuromuscular junctions of mammalian red, white, and intermediate skeletal muscle fibers. J Cell Biol 1970;46:27.
Palea S, Anibani W, Ostardo E, et al: Evidence for purinergic neurotransmission in human urinary bladder affected by interstitial cystitis. Urology 1993;150:2007.
Pandita RK, Andersson KE: Effects of intravesical administration of the K^+ channel opener ZD 6169 in conscious rats with and without bladder outflow obstruction. J Urol 1999;162:943.
Pandita RK, Persson K, Andersson KE: Capsaicin-induced bladder overactivity and nociceptive behaviour in conscious rats: Involvement of spinal nitric oxide. J Autonom Nerv Syst 1997;67:184.
Papka RE, Srinivasan B, Miller KE, Hayashi S: Localization of estrogen receptor protein and estrogen receptor messenger RNA in peripheral autonomic and sensory neurons. Neuroscience 1997;79:1153.
Parekh AB, Brading AF, Tomita T: Studies of longitudinal tissue impedance in various smooth muscles. Prog Clin Biol Res 1990;327:375.
Park JM, Bloom DA, McGuire EJ: The guarding reflex revisited. Br J Urol 1997;80:940.
Parsons CL: Potassium sensitivity test. Tech Urol 1996;2:171.
Parsons CL, Boychuk D, Jones S, et al: Bladder surface glycosaminoglycans: An epithelial permeability barrier. J Urol 1990;143:139.
Persson K, Pandita R, Andersson KE, et al: Bladder hyperactivity in spontaneously hypertensive rat is decreased by alpha adrenoceptor blockade. J Urol 1997;157:255.
Pessina F, McMurray G, Wiggin A, Brading AF: The effect of anoxia and glucose-free solutions on the contractile response of guinea-pig detrusor strips to intrinsic nerve stimulation and the application of excitatory agonists. J Urol 1997;157:2375.
Peter S: The junctional connections between the cells of the urinary bladder in the rat. Cell Tissue Res 1978:187:439.
Pezzone MA, Fraser MO, VanBibber MM, et al: The discovery of the pacemaker cells of the urinary tract. J Urol 1999;161:41.
Phelan WF, Yoshimura N, Goins WF, et al: Nerve growth factor (NGF) gene therapy improves rat diabetic cystopathy but does not increase pain sensation. J Urol 2000;163:245.
Pinho M, Yoshioka K, Oniz J, et al: The effect of age on pelvic floor dynamics. Int J Colorectal Dis 1990;5:207.
Pool J: Role of the sympathetic nervous system in hypertension and benign prostatic hyperplasia. Br J Clin Prac Symp Suppl 1994;74:13.
Poner KR, Kenyon F, Badenhausen DA: Specializations of the unit membrane. Protoplasma 1965;63:262.
Ramage AG, Wyllie MG: A comparison of the effects of doxazosin and terazosin on the spontaneous sympathetic drive to the bladder and related organs in anaesthetized cats. Eur J Pharmacol 1995;294:645.
Rechberger T, Donica H, Baranowski W, Jakowicki J: Female urinary stress incontinence in terms of connective tissue biochemistry. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993;49:187.
Rice ASC: Topical spinal administration of a nitric oxide synthase inhibitor prevents the hyperreflexia associated with a rat model of persistent visceral pain. Neurosci Lett 1995;187:111.
Rivera L, McMurray G, Brading AF: The role of calcium stores in the action of muscarinic agonists on mammalian urinary bladder smooth muscle. J Physiol 1998;507P:21P.
Rosenbloom J, Koo H, Howard PS, et al: Elastic fibers and their role in bladder extracellular matrix. Adv Exp Biol Med 1995;385: 173.
Rosenzweig BA, Bolina PS, Birch L, et al: Location and concentration of estrogen, progesterone, and androgen receptors in the bladder and urethra of the rabbit. Neurourol Urodyn 1995;14:87.
Rossier AB, Ott R: Bladder and urethral recordings in acute and chronic spinal cord injury patients. Int Urol 1976;31:49.
Rud T, Andersson KE, Asmussen M, et al: Factors maintaining the intraurethral pressure in women. Invest Urol 1980;17:343.
Ruggieri MR, Filner-Maenen S, Hieble JP, Hay DWP: Role of neurokinin receptors in the behavioral effect of intravesical antigen infusion in guinea pig bladder. Urology 2000;164:197.
Saban R, Undem BJ, Keith IM, et al: Differential release of prostaglandins and leukotrienes by sensitized guinea pig urinary bladder layers upon antigen challenge. J Urol 1994;152:544.
Sacks MS, Chuong CJ, Templeton GH, Peshock R: In vivo 3-D reconstruction and geometric characterization of the right ventricular free wall. Ann Biomed Eng 1993;21:263.
Sacks MS, Vorp DA, Raghavan ML, et al: In-vivo 3D surface geometry of abdominal aortic aneurysms. Ann Biomed Eng 1999;27:469.
Saenz de Tejada I, Mueller JD, et al: Endothelin in the urinary bladder Synthesis of endolhelin-l by epithelia, smooth muscle and fibroblasts suggests autocrine and paracrine cellular functions. J Urol 1992;148: 1290.
Saito M. Gotoh M, Kato K, Kondo A: Influence of aging on the rat urinary bladder function. Urol Int 1991;47(Suppl 1):39.
Saito M, Kondo A, Gotoh M, et al: Age-related changes in the response of the rat urinary bladder to neurotransminers. Neurourol Urodyn 1993; 12:191.
Sampselle CM, DeLancey JO: Anatomy of female continence. J Wound Ostomy Continence Nursing 1998;25:63.
Sarikas SN, Chlapowski FJ: Effect of ATP inhibitors on the translocation of luminal membrane between cytoplasm and cell surface of transitional epIthelial cells during the expansion-contraction cycle of the rat urinary bladder. Cell Tissue Res 1986;246:109.
Sasaki M: Morphological analysis of external urethral and external anal sphincter motoneurons of cat. J Comp Neurol 1994;349:269.
Schussler B: Comparison of mode of action of prostaglandin E2 and sulprostone, a PGE2 derivative on the lower urinary tract in healthy women. Urol Res 1990;18:349.
Scott FB, Quesada EM, Cardus D: Studies on the dynamics of micturition: Observations in healthy men. J Urol 1964;92:455.
Seki N, Karim OMA, Mostwin LA: Changes in action potential kinetics following experimental bladder outflow obstruction in the guinea-pig. Urol Res 1992;20:387.
Seki S, Igawa Y, Kaidoh K, et al: Role of dopamine D1 and D2 receptors in the micturition reflex in conscious rats. Neurourol Urodyn 2001;20:105.
Sengupta JN, Gebhart GF: Mechanosensitive properties of pelvic nerve afferent fibers innervating the urinary bladder of the rat. J Neurophysiol 1994;72:2420.
Shapiro E: Effect of estrogens on the weight and muscarinic cholinergic receptor density of the rabbit bladder and urethra. J Urol 1986; 135:1084.
Sharma A, Goldberg MJ, Cerimele BJ: Pharmacokinetics and safety of duloxetine, a dual-serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. J Clin Pharmacol 2000;40:161.
Shibata T, Watanabe M, Ichikawa R, et al: Different expressions of α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid and N-methyl-D-aspartate receptor subunit mRNAs between visceomotor and somatomotor neurons of the rat lumbosacral spinal cord. J Comp Neurol 1999; 404: 172.
Sibley GNA: A comparison of spontaneous and nerve-mediated activity in bladder muscle from man, pig and rabbit. J Physiol (Lond) 1984; 354:431.
Sillen U, Rubenson A, Hjalmas K: Central cholinergic mechanisms in L-DOPA induced hyperactive urinary bladder of the rat. Urol Res 1982;10:239-243.
Sjuve R, Haase H, Morano I, et al: Contraction kinetics and myosin isoform composition in smooth muscle from hypertrophied rat urinary bladder. J Cell Biochem 1996;63:86.

Smet PJ, Jonavicius J, Marshall VR, Distribution of nitric oxide synthase-immunoreactive nerves and identification of the cellular targets of nitric oxide in guinea-pig and human urinary bladder by cGMP immunohistochemistry. Neuroscience 1996;71:337.

Somogyi GT, de Groat WC: Evidence for inhibitory nicotinic and facilitatory muscarinic receptors in cholinergic nerve terminals of the rat urinary bladder. J Autonom Nerv Syst 1992;37:89.

Somogyi GT, Tanowitz M, de Groat WC: M1 muscarinic receptor mediated facilitation of acetylcholine release in the rat urinary bladder but not in the heart. J Physiol 1994;480:81.

Somogyi GT, Tanowitz M, Zernova G, de Groat WC: M1 muscarinic receptor facilitation of ACh and noradrenaline release in the rat urinary bladder is mediated by protein kinase C. J Physiol 1996;496: 245.

Somogyi GT, Zernova GV, Tanowitz M, de Groat WC: Role of L and N type Ca^{2+} channels in muscarinic receptor mediated facilitation of Ach and noradrenaline release in the rat urinary bladder. J Physiol 1997;499:645.

Sosnowski M, Stevens CW, Yaksh TL: Assessment of the role of A1/A2 adenosine receptors mediating the purine antinociception, motor and autonomic function in the rat spinal cord. J Pharmacol Exp Ther 1989;250:915.

Souslova V, Cesare P, Ding Y, et al: Warm-coding deficits and aberrant inflammatory pain in mice lacking $P2X_3$. Nature 2000;407:1015.

Speakman MJ, Brading AF, Gilpin CJ, Dixon SA: Bladder outflow obstruction–a cause of denervation supersensitivity. J Urol 1987;138: 1461.

Staehelin LA, Chlapowski FJ, Bonneville MA: Luminal plasma membrane of the urinary bladder. J Cell Biol 1972;53:73.

Steers WD: The future direction of neuro-urology drug research. Curr Opin Invest Drugs 2000;2:268.

Steers WD, Barrett DM, Wein AJ: Voiding dysfunction: Diagnosis, classification, and management. In Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Duckett JW (eds): Adult and Pediatric Urology, 3rd ed. St. Louis, CV Mosby, 1996, pp 1220-1325.

Steers WD, Broder SR, Persson K, et al: Mechanical stretch increases secretion of parathyroid hormone-related protein by cultured bladder smooth muscle cells. J Urol 1998;160:908.

Steers WD, Ciambotti J, Erdman S, de Groat W: Morphological plasticity in efferent pathways to the urinary bladder of the rat following urethral obstruction. J Neurosci 1990;10:1943.

Steers WD, Ciambotti J, Etzel B, et al: Alterations in afferent pathways from the urinary bladder of the rat in response to partial urethral obstruction. J Comp Neurol 1991a;310:1.

Steers WD, Clemow DB, Persson K, et al: Observations from the spontaneously hypenensive rat: Insight into NGF regulation and noradrenergic hyperinnervation in the lower urinary tract. Adv Exp Med Biol 1999;462:283.

Steers WD, de Groat W: Effect of bladder outlet obstruction on micturition reflex pathways in the rat. J Urol 1988;140:864.

Steers WD, de Groat WC: Effects of m-chlorophenylpiperazine on penile and bladder function in rats. Am J Physiol 1989;257:R1441.

Steers WD, Kolbeck S, Creedon D, Tuttle JB: Nerve growth factor in the urinary bladder of the adult regulates neuronal form and function. J Clin Invest 1991b;88:1709.

Steers WD, Tuttle JB: Immunity to NGF prevents afferent plasticity in the spinal cord following hypertrophy of the bladder. J Urol 1993; 149:385A.

Steers WD, Tuttle JB: Neurogenic inflammation and nerve growth factor: Possible roles in interstitial cystitis. In Sant GR (ed): Interstitial Cystitis. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 67-75.

Sugaya K, Matsuyama K, Takakusaki K, Mori S: Electrical and chemical stimulations of the pontine micturition center. Neurosci Len 1987; 80:197.

Sugaya K, Ogawa Y, Nishizawa O, de Groat WC: Decrease in intravesical saline volume during isovolumetric cystometry in the rat. Neurourol Urodyn 1997a;16:125.

Sugaya K, Roppolo JR, Yoshimura N, et al: The central neural pathways involved in micturition in the neonatal rat as revealed by the injection of pseudorabies virus into the bladder. Neurosci Lett 1997b; 223:197.

Sun TT, Liang FX, Wu XR: Uroplakins as markers of urothelial differentiation. Adv Exp Med Biol 1999;462:7.

Susset JG, Servot-Viguier D, Lamy F, et al: Collagen in 155 human bladders. Invest Urol 1978;16:204.

Szallasi A, Blumberg PM: Vanilloid receptors: New insights enhance potential as therapeutic target. Pain 1990a;30:571.

Szallasi A, Blumberg PM: Resiniferatoxin and its analogs provide novel insights into the pharmacology of the vanilloid (capsaicin) receptor. Life Sci 1990b;47:1399.

Szallasi A, Blumberg PM: Vanilloid receptors: New insights enhance potential as a therapeutic target. Pain 1996;68:195.

Szallasi A, Blumberg PM: Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms. Pharmacol Rev 1999;51:159.

Szallasi A, Blumberg PM, Annicelli LL, et al: The cloned rat vanilloid receptor VRI mediates both R-type binding and C-type calcium response in dorsal root ganglion neurons. Mol Pharmacol 1999a; 56:581.

Szallasi A, Farkas-Szallasi T, Tucker JB, et al: Effects of systemic resiniferatoxin treatment on substance P mRNA in rat dorsal ganglia and substance P receptor mRNA in the spinal dorsal horn. Brain Res 1999b;815:177.

Szolcsányi J: Effect of capsaicin, resiniferatoxin and piperine on ethanol-induced gastric ulcer of the rat. Acta Physiol Hung 1990;75 (Suppl):267.

Szolcsányi J, Jancso-Gabor A, Joo F: Functional and fine structural characteristics of the sensory neuron blocking effect of capsaicin. Naunyn Schmied Arch Phamm 1975;287: 157.

Takeda M, Mizusawa T, Obara K, et al: Adrenergic β_1-, β_2-. and β_3- receptor subtypes in the detrusor of human urinary bladder–evaluation by mRNA expression and isometric contraction. Neurourol Urodyn 1997;16:365.

Taki N, Taniguchi T, Okada K, et al: Evidence for predominant mediation of alpha1-adrenoceptor in the tonus of entire urethra of women. J Urol 1999; 162: 1829.

Tammela T, Konnuri M, Kaar K, Lukkarinen O: Intravesical prostaglandin E2 for promoting bladder emptying after surgery for female stress incontinence. Br J Urol 1987;60:43.

Tanagho EA: The ureterovesical junction: Anatomy and physiology. In Chishold GD, Williams Dl (eds): Scientific Foundation of Urology. Chicago, Year Book Medical, 1982, pp 295-404.

Tanagho EA, Schmidt RA, Orvis BR: Neural stimulation for control of voiding dysfunction: Preliminary report in 22 patients with serious neuropathic voiding disorders. J Urol 1989;142:340.

Testa R, Guarneri L, Poggesi E, et al: Effect of several 5-hydroxytryptamine (IA) receptor ligands on the micturition reflex in rats: Comparison with WAY 100635. J Pharmacol Exp Ther 1999;290:1258.

Theobald RJ Jr, de Groat WC: The effects of purine nucleotides on transmission in vesical parasympathetic ganglia of the cat. J Auton Pharmacol 1989;9:167.

Thind P: The significance of smooth and striated muscles in sphincter function of the urethra in healthy women. Neurourol Urodyn 1995; 14:585.

Thon WF, Baskin LS, Jonas U, et al: Surgical principles of sacral foramen electrode implantation. World J Urol 1991;9:133.

Thor KB, Katofiasc MA: Effects of duloxetine, a combined serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, on central neural control of lower urinary tract function in the chloralose-anesthetized female cat. J Pharmacol Exp Ther 1995;274:1014.

Thor KB. Morgan C, Nadelhaft I, et al: Organization of afferent and efferent pathways in the pudendal nerve of the female cat. J Comp Neurol 1989;288:263.

Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, et al: The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. Neuron 1998; 21:531.

Torrens MJ: Urethral sphincteric responses to stimulation of the sacral nerves in the human female. Urol Int 1978;33:22.

Torrens MJ: Human physiology. In Torrens MJ, Morrison JFB (eds): The Physiology of the Lower Urinary Tract. Berlin, Springer-Verlag, 1987, p 333.

Trivedi S, Potter-Lee L, Li JH, et al: Calcium dependent K-channels in guinea pig and human urinary bladder. Biochem Biophys Res Commun 1995;213:404.

Truss MC, Becker AJ, Uckert S, et al: Selective pharmacological manipulation of the smooth muscle tissue of the genitourinary tract: A glimpse into the future. BJU Int 1999;83(Suppl 2):36.

Truss MC, Stief CC, Uckert S, et al: Initial clinical experience with the selective phosphodiesterase (PDE)-I isoenzyme inhibitor vinpocetine in the treatment of urge-incontinence and low compliance bladder. J Urol 1997;157:727A.

Truss MC, Uckert S, Stief CG, et al: Effects of various phosphodiesterase inhibitors, forskolin, and sodium nitroprusside on porcine detrusor smooth muscle tonic responses to muscarinergic stimulation and cyclic nucleotide levels in vitro. Neurourol Urodyn 1996;15:59.

Turner W, Brading A: Smooth muscle of the bladder in the normal and the diseased state: Pathophysiology, diagnosis and treatment. Pharmacol Ther 1997;75:77.

Tzan CJ, Berg JR, Lewis SA: Effect of protamine sulfate on the permeability properties of the mammalian urinary bladder. J Membr Biol 1993;133:227.

Tzan CJ, Berg JR, Lewis SA: Mammalian urinary bladder permeability is aitered by cationic proteins: Modulation by divalent cations. Am J Physiol (Cell Physiol) 1994;267:C1013.

Uvelius B, Arner A, Malmquist U: Contractile and cytoskeletal proteins in detrusor muscle from obstructed rat and human bladder. Neurourol Urodynam 1989;8:396.

Uvelius B, Gabella G: Relation between cell length and force production in urinary bladder smooth muscle. Acta Physiol Scand 1980; 110:357.

Uvelius B, Maniasson A: Collagen content in the rat urinary bladder subjected to infravesical outflow obstruction. J Urol 1984;132:587.

Uvelius B, Maniasson A: Detrusor collagen content in the denervated rat urinary bladder. J Urol 1986;136:1110.

Vadusek DB, Light JK, Liddy JM: Detrusor inhibition induced by stimulation of pudendal nerve afferents. Neurourol Urodyn 1986;5:381.

Vadyanaathan S, Rao MS, Chary KS, et al: Enhancement of detrusor reflex activity by naloxone in patients with chronic neurogenic bladder dysfunction. J Urol 1981;126:500.

Valentino RJ, Chen S, Zhu Y, Aston JG: Evidence for divergent projections to the brain noradrenergic system and the spinal parasympathetic system from Barrington's nucleus. Brain Res 1996:732:1.

Valentino RJ, Pavcovich LA, Hirata H: Evidence for corticotropin-releasing hormone projections from Barrington's nucleus to the periaqueductal gray and dorsal motor nucleus of the vagus in the rat. J Comp Neurol 1995;363:402.

Valera S, Talabot F, Evans RJ, et al: Characterization and chromosomal localization of a human P_{2X} receptor from the urinary bladder. Receptors Channels 1995;3:283.

VanderHorst VG, Meijer E, Schasfoort FC, et al: Estrogen receptor-immunoreactive neurons in the lumbosacral cord projecting to the periaqueductal gray in the ovariectomized female cat. Neurosci Len 1997; 236:25.

Van Waalwijk, Van Doorn ECS, Remmers A, Janknegt RA: Extramural ambulatory urodynamic monitoring during natural filling and normal daily activities: Evaluation of 100 patients. J Urol 1991;146:124.

Venegas JG: Viscoelastic properties of the contracting detrusor: I. Theoretical basis. Am J Physiol 1991;261:C255.

Vizzard MA, Erdman SL, de Groat WC: Increased expression of neuronal nitric oxide synthase in bladder afferent pathways following chronic bladder irritation. J Comp Neurol 1996;370:191.

Vizzard MA, Erdman SL, Forsterman U, de Groat WC: Differential distribution of nitric oxide synthase in neural pathways to the urogenital organs (urethra, penis, urinary bladder) of the rat. Brain Res 1994; 646: 279.

Vizzard MA, Erickson VL, Card JP, et al: Transneuronal labeling of neurons in the adult rat brain and spinal cord after injection of pseudorabies virus into the urethra. J Comp Neurol 1995;355:629.

Vlaskovska M, Kasakov L, Rong W, et al: P2X3 knock-out mice reveal a major sensory role for urothelially released ATP. J Neurosci 2001; 21:5670.

Waddell PJ, Lawson SN, McCarthy PW: Conduction velocity changes along the processes of rat primary sensory neurones. Neuroscience 1989;30:577.

Wagg A, Fry CH: Visco-elastic properties of isolated detrusor smooth muscle. Scand J Urol Nephrol Suppl 1999;201:12.

Wagner G, Husslein P, Enzelsberger H: Is prostaglandin E2 really of therapeutic value for postoperative urinary retention: Results of a prospective randomized study. Am J Obstet Gynecol 1985;151:375.

Wall SM, Sands JM, Flessner MF, et al: Net acid transport by isolated perfused inner medullary collecting ducts. Am J Physiol 1990;258: F75.

Walter S, Wolf H, Barlebo H, et al: Urinary incontinence in post-menopausal women treated with oestrogens: A double blind clinical trial. Urol Int 1978;33:135.

Walz T, Haner M, Wu XR, et al: Towards the molecular architecture of the asymmetric unit membrane of the mammalian urinary bladder epithelium: A closed "twisted ribbon" structure. J Mol Biol 1995;248: 887.

Wang P, Luthin GR, Ruggieri MR: Muscarinic acetylcholine receptor subtypes mediating urinary bladder contractility and coupling to GTP binding proteins. J Pharmacol Exp Ther 1995a;273:959.

Wang ZE, Gopalakurup SK, Levin RM, Chacko S: Expression of smooth muscle myosin isoforms in urinary bladder smooth muscle during hypertrophy and regression. Lab Invest 1995b;73:244.

Warburton AL, Santer RM: Sympathetic and sensory innervation of the urinary tract in young adult and aged rats: A semi-quantitative histochemical and immunohistochemical study. Histochem J 1994; 26:127.

Weaker FJ, Herbert DC, Sheridan PJ: Autoradiographic demonstration of binding sites for oestradiol and dihydrotestosterone in the urinary tract of male and female baboons. Urol Res 1983;11:127.

Weaker FJ, Sheridan PJ: Autoradiographic localization of estrogen target cells in the spinal cord of the armadillo and baboon: A comparative study. Histol Histopathol 1987;2:143.

Wein AJ: Neuromuscular dysfunction of the lower urinary tract. In Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED (eds): Campbell's Urology, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 573-642.

Wein AJ: Pharmacologic options for the overactive bladder. Urology 1998;51:43.

Wellner MC, Isenberg G: Properties of stretch-activated channels in myocytes from the guinea-pig urinary bladder. J Physiol (Lond) 1993;466:213.

Wen J, Kawatani M, Morrison JFB: The effects of urinary pH on pelvic nerve mechanoreceptors and "silent" afferents in the rat bladder. J Physiol 1994;481:24P.

Wen J, Morrison JFB: The effects of changing urinary composition on "silent" afferents in the rat bladder. J Physiol 1994;476:45P.

Wen J, Morrison JFB: Sensitization of pelvic afferent neurones from the rat bladder. J Autonom Nerv Sys 1996;58:187.

Wheeler JS, Walter JS, Zaszczurynski PJ: Bladder inhibition by penile nerve simulation in spinal cord injury patients. J Urol 1992;147:100.

White S, Martin AF, Periasamy M: Identification of a novel smooth muscle myosin heavy chain cDNA: Isoform diversity in the S1 head region. Am J Physiol 1993;264:C1252.

Wickham JEA: Active transport of sodium ion by the mammalian bladder epithelium Invest Urol 1964;2:145.

Willette RN, Sauermelch CF, Hieble JP: Role of alpha-1 and alpha-2 adrenoceptors in the sympathetic control of the proximal urethra. J Pharmacol Exp Ther 1990;252:706.

Williams SJ, Papka RE: Estrogen receptor-immunoreactive neurons are present in the female rat lumbosacral spinal cord. J Neurosci Res 1996;46:492.

Wilson PD, Faragher B, Butler B: Treatment with piperazine oestrone sulphate for genuine stress incontinence in post-menopausal women. Br J Obstet Gynecol 1987;84:568.

Winter J, Dray A, Wood JN, et al: Cellular mechanism of action of resiniferatoxin: A potent sensory neuron excitotoxin. Brain Res 1990; 520:131.

Wu C, Kentish JG, Fry CH: Effect of pH on myofilament Ca^{2+}-sensitivity in alpha-toxin permeabilized guinea pig detrusor muscle. J Urol 1995; 154:1921.

Xu XJ, Farkas-Szallasi T, Lundberg JM, et al: Effects of the capsaicin analogue resiniferatoxin on spinal nociceptive mechanisms in the rat: Behavioral, electrophysiological and in situ hybridization studies. Brain Res 1997;752:52.

Yalla SV, Rossier AB, Fam BA, et al: Functional contribution of autonomic innervation to urethral striated sphincter: Studies with parasympathomimetic, parasympatholytic and alpha adrenergic blocking agents in spinal cord injury and control male subjects. J Urol 1977;117:494.

Yamaguchi O, Shishido K, Tamura K, et al: Evaluation of mRNA encoding muscarinic receptor subtypes in human detrusor muscle. Neurourol Urodyn 1994;13:464.

Yamaguchi O, Shishido K, Tamura K, et al: Evaluation of mRNAs encoding muscarinic receptor subtypes in human detrusor muscle. J Urol 1996;156:1208.

Yanaguchi T, Kitada S, Osada Y: Role of adrenoceptors in the proximal urethral function of female and male rabbits using an in vitro model of isovolumetric pressure generation. Neurourol Urodyn 1993;12:49.

Yamamoto M, Harm S, Grasser WA, Thiede MA: Parathyroid hormone related protein in the rat urinary bladder: A smooth muscle relaxant

produced locally in response to mechanical stretch. Proc Natl Acad Sci U S A 1992;89:5326.
Yamamoto T, Honbo T, Tokoro K, et al: General pharmacology of the new antimuscarinic compound vamicamide. Arzeimittelforschung Drugs Res 1995;45:1274.
Yokoyama O, Yoshiyama M, Namiki M, de Groat WC: Glutamatergic and dopaminergic contributions to rat bladder hyperactivity following cerebral artery occlusion. Am J Physiol 1999;276:R935.
Yokoyarna O, Yoshiyama M, Namikim M, de Groat WC: Role of the forebrain in bladder overactivity following cerebral infarction in the rat. Exp Neurol 2000;163:469.
Yoshiyama M, de Groat WC: Supraspinal AMPA and NMDA glutamatergic transmission in the micturition reflex in the rat. (Abstract.) Soc Neurosci Abstr 1996;22:93.
Yoshimura N, de Groat WC: Neural control of the lower urinary tract. Int J Urol 1997a;4:111.
Yoshimura N, de Groat WC: Plasticity of Na^+ channels in afferent neurones innervating the rat urinary bladder following spinal cord injury. J Physiol 1997b,503:269.
Yoshimura N, de Groat WC: Increased excitability of afferent neurons innervating rat urinary bladder after chronic bladder inflammation. J Neurosci 1999;19:4644.
Yoshimura N, Mizuta E, Kuno S, et al: The dopamine D1 receptor agonist SKF 38393 suppresses detrusor hyperreflexia in the monkey with parkinsonism induced by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). Neuropharmacology 1993;32:315.
Yoshimura N, Mizuta E, Yoshida O, Kuno S: Therapeutic effects of dopamine D_1/D_2 receptor agonists on detrusor hyperreflexia in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned parkinsonian cynomolgus monkeys. J Pharmacol Exp Ther 1998;286:228.
Yoshiyama M, Roppolo JR, de Groat WC: Alterations by urethane of glutamatergic control of micturition. Eur J Pharmacol 1994;264:417.
Yoshiyama M, Roppolo JR, de Groat WC: Effects of LY215490, a competitive alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazolepropionic acid (AMPA) receptor antagonist, on the micturition reflex in the rat. J Pharmacol Exp Ther 1997;280:894.
Yoshimura N, Sasa M, Ohno Y, et al: Contraction of urinary bladder by central norepinephrine originating in the locus coeruleus. J Urol 1988;139:423.
Yoshimura N, Sasa M, Yoshida O, Takaori S: Alphal-adrenergic receptor-mediated excitation from the locus coeruleus of the sacral parasympathetic preganglionic neuron. Life Sci 1990a;47:789.
Yoshimura N, Sasa M, Yoshida O, Takaori S: Mediation of micturition reflex by central norepinephrine from the locus coeruleus in the cat. J Urol 1990b; 143:840.
Yoshimura N, Sasa M, Yoshida O, Takaori S: Dopamine D-1 receptor mediated inhibition of micturition reflex by central dopamine from the substantia nigra. Neurourol Urodyn 1992;11:535.
Yu HJ, Levin RM, Longhurst PA, Damaser MS: Effect of age and outlet resistance on rabbit urinary bladder emptying. J Urol 1997;158: 924.
Yu HJ, Wein AJ, Levin RM: Age-related differential susceptibility to calcium channel blocker and low calcium medium in rat detrusor muscle: Response to field stimulation. Neurourol Urodyn 1996;15: 563.
Yu J, Lin JH, Wu XR, Sun TT: Uroplakins Ia and Ib, two major differentiation products of bladder epithelium, belong to a family of four transmembrane domain (4TM) proteins. J Cell Biol 1994;125:171.
Zderic SA, Levin RM, Wein AJ: Voiding function and dysfunction: Relevant anatomy, physiology, and pharmacology, and molecular biology. In Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Duckett JD (eds): Adult and Pediatric Urology, 3rd ed. Chicago, Mosby-Year Book, 1996, pp 1159-1219.
Zhao Y, Wein AJ, Bilgen A, Levin RM: The effect of anoxia on in-vitro bladder function. Pharmacology 1991;43:337.
Zhao Y, Wein AJ, Levin RM: Role of calcium in mediating the biphasic contraction of the rabbit urinary bladder. Gen Pharmacol 1993;24:727.
Zhong Y, Dunn PM, Burnstock G: Multiple P2X receptors on guinea pig pelvic ganglion neurons exhibit novel pharmacological properties. Br J Pharmacol 2001:132:221.
Zhong Y, Dunn PM, Xiang Z, et al: Pharmacological and molecular characterisation of P2X purinoceptors in rat pelvic ganglion neurons. Br J Pharmacol 1998;125:771.

24
FISIOPATOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DE LA DISFUNCIÓN MICCIONAL

Alan J. Wein

Función del tracto urinario inferior normal
El concepto de las dos fases de la función: llenado/almacenamiento y vaciamiento/micción

Mecanismos subyacentes en las dos fases funcionales
Respuesta vesical durante el llenado
Respuesta del tracto de salida durante el llenado
Micción con contracción vesical normal
Continencia urinaria durante el aumento de la presión abdominal

Generalidades sobre el ciclo miccional: simplificación

Anormalidades del llenado/almacenamiento, y del vaciamiento/emisión: generalidades fisiopatológicas

Clasificación
Clasificación de Bors-Comarr
Clasificación de Hald-Bradley
Clasificación de Bradley
Clasificación de Lapides
Clasificación urodinámica
Clasificación de la International Continence Society
El sistema funcional

Terminología moderna: el debate sobre la hiperactividad vesical

El tracto urinario inferior funciona como un grupo de estructuras interrelacionadas cuya función común en el adulto es lograr un llenado vesical eficiente a baja presión, el almacenamiento de la orina a baja presión con una continencia perfecta y la emisión urinaria voluntaria completa en forma periódica, también con baja presión. Debido a que en el adulto el tracto urinario inferior en general está bajo el control de la voluntad, se diferencia con claridad de otros órganos viscerales, cuya regulación solo depende de mecanismos involuntarios. Para facilitar la descripción y la enseñanza, el ciclo de la micción se divide en dos fases relativamente separadas: la de llenado vesical/almacenamiento de la orina y la de vaciamiento/emisión vesical. En general, el ciclo miccional muestra esos dos tipos de función mediante un mecanismo sencillo de "encendido y apagado" ("on-off" de todo o nada). El ciclo pasa de la inhibición del reflejo evacuatorio y la activación de los reflejos de almacenamiento a la inhibición de éstos y la activación del reflejo miccional, para luego volver a comenzar. Este capítulo comienza con una visión general de la función, la fisiología y la farmacología de la función del tracto urinario inferior normal y anormal. Luego, se presenta un modo sencillo de estudiar la fisiopatología de todos los tipos de disfunción miccional, seguido de un debate sobre varios sistemas de clasificación y sistematización. En coincidencia con mi filosofía e intentos previos para despertar el interés sobre la interpretación, la evaluación y el manejo de la disfunción miccional (Wein y Barrett, 1988; Wein, 1998) se hace un enfoque preferentemente funcional y práctico.

FUNCIÓN DEL TRACTO URINARIO INFERIOR NORMAL

El concepto de las dos fases de la función: llenado/almacenamiento y vaciamiento/micción

Cualquiera sean los desacuerdos sobre los detalles anatómicos, morfológicos, fisiológicos, farmacológicos y mecánicos que intervienen en el almacenamiento y la emisión de la orina en el tracto urinario inferior, siempre tuve la visión simplista de que los "expertos" deberían estar de acuerdo en ciertos puntos (Wein y Barrett, 1988). El primero es que **el ciclo miccional comprende dos procesos relativamente separados**: 1) el llenado vesical y el almacenamiento de la orina y 2) el vaciamiento de la vejiga. El segundo es que, sean cuales fueren los detalles

implicados, **uno puede resumir en forma concisa estos procesos desde un punto de vista conceptual de la siguiente manera:**

El llenado vesical y el almacenamiento de la orina requieren:

1. Que se acomoden los volúmenes crecientes de orina en un medio de presión intravesical baja y con sensación apropiada.
2. Una salida de la vejiga que se cierre en reposo y permanezca cerrada durante los aumentos de la presión intraabdominal.
3. La ausencia de contracciones vesicales involuntarias.

El vaciamiento/emisión de orina requiere:

1. La contracción coordinada de la musculatura lisa vesical, con una magnitud y una duración adecuadas.
2. Un descenso simultáneo de la resistencia en el nivel de los esfínteres liso y estriado.
3. La ausencia de obstrucción anatómica (en oposición a la funcional).

Se llama **esfínter liso** a la musculatura lisa del cuello vesical y de la uretra proximal. Se trata de un esfínter fisiológico y no anatómico que no se halla bajo el control voluntario. Se llama **esfínter estriado** a la musculatura estriada, que constituye una parte de la pared externa de la uretra proximal, tanto en el hombre como en la mujer (esta porción suele denominarse *esfínter estriado intrínseco* o *intramural*), y al grupo de músculos esqueléticos voluminosos que rodean a la uretra, en el nivel de la porción membranosa en el hombre y en el segmento medio en la mujer (a menudo denominado *esfínter estriado extrínseco o extramural*). La porción extramural se conoce como "esfínter uretral externo" y se halla bajo el control voluntario (véase cap. 23, *Fisiología y farmacología de la vejiga y la uretra*, y para un análisis más detallado, véase el artículo de Zderic y col. [1996]).

Cualquier tipo de disfunción miccional es resultado de la anormalidad de uno o más de los factores enumerados. Este concepto de las dos fases de la micción, con tres componentes cada uno relacionados a su vez con la vejiga o la salida, brinda la base para una clasificación funcional de todos los tipos de disfunción y de los trastornos miccionales, ya que se relacionan principalmente con el llenado/almacenamiento o el vaciamiento/emisión de orina (cuadros 24-1 y 24-2). Hay algunos tipos de disfunción miccional que representan anormalidades combinadas del llenado/almacenamiento, así como del vaciamiento/emisión de orina. Sin embargo, dentro de este esquema esas anormalidades se vuelven rápidamente comprensibles y su detección y tratamiento pueden describirse en forma lógica. Aspectos diversos de la fisiología y la fisiopatología siempre se relacionan más con una de las fases de la micción que con otra. Todos los aspectos de la evaluación urodinámica y videourodinámica pueden considerarse de este modo teniendo en cuenta exactamante lo que evalúan en términos de actividad de la vejiga o del tracto de salida durante el llenado/almacenamiento o durante el vaciamiento/emisión de orina (cuadro 24-3). Todos los tratamientos conocidos para la disfunción vesical pueden clasificarse dentro de las categorías de si facilitan el llenado/almacenamiento o si propician el vaciamiento/emisión de orina, y también pueden clasificarse de acuerdo con su acción principal sobre la vejiga o sobre uno o más de los componentes de la salida vesical (véanse cuadros 26-2 y 26-3). Por último, las disfunciones miccionales producidas por diversos trastornos neuromusculares pueden estudiarse según su causa principal provenga de las anormalidades del almacenamiento, el vaciamiento, o una combinación de ambas.

Cuadro 24-1. *Clasificación funcional*

Trastorno del almacenamiento
Debido a la vejiga
Debido al tracto de salida
Trastorno del vaciamiento
Debido a la vejiga
Debido al tracto de salida

Cuadro 24-2. *Clasificación funcional expandida*

Trastorno del almacenamiento
Originado en la vejiga
Hiperactividad
Contracciones involuntarias
Enfermedad o lesión neurológica
Obstrucción en el tracto de salida de la vejiga (miogénica)
Inflamación
Idiopática
Distensibilidad disminuida
Enfermedad o lesión neurológica
Fibrosis
Idiopática
Combinación
Hiperactividad
Inflamatoria/infecciosa
Neurológica
Psicológica
Idiopática
Originada en el tracto de salida
Incontinencia urinaria de esfuerzo verdadera
Falta de soporte suburetral
Laxitud del piso pelvano, hipermotilidad
Alteración del esfínter intrínseco
Enfermedad o lesión neurológica
Fibrosis
Combinación
Combinación
Trastorno del vaciamiento
Originado en la vejiga
Neurológico
Miogénico
Psicogénico
Idiopático
Originado en el tracto de salida
Anatómico
Obstrucción prostática
Contractura del cuello vesical
Estrechez uretral
Compresión uretral
Funcional
Disinergia del esfínter liso
Disinergia del esfínter estriado
Combinación

Cuadro 24-3. *Clasificación funcional*

	Vejiga	*Salida*
Fase de llenado/almacenamiento	Pves[1] Pdet[2] (CMGL[3]) PPPD[4]	PPU[5] PPPV[6] FS-LA[7]
Fase de vaciamiento	Pves[1] Pdet[2] (CMGV)[8]	PPUM[9] FS-V[10] EMG[11]
	FM[12]	
	OR[13]	

Este concepto funcional de la urodinamia clasifica a cada estudio como si se examinara la actividad de la vejiga o de la salida durante las fases miccionales de llenado, y almacenamiento y de vaciamiento. En este esquema, el flujo urinario y la orina residual integran la actividad de la vejiga y de la salida durante la fase de vaciamiento.
[1,2] Presión total de la vejiga (Pves) y presión total de la salida (Pdet) durante el cistometrograma de llenado (CMGL).
[3] Cistometrograma de llenado.
[4] Presión del punto de pérdida del detrusor.
[5] Perfilometría de la presión uretral.
[6] Presión del punto de pérdida con Valsalva.
[7] Fluoroscopia de la salida durante el llenado y el almacenamiento.
[1,2] Presión total de la vejiga y presión total de la salida durante el cistometrograma de vaciamiento (CMGV).
[8] Cistometrograma de vaciamiento.
[9] Perfilometría de la presión uretral miccional.
[10] Fluoroscopia de la salida durante el vaciamiento.
[11] Electromiografía de la musculatura estriada periuretral.
[12] Flujometría.
[13] Orina residual.

En defensa y aclaración para los importantes investigadores de este campo, cuyos trabajos no se citaron en forma específica por su nombre con tanta frecuencia como debería haberse hecho, debe aclararse que las referencias se eligieron sobre todo debido a sus revisiones comprensibles o a su contenido informativo y no por su originalidad o su publicación inicial sobre un tema particular, excepto donde se haya puntualizado.

MECANISMOS SUBYACENTES EN LAS DOS FASES FUNCIONALES

En esta sección se presenta un resumen breve de los puntos importantes relacionados con la fisiología de los mecanismos que intervienen tanto en el llenado/almacenamiento como en el vaciamiento/emisión de orina de la vejiga normal, cuyas anormalidades constituyen los mecanismos fisiopatológicos observados en los distintos tipos de disfunción del tracto urinario inferior. La información coincide con la brindada por de Groat y col. (1993, 1999), Zderic y col. (1996), Steers (1998) y Chancellor y de Groat (véase cap. 23), mientras que las referencias solo se citan cuando son pertinentes.

Respuesta vesical durante el llenado

La respuesta de la vejiga adulta normal durante el llenado, a una velocidad fisiológica, es una modificación casi imperceptible de la presión intravesical. La gran distensibilidad (Δ volumen/Δ presión) de la vejiga después de que su pared se despliega para dejar su estado colapsado se debe en primer término, al menos durante las etapas iniciales del llenado vesical, a sus **propiedades elásticas y viscoelásticas**. La *elasticidad* permite que los componentes de la pared vesical se estiren hasta un grado determinado sin un aumento de la tensión. La *viscoelasticidad* permite el estiramiento para provocar un aumento de la tensión, seguido de una caída ("relajación de esfuerzo") cuando el llenado (estímulo del estiramiento) se hace más lento o se detiene. Brading y col. (1999) sostienen que hay una actividad contráctil continua de las células musculares lisas que les permite adaptar su longitud durante el llenado pero sin presentar (normalmente) una actividad sincrónica, que aumentaría la presión intravesical, impediría el llenado y podría causar pérdida de orina. Por lo tanto, desde los puntos de vista clínico y urodinámico, la vejiga parece "relajada". El urotelio también se expande pero mientras lo hace debe preservar su función de barrera. También puede haber un componente activo relacionado con la propiedad de almacenamiento de la vejiga. La mucosa y la lámina propia suelen ser las capas más distensibles de la vejiga. Coplen y col. (1994) postularon que la capa muscular lisa puede tener un efecto crónico sobre la distensibilidad en la porción media de la curva de llenado cistométrico, por medio de la interacción compleja entre el músculo y la matriz extracelular. Esta capa puede afectar también la distensibilidad en forma aguda, en respuesta al impulso neurológico (véase más adelante).

En el contexto clínico usual, la cistometría durante el llenado muestra un aumento leve de la presión intravesical, pero Klevmark (1974, 1999) demostró muy bien que **esta elevación de la presión se relaciona con la velocidad del llenado cistométrico, que es mayor que la fisiológica en la cual, hasta que se alcanza la capacidad de la vejiga, no se produce un aumento importante de la presión vesical**.

Las propiedades viscoelásticas de la estroma (la pared vesical sin el músculo liso y el epitelio) **y el músculo detrusor urodinámicamente relajado son los responsables de las propiedades mecánicas pasivas y la distensibilidad de la vejiga normal observadas durante el llenado**. Los componentes principales de la estroma son el colágeno y la elastina. **Cuando el componente colágeno aumenta, la distensibilidad disminuye.** Esto puede ocurrir con diversos tipos de lesiones, inflamación crónica, obstrucción en el tracto de salida vesical y pérdida del control neurológico central. Una vez que la distensibilidad disminuyó debido a que el colágeno fue reemplazado por otros componentes de la estroma, no suele haber respuesta a la intervención farmacológica, la distensión hidráulica o la sección nerviosa. En general, para alcanzar una función de reservorio satisfactoria en estas circunstancias es necesario realizar una cistoplastia de ampliación.

¿El sistema nervioso afecta la respuesta al llenado de la vejiga normal? En los animales en cierto nivel del llenado vesical, aparecen con toda claridad los reflejos simpáticos medulares que facilitan el llenado/almacenamiento de la vejiga, concepto desarrollado a lo largo de los años por de Groat y col. (véase de Groat y col., 1993), quienes también mencionaron los signos indirectos que ponen de manifiesto este papel en los seres huma-

nos. Se cree que este efecto inhibidor está mediado en mayor medida por modulación simpática de la transmisión ganglionar colinérgica. Por medio de este mecanismo reflejo hay otras dos posibilidades para facilitar el llenado/almacenamiento. Una es la estimulación, sobre todo de los receptores α-adrenérgicos en la zona del esfínter liso mediada por el sistema nervioso, y cuyo resultado final sería el incremento de la resistencia en esa zona. El segundo mecanismo es la estimulación predominante de los receptores β-adrenérgicos (inhibidora) mediada por el sistema nervioso de la musculatura lisa del cuerpo de la vejiga, lo que provocaría un descenso en la tensión de la pared vesical. McGuire y col. (1983) también se refirieron a la evidencia de la inhibición directa de las neuronas motoras del detrusor en la médula espinal sacra durante el llenado vesical, consecuencia de la actividad aumentada del nervio pudendo aferente, generada por los receptores en el esfínter estriado. También hay evidencia válida sobre la presencia del efecto inhibidor tónico de otros neurotransmisores sobre el reflejo miccional, en varios niveles del eje neural. El llenado vesical y la distensión consecuente también pueden liberar factores similares a los autocrinos que influyen por sí solos sobre la contractilidad (p. ej., óxido nítrico, prostaglandinas, péptidos).

Respuesta del tracto de salida durante el llenado

Durante el llenado vesical hay un aumento gradual de la presión uretral, favorecido por el elemento estriado del esfínter y quizá también por el componente esfinteriano liso. El aumento de la presión uretral observado durante la fase miccional de llenado y almacenamiento puede correlacionarse con un aumento de la frecuencia del impulso del nervio pudendo eferente y con la actividad electromiográfica de la musculatura estriada periuretral. Esto es parte del segmento eferente de un reflejo somático espinal, denominado **reflejo protector**, que resulta del aumento gradual de la actividad del esfínter estriado.

Aunque parece lógico, y ciertamente compatible con los datos neurofarmacológicos, neurofisiológicos y neuromorfológicos, considerar que el componente muscular del esfínter liso también contribuye con las modificaciones de la respuesta uretral durante el llenado vesical, es muy difícil probarlo en forma experimental o clínica. Wein y Barrett (1988), Elbadawi (1988) y Brading (1999) resumieron las evidencias directa e indirecta a favor de esta hipótesis. **Las propiedades pasivas de la pared uretral** merecen un comentario debido a que es indudable que representan un papel importante en el mantenimiento de la continencia (Zinner y col., 1983; Brading, 1999). La tensión de la pared uretral se desarrolla en las capas externas de la uretra; sin embargo, la presión de la uretra es producto no solo de las características activas de los músculos liso y estriado sino también de las características pasivas de los componentes elástico, colágeno y vascular de la pared uretral, porque esta tensión debe ejercerse sobre una capa interna blanda o plástica capaz de comprimirse hasta adoptar una configuración cerrada –el "material de llenado" que representa la porción submucosa de la uretra. Para lograr la continencia, cuanto más blanda y plástica es esta zona menos presión se requiere del área productora de tensión. Por último, cualquiera que sean las fuerzas compresivas, la luz de la uretra debe poder obliterarse mediante un sello hermético. Este mecanismo de **"sello mucoso"** explica por qué un tubo de goma de pared fina requiere menos presión para cerrar un extremo abierto cuando la capa interna está recubierta por una capa fina de lubricante que cuando no lo está; por esto es mucho más difícil de sellar una mucosa uretral cicatrizal o atrófica.

Micción con contracción vesical normal

Aunque los factores que intervienen en la iniciación de la micción son muchos, la responsabilidad de la percepción del deseo de orinar o de iniciar el vaciamiento voluntario del tracto urinario inferior en los adultos recae sobre la presión intravesical. **Aunque el origen de la inervación neural parasimpática que va hacia la vejiga por el nervio pelviano está en la médula espinal sacra, el centro de control real del reflejo miccional en un eje neural intacto está en el tronco cerebral,** y el circuito neural completo de la micción normal incluye las vías espinales ascendentes y descendentes que llegan y parten de esta área y los estímulos facilitadores e inhibidores provenientes de otras partes del cerebro.

El estadio final de la micción voluntaria implica la inhibición de la actividad eferente de los nervios somáticos que van al esfínter estriado y de todos los aspectos de cualquier reflejo simpático espinal evocado durante el llenado. En última instancia, la responsable de la contracción altamente coordinada del volumen de la musculatura lisa de la vejiga es la actividad del nervio pelviano parasimpático eferente. Se produce un descenso en la resistencia en la salida y se forma un infundíbulo en la salida de la vejiga relajada. Además de la inhibición de cualquier reflejo que promueva la continencia que pueda haber aparecido durante el llenado vesical, la modificación en la resistencia en la salida también puede incluir la relajación activa del área del esfínter liso, mediante un mecanismo no colinérgico y no adrenérgico, que es probable que esté mediado por el óxido nítrico. Las modificaciones de adaptación que se producen en la salida también se deben, al menos en parte, a las interrelaciones anatómicas del músculo liso de la base de la vejiga y de la uretra proximal (continuidad del músculo liso longitudinal). Otros reflejos que aparecen como consecuencia de la contracción de la vejiga y el pasaje de la orina por la uretra pueden reforzar y facilitar el vaciamiento completo. Estos reflejos, superpuestos a los anatómicos y somáticos, son complejos y modifican las descargas supraespinales provenientes de otras vías nerviosas centrales. En el adulto estos impulsos facilitadores e inhibidores originados en diversas áreas del sistema nervioso permiten el completo control consciente de la micción.

Continencia urinaria durante el aumento de la presión abdominal

En la micción iniciada en forma voluntaria la presión vesical supera a la presión en la salida y se producen cier-

tas modificaciones de adaptación en la forma de la salida de la vejiga y el pasaje posterior de la orina hacia la uretra proximal y a través de ella. Es válido preguntarse por qué estas modificaciones no se presentan cuando se producen aumentos de la presión intravesical cuya magnitud es similar pero su origen proviene solo de la modificación de la presión intraabdominal, como sucede durante los esfuerzos o la tos. Primero, estos estímulos no tienen como respuesta una contracción vesical coordinada, lo que pone de manifiesto que el aumento de la presión intravesical total no equivale a capacidad miccional. En general, para que la orina pase a la uretra proximal no solo debe producirse un aumento en la presión intravesical sino que también debe ser resultado de una contracción vesical coordinada, generada mediante un mecanismo reflejo mediado por las neuronas, y debe asociarse con modificaciones características en la forma y la tensión del cuello vesical y la zona de la uretra proximal.

Asumiendo que el tracto de salida de la vejiga es competente en reposo, un factor importante para prevenir la pérdida urinaria durante el aumento de la presión intraabdominal es que durante ésta se produzca un aumento similar en la uretra proximal. Enhorning (1961) describió este fenómeno por primera vez, y desde ese momento, se confirmó virtualmente en todos los laboratorios de urodinamia. En las mujeres la falla de este mecanismo suele asociarse con hipermotilidad del cuello vesical y de la uretra proximal (otro modo de describir la pérdida patológica durante el esfuerzo abdominal) y casi siempre se acompaña de una incontinencia urinaria de esfuerzo "verdadera". Esta hipermotilidad no se presenta en los varones. El incremento en la presión de cierre uretral que se ve cuando aumenta la presión intraabdominal de hecho es aún mayor que el de la propia presión intraabdominal, lo que indica que hay una función muscular activa debido a un aumento reflejo en la actividad del esfínter estriado o a otros factores que incrementan la resistencia uretral. Tanagho (1978) fue el primero en brindar evidencia directa de esto. Una descripción más completa de los factores que intervienen en la incontinencia esfinteriana puede encontrarse más adelante en este capítulo y en el capítulo 27, *Incontinencia urinaria: fisiopatología, evaluación y manejo general.*

GENERALIDADES SOBRE EL CICLO MICCIONAL: SIMPLIFICACIÓN

La acomodación de la vejiga durante el llenado es un fenómeno en mayor medida pasivo que depende de las propiedades elásticas y viscoelásticas de la pared vesical y de la falta de descarga excitatoria parasimpática. Se produce un aumento en la resistencia del tracto de salida por medio de un reflejo protector somático del esfínter estriado. En algunas especies hay un reflejo simpático que contribuye con el almacenamiento debido a: 1) el aumento de la resistencia en la salida, secundario al incremento de la tensión en el esfínter liso, 2) la inhibición de la contractilidad vesical por medio de un efecto inhibidor de los ganglios parasimpáticos y 3) el descenso en la tensión del músculo liso vesical. Durante el aumento de la presión intraabdominal la continencia se mantiene debido a la competencia intrínseca del tracto de salida de la vejiga y la relación de la transmisión de la presión a esta zona con respecto al contenido intravesical. También contribuye el incremento posterior de la actividad del esfínter estriado, de carácter reflejo.

El vaciamiento (emisión de orina) puede ser voluntario o involuntario e incluye la inhibición de los reflejos somáticos y simpáticos espinales, y la activación de las vías parasimpáticas vesicales por el centro de control ubicado en el tronco cerebral. Al comienzo hay una relajación de la musculatura del tracto de salida mediada no solo por la cesación de los reflejos espinales somático y simpático sino que también es probable que sea la consecuencia de un factor de relajación, muy posiblemente el óxido nítrico, liberado por la estimulación parasimpática o por algún efecto de la contracción del músculo liso en sí. Se produce una contracción casi completa de toda la musculatura lisa vesical coordinada por el sistema parasimpático, que origina modificación en ángulo o infundíbulo en el tracto de salida relajado. Esto se debe, al menos en parte, a la continuidad del músculo liso de la base de la vejiga y de la uretra proximal. Con la ampliación y la facilitación de la contracción vesical por otros reflejos periféricos y de origen supraespinal de la médula, y la ausencia de obstrucción anatómica entre la vejiga y el meato uretral, se producirá el vaciamiento completo.

ANORMALIDADES DEL LLENADO/ALMACENAMIENTO, Y DEL VACIAMIENTO/EMISIÓN: GENERALIDADES FISIOPATOLÓGICAS

La fisiopatología de los trastornos del tracto urinario inferior para llenarse de orina o almacenarla en forma adecuada debe relacionarse con factores de la vejiga, del tracto de salida, o ambos (Wein, 1981; Wein y Barrett, 1988). **La hiperactividad de la vejiga durante el llenado puede expresarse como contracciones fásicas involuntarias, escasa distensibilidad o una combinación de ambas. Las contracciones involuntarias** casi siempre se asocian con enfermedades neurológicas suprasacras o se presentan luego de una lesión neurológica suprasacra; sin embargo, también pueden relacionarse con envejecimiento, inflamación o irritación de la pared vesical, obstrucción en la salida de la vejiga o incontinencia urinaria por esfuerzo, o ser de carácter idiopático. **La distensibilidad disminuida** durante el llenado puede ser secundaria a una lesión o una enfermedad neurológica, por lo general en los niveles sacros o inferior, pero también puede ser resultado de cualquier proceso que destruya las propiedades viscoelástica o elástica de la pared de la vejiga. **La falla en el almacenamiento también puede producirse en ausencia de hiperactividad, como consecuencia de hipersensibilidad o dolor durante el llenado.** Asimismo las causas pueden ser inflamación e irritación, pero el origen también puede ser neurológico, psicológico o idiopático. El ejemplo clínico clásico es la cistitis intersticial (véase cap. 16, *Cistitis intersticial y trastornos relacionados*).

La resistencia disminuida en el tracto de salida puede ser resultado de cualquier proceso que dañe la inervación y los elementos estructurales o de soporte de los esfínteres liso o estriado, juntos o por separado. Esto puede producirse con enfermedades o lesiones neurológicas, traumatismos quirúrgicos o mecánicos o el envejecimiento. **En general la incontinencia esfinteriana en las mujeres se clasificó en: 1) incontinencia de esfuerzo verdadera y 2) incontinencia descrita en un principio como incontinencia de esfuerzo de tipo III y que en el presente se denomina disfunción del esfínter intrínseco.** En la mujer, **la incontinencia de esfuerzo verdadera** se asocia con hipermotilidad de la unión vesicouretral secundaria a debilidad del piso pelviano con un tracto de salida competente en reposo pero que pierde su competencia solo durante el aumento de la presión intraabdominal. **La disfunción del esfínter intrínseco se refiere** a un cuello vesical y una uretra proximal no funcionantes o que lo hacen en muy bajo grado. Esta división no es absoluta y en realidad cada caso de incontinencia esfinteriana comprende proporciones variables de incontinencia de esfuerzo verdadera y disfunción del esfínter intrínseco. **La importancia de la disfunción clásica del esfínter intrínseco** es que un procedimiento quirúrgico diseñado para corregir solo la hipermotilidad uretral tendrá un porcentaje de fracasos relativamente elevado, en contraposición con un procedimiento diseñado para mejorar la coaptación y la compresión de la vejiga.

La incontinencia urinaria de esfuerzo es un síntoma que surge del daño de los nervios o los músculos, o ambos, asociado con el del tejido conectivo del piso pelviano o no (véase DeLancey y col., 1999). El soporte uretral es importante porque la uretra se sustenta por la acción de los músculos elevadores del ano a través de su conexión con la fascia endopélvica de la pared vaginal anterior. El daño a la conexión entre esta fascia y este músculo, el daño de los nervios o la lesión directa del músculo pueden por lo tanto influir sobre la continencia. Asimismo, la función del cuello vesical es importante y la pérdida del cierre del cuello vesical normal puede provocar incontinencia, a pesar de la normalidad del soporte uretral. En trabajos antiguos la uretra a veces se ignoraba como un factor que tuviera importancia para la continencia en las mujeres y se creía que el sitio de la continencia se hallaba solo en el cuello vesical. Sin embargo, en alrededor del 50% de las mujeres continentes, la orina entra en la uretra durante el aumento de la presión abdominal. El punto de continencia en estas mujeres está en la mitad de la uretra, donde la orina se detiene antes de que pueda salir por el meato.

Junto con la hipermotilidad de la uretra hay una debilidad del piso pelviano. Durante el aumento de la presión intraabdominal se produce un descenso del cuello vesical y de la uretra proximal. Si al mismo tiempo el tracto de salida se abre, aparece la incontinencia urinaria de esfuerzo. En la forma clásica de hipermotilidad uretral se produce un descenso y rotación del cuello vesical y la uretra. Sin embargo, ésta también puede descender sin rotarse (se acorta y ensancha) o su pared posterior puede tironearse hacia abajo y abrirse, mientras la pared anterior permanece fija. No obstante, las mujeres sin incontinencia suelen presentar hipermotilidad uretral, por lo tanto, la sola presencia de hipermotilidad uretral no es suficiente para establecer el diagnóstico de una anormalidad del esfínter, a menos que también se demuestre incontinencia urinaria. La **"hipótesis de la hamaca"** de John DeLancey (1994) propone que para que se produzca la incontinencia por esfuerzo con hipermotilidad debe haber falta de estabilidad de la capa de soporte suburetral. Esta teoría postula que, si la capa de soporte suburetral es firme, el efecto del aumento de presión abdominal sobre el tracto de salida de la vejiga normal es comprimir la uretra con rapidez y eficacia. Si la capa de soporte suburetral es laxa o móvil, la compresión no es efectiva. **La disfunción del esfínter intrínseco** pone de manifiesto la mala función intrínseca del mecanismo propio del esfínter uretral. En su forma más evidente, se caracteriza por un cuello vesical que se abre en reposo y una presión de pérdida con Valsalva y una presión de cierre uretral bajas, que suelen ser resultado de una cirugía previa, un traumatismo con cicatriz o una lesión neurológica.

La inestabilidad uretral se refiere al fenómeno poco frecuente de caídas episódicas de la presión en el tracto de salida, no relacionadas con los aumentos de las presiones vesical o abdominal. Quizás el término *inestabilidad uretral* no sea el más adecuado, porque muchos creen que la caída de la presión uretral representa solo el componente uretral de un reflejo miccional normal en un individuo cuya vejiga no tiene contracciones mensurables, ya sea por razones miogénicas o neurogénicas.

Al menos en teoría, las categorías de la incontinencia relacionada con la salida en los hombres son similares a las de las mujeres. En realidad, hay poca información respecto de la inestabilidad uretral en los hombres. **La incontinencia esfinteriana en ellos no se asocia con hipermotilidad** del cuello vesical y de la uretra proximal, **sino que se parece más a la denominada disfunción del esfínter intrínseco en las mujeres.**

El tratamiento de las anormalidades del llenado/almacenamiento está destinado a inhibir la contractilidad vesical, disminuir la descarga sensitiva o aumentar en forma mecánica la capacidad vesical o incrementar la resistencia en la salida, ya sea en forma continuada o solo durante los aumentos de la presión intraabdominal.

El fracaso absoluto o relativo para vaciar la vejiga proviene de una disminución de la contractilidad vesical (un descenso en magnitud o duración), el aumento en la resistencia en la salida, o ambos. La falla absoluta o relativa en la contractilidad vesical puede ser resultado de una alteración temporaria o permanente de uno de los mecanismos neuromusculares necesarios para la iniciación y el mantenimiento de la contracción normal del detrusor. La inhibición del reflejo miccional también es factible en un individuo con su sistema nervioso normal; por un mecanismo reflejo secundario a estímulos dolorosos, en especial de las zonas pelviana o perineal, o también puede ser psicógeno. Asimismo, las causas no neurogénicas incluyen el deterioro de la función del músculo liso de la vejiga, que puede ser consecuencia de sobredistensión, fármacos diversos, infección grave o fibrosis.

La anatomía patológica muestra que el **aumento de la resistencia en la salida** es mucho más común en el hombre que en la mujer. Aunque suele ser secundario a la obstrucción anatómica, también puede observarse por insuficiencia de la relajación o por la contracción activa de los esfínteres estriado o liso durante la contracción vesical. La disinergia del esfínter estriado es una causa común de obstrucción funcional o no anatómica (en oposición a la anatómica) en los pacientes con enfermedades o lesiones neurológicas.

En general el tratamiento de la insuficiencia del vaciamiento consiste en tratar de aumentar la presión intravesical o facilitar el reflejo miccional, disminuir la resistencia en la salida, o ambas. Si otros medios fracasan o no pueden practicarse, un modo efectivo para impedir el vaciamiento incompleto es la cateterización intermitente.

CLASIFICACIÓN

Sobre la base de los datos obtenidos de la evaluación neurológica, los sistemas para clasificar una disfunción miccional son cada vez más descriptivos. El propósito de cualquier sistema de clasificación debe ser facilitar la comprensión y el manejo, y evitar la confusión de los que se encuentran ante el problema para el que el sistema se diseñó. Una clasificación adecuada debe servir como un resumen inteligente y transmitir, en pocas palabras o frases, la esencia de una situación clínica. Un sistema ideal para todos los tipos de disfunción miccional implicaría un número de factores: 1) las conclusiones alcanzadas a partir de las pruebas urodinámicas, 2) los síntomas clínicos esperados y 3) el sitio aproximado y el tipo de lesión neurológica, o la falta de ella. Si las categorías diferentes muestran un cuadro fisiopatológico preciso, entonces las opciones terapéuticas serán evidentes y el "menú" terapéutico también. La mayoría de los sistemas de clasificación para la disfunción miccional se formuló sobre todo para describir la disfunción secundaria a las enfermedades o las lesiones neurológicas. El sistema ideal debe poder aplicarse a todos los tipos de disfunción miccional. Sobre la base de los datos obtenidos de la evaluación neurológica, una disfunción miccional determinada puede clasificarse por varios sistemas descriptivos. Ninguno es perfecto. La mayoría de los sistemas o de los tipos de sistemas importantes que se usan en la actualidad está en revisión, junto con sus ventajas, desventajas y aplicabilidad. La comprensión del fundamento y las deficiencias de cada sistema mejora en grado significativo nuestro conocimiento de la función y la disfunción de la micción.

Clasificación de Bors-Comarr

Bors y Comarr (1971) hicieron una contribución notable al confeccionar un sistema de clasificación lógico a partir de la observación clínica de sus pacientes con lesiones traumáticas de la médula espinal (cuadro 24-4). **Este sistema sirve solo para los casos de disfunción neurológica y considera tres factores: 1) la localización anatómica de la lesión, 2) si la lesión neurológica es total o parcial y 3) si la función del tracto urinario inferior está *equilibrada* o *desequilibrada.*** Estos últimos términos se basan solo en el porcentaje de orina residual en relación con la capacidad vesical. El término *desequilibrada* significa la presencia de un residuo vesical superior al 20%, en un paciente con una lesión de la neurona motora superior (NMS), o del 10% en un paciente con una lesión de la neurona motora inferior (NMI). En condiciones ideales este volumen residual relativo se utilizó para comprender la coordinación (sinergia) o la disinergia entre los esfínteres liso y estriado de la salida y de la vejiga, durante la contracción vesical o el intento de micción mediante el esfuerzo abdominal o la maniobra de Credé. La totalidad de la lesión se determina mediante el examen neurológico.

Cuadro 24-4. *Clasificación de Bors-Comarr*

Lesión de la neurona sensitiva
Incompleta, equilibrada
Completa, equilibrada
Lesión de la neurona motora
Equilibrada
Desequilibrada
Lesión de las neuronas sensitivas y motoras
Lesión de la neurona motora superior
Completa, equilibrada
Completa, desequilibrada
Incompleta, equilibrada
Incompleta, desequilibrada
Lesión de la neurona motora inferior
Completa, equilibrada
Completa, desequilibrada
Incompleta, equilibrada
Incompleta, desequilibrada
Lesión mixta
Neurona somatomotora superior, neurona visceromotora inferior
Neurona somatomotora inferior, neurona visceromotora superior
Neurona somatomotora normal, neurona visceromotora inferior

El sistema asume por error que la médula espinal sacra es el centro reflejo primario de la micción. La lesión de la NMI implica a todas las fibras autonómicas parasimpáticas preganglionares y posganglionares que inervan la vejiga y el tracto de salida, y que se originan como fibras preganglionares en la médula espinal sacra. El término se usa por analogía con las fibras nerviosas somáticas eferentes, como las del nervio pudendo, que se originan en el mismo segmento de la médula sacra pero terminan en forma directa sobre la musculatura estriada del piso pelviano sin la interposición de ganglios. El término NMS se usa en una analogía similar a la del sistema nervioso somático para seguir las vías autonómicas descendentes por encima de la médula espinal sacra (el origen de la inervación eferente motora que va a la vejiga).

En este sistema, la ***vejiga NMS*** se refiere al patrón de micción que resulta de una lesión en la médula espinal suprasacra después que ya pasó el período de shock espinal, si se asume que la médula espinal sacra y las raíces de los nervios sacros así como los reflejos de los nervios pudendos están intactos. La ***vejiga NMI*** se refiere al patrón que resulta del daño de la médula sacra o de las raíces sacras, siempre que el patrón reflejo que corre por los

nervios autonómicos y somáticos que salen de esos segmentos esté ausente. Este sistema implica que, si hay espasticidad de los músculos esqueléticos por debajo del nivel de la lesión, ésta se halla por encima de la médula espinal sacra, y por definición se trata de una lesión de la NMS. Este tipo de daño se caracteriza por la contracción vesical involuntaria durante el llenado. Si se halla flaccidez de la musculatura esquelética por debajo del nivel de la lesión, se considera que hay compromiso de la NMI y, por consiguiente, arreflexia del detrusor. Hay excepciones, y cuando se presentan se clasifican como un grupo de "lesiones mixtas", caracterizado por la contracción vesical involuntaria, con parálisis fláccida por debajo del nivel de la lesión, o por arreflexia del detrusor con espasticidad o un tono muscular esquelético normal desde el punto de vista neurológico por debajo del nivel de la lesión.

A continuación se muestra un ejemplo del uso de este sistema. **Una lesión de la NMS completa y desequilibrada** implica una afección neurológica completa por encima del nivel de la médula espinal sacra, que provoca espasticidad del músculo esquelético por debajo del nivel de la lesión. Durante el llenado se produce la contracción vesical involuntaria, pero luego de la contracción de la vejiga queda un volumen urinario residual superior al 20% de la capacidad vesical, lo que implica que hay una obstrucción en la zona del tracto de salida de la vejiga durante la contracción involuntaria del detrusor. En general, esta obstrucción se debe a la disinergia del esfínter estriado, que suele hallarse en los pacientes parapléjicos o cuadripléjicos con lesiones entre la médula espinal cervical y sacra. La disinergia del esfínter liso también puede observarse en los pacientes con lesiones por arriba del nivel de T6, casi siempre asociada con hiperreflexia autonómica (véase cap. 26, *Disfunción neuromuscular del tracto urinario inferior y su manejo*). **Una lesión de la NMI completa y desequilibrada** implica una afección neurológica completa en el nivel de la médula espinal sacra o de las raíces sacras que provoca flaccidez del músculo esquelético por debajo de ese nivel. Se produce la arreflexia del detrusor y, a pesar de las medidas que el paciente puede tomar para aumentar la presión intravesical durante el intento de evacuación, no es suficiente para disminuir la orina residual a menos del 10% de la capacidad vesical.

Este sistema de clasificación se aplica mejor a los pacientes con lesiones de la médula espinal con lesión neurológica completa después que ya pasó el shock espinal. Es difícil aplicarlo a los sujetos con enfermedad neurológica multicéntrica y no puede usarse en los individuos con enfermedades no neurológicas. El sistema no es capaz de conciliar la variabilidad clínica y urodinámica que muestran los pacientes que parecen tener lesiones similares cuando solo se hace el examen neurológico. El período de shock espinal que sigue enseguida de la lesión medular grave suele asociarse con arreflexia vesical, más allá del estado de los reflejos somáticos sacros. Los cambios temporarios o permanentes en la actividad de la vejiga o del tracto de salida durante la fase de llenado/almacenamiento, o la fase de vaciamiento/evacuación pueden ser consecuencia de varios factores, como sobredistensión crónica, infección, y reinervación o reorganización de las vías nerviosas luego de la lesión o la enfermedad; estos cambios hacen imposible predecir con precisión la actividad del tracto urinario inferior guiándose solo por el nivel de la lesión neurológica. Por último, aunque los términos *equilibrado* y *desequilibrado* son útiles para describir la presencia o la ausencia de cierto porcentaje relativo de orina residual, no siempre representan el verdadero significado funcional de una lesión, el cual depende del potencial de daño a los tractos urinarios superior o inferior y también de la discapacidad social u ocupacional que resulta.

Clasificación de Hald-Bradley

Hald y Bradley (1982) describieron lo que ellos denominaron una clasificación neurotopográfica sencilla (cuadro 24-5). Una **lesión supraespinal** se caracteriza por una sinergia entre las contracciones del detrusor y de los esfínteres liso y estriado, pero con inhibición incompleta del reflejo miccional. En general, se produce la contracción involuntaria de la vejiga y la sensibilidad suele quedar preservada. Sin embargo, en función del sitio de la lesión, puede haber arreflexia del detrusor y una disminución de la sensibilidad. Una **lesión espinal suprasacra** es bastante equivalente a la descrita como una lesión de la NMS en la clasificación de Bors-Comarr. Una **infrasacra** es casi equivalente a la lesión de la NMI. La **neuropatía autonómica periférica** se halla con mayor frecuencia en los pacientes diabéticos y se caracteriza por una sensibilidad vesical disminuida, con un aumento gradual del residuo urinario y, por último, descompensación con pérdida de la contractilidad del detrusor. El detrusor, el esfínter liso o una parte o la totalidad del esfínter estriado pueden afectarse por una **lesión muscular**. La disfunción resultante depende de cuál es la estructura comprometida. La disfunción del detrusor es la alteración observada con mayor frecuencia, proveniente casi siempre de la descompensación causada por la obstrucción prolongada del tracto de salida de la vejiga.

Clasificación de Bradley

El "sistema de circuitos" de la clasificación de Bradley es sobre todo neurológico, basado en su concepto del control del tracto urinario inferior por el sistema nervioso central que identifica cuatro "circuitos" neurológicos (Hald y Bradley, 1982). Las disfunciones se clasifican de acuerdo con el circuito afectado.

El **circuito 1** comprende las conexiones neuronales entre la corteza cerebral y el centro de micción protuberancial-mesencefálico; éste coordina el control voluntario del reflejo detrusor. Las lesiones del circuito 1 se ob-

Cuadro 24-5. *Clasificación de Hald-Bradley*

Lesión suprasacra
Lesión espinal suprasacra
Lesión infrasacra
Neuropatía autonómica periférica
Lesión muscular

servan en afecciones como tumores cerebrales, accidente o enfermedad cerebrovascular, y atrofia cerebral con demencia. El resultado final característico es la contracción vesical involuntaria.

El **circuito 2** implica la vía intraespinal de los aferentes del músculo detrusor que se dirigen hacia el centro de la micción del tronco cerebral y los impulsos motores que salen de este centro hacia la médula espinal sacra. Se cree que el circuito 2 coordina y brinda un reflejo del detrusor con una duración adecuada para permitir la evacuación completa. La interrupción parcial por una lesión de la médula espinal provoca un reflejo del detrusor de umbral bajo y un vaciamiento incompleto con orina residual. La interrupción del circuito por la sección medular produce una arreflexia aguda del detrusor y retención urinaria por shock espinal. Luego que pasó el shock, sobreviene la contracción vesical involuntaria.

El **circuito 3** está constituido por los axones aferentes periféricos del detrusor y sus vías medulares; éstas terminan en uniones sinápticas con las neuronas motoras pudendas, que por último inervan el músculo estriado periuretral. Se creyó que el circuito 3 brindaba un sustrato neurológico a la acción recíproca coordinada de la vejiga y el esfínter estriado. Su disfunción podría ser responsable de la disinergia de la porción estriada del detrusor o de la relajación involuntaria del esfínter.

El **circuito 4** está formado por dos componentes. El 4A corresponde a la inervación aferente y eferente de las neuronas motoras pudendas pertenecientes a la musculatura estriada periuretral. El 4B está integrado por las fibras aferentes de la musculatura estriada periuretral que hacen sinapsis con las neuronas motoras pudendas en el núcleo de Onuf, la inervación segmentaria del músculo estriado periuretral. En contraposición a la estimulación de las fibras aferentes del detrusor, que producen potenciales inhibidores posinápticos en las neuronas motoras pudendas por medio del circuito 3, los aferentes del nervio pudendo producen potenciales excitatorios postsinápticos en las neuronas motoras pertenecientes al circuito 4B. Éstas provocan la contracción del músculo estriado periuretral durante el llenado vesical y el almacenamiento de orina. Los impulsos sensitivos relacionados surgen de los fascículos musculares y los órganos tendinosos de la musculatura del piso pelviano. El circuito 4 permite el control voluntario del esfínter estriado. Las anormalidades de la porción suprasacra provocan respuestas anormales de las neuronas motoras pudendas durante el llenado y el vaciamiento de la vejiga, que se manifiestan como una disinergia del esfínter estriado del detrusor o por la pérdida de la capacidad de la contracción voluntaria del esfínter estriado.

El sistema Bradley es complicado y refleja el ingenio y la experiencia neurofisiológica de su creador, especialista en neurología. Para los neurólogos este método puede ser una manera excelente de calificar la neurofisiología implicada, si se asume que, en efecto, hay acuerdo sobre la presencia y la significación de los cuatro circuitos. La mayoría de los urólogos considera que este sistema es difícil de usar para muchos tipos de disfunción miccional neurogénica y no es aplicable a la no neurogénica. Desde el aspecto urodinámico, puede ser en extremo difícil comprobar la indemnidad de cada circuito, y es engorroso describir las lesiones multicéntricas y parciales.

Cuadro 24-6. *Clasificación de Lapides*

Vejiga neurogénica sensitiva
Vejiga paralítica motora (vejiga neurogénica motora)
Vejiga neurogénica no inhibida
Vejiga neurogénica refleja
Vejiga neurogénica autonómica

Clasificación de Lapides

Lapides (1970) contribuyó mucho con la clasificación y la atención del paciente con disfunción miccional neuropática al modificar un poco el sistema propuesto en un principio por McLellan en 1939 (cuadro 24-6) y popularizarlo. La clasificación de Lapides difiere de la de McLellan solo en un punto, y es la división del grupo de "vejiga neurogénica atónica" en vejiga neurogénica sensitiva y vejiga neurogénica motora. Éste aún es el sistema más usado por los urólogos y otros especialistas, porque describe en forma resumida las afecciones clínicas y cistométricas de muchos tipos de disfunción miccional neurogénica.

La **vejiga neurogénica sensitiva** es consecuencia de una enfermedad que interrumpe en forma selectiva las fibras sensitivas entre la vejiga y la médula espinal o las vías aferentes al cerebro. La diabetes mellitus, la tabes dorsal y la anemia perniciosa son las más comunes. Las manifestaciones clínicas iniciales son las alteraciones de la sensibilidad a la distensión de la vejiga. A menos que la micción se haga con pautas periódicas, pueden producirse grados diversos de sobredistensión vesical y la hipotonicidad consecuente. Si se produce una descompensación de la vejiga, se encuentran cantidades importantes de orina residual y, en ese momento, la curva cistométrica suele mostrar una vejiga de gran capacidad con una curva aplanada de distensibilidad elevada y presión de llenado baja.

La **vejiga paralítica motora** está provocada por un proceso patológico que destruye la inervación motora parasimpática de la vejiga, como la cirugía o un traumatismo pelvianos extensos. También se responsabilizó al herpes zoster, pero los datos actuales indican que la disfunción miccional que se observa en el herpes se relaciona en mayor medida con un problema en las descargas aferentes (véase cap. 26, *Disfunción neuromuscular del tracto urinario inferior y su manejo*). Los primeros síntomas de una vejiga paralítica motora pueden variar desde la retención urinaria dolorosa hasta solo una incapacidad relativa para iniciar y mantener la micción normal. El llenado cistométrico inicial es normal pero sin contracción vesical voluntaria. Pueden producirse sobredistensión y descompensación crónicas, lo que tiene como consecuencia el desarrollo de una vejiga con capacidad aumentada y una curva de llenado de baja presión aplanada; también puede haber mayor cantidad de orina residual.

La **vejiga neurogénica no inhibida** se describió en un principio como resultado de la lesión o la enfermedad de la vía "corticorreguladora". Se pensó que la médula espi-

nal sacra era el asiento del centro reflejo de la micción y se creyó que esta vía corticorreguladora tenía una acción inhibidora sobre el centro reflejo miccional sacro. Por lo tanto, una lesión destructiva de esa vía tendría una acción facilitadora del reflejo miccional. El accidente cerebrovascular, el tumor cerebral o medular, la enfermedad de Parkinson y las enfermedades desmielinizantes son las causas más comunes en esta categoría. En general, los síntomas característicos de la disfunción miccional son polaquiuria, urgencia miccional e incontinencia de urgencia, y desde el punto de vista urodinámico, la sensación normal con contracción involuntaria a bajos volúmenes de llenado. La orina residual suele ser escasa a menos que haya una obstrucción en el tracto de salida anatómica o una disinergia verdadera de los esfínteres liso o estriado. En general, el paciente puede iniciar una contracción vesical voluntaria pero a menudo es incapaz de hacerlo durante la cistometría, debido a que no puede lograr un almacenamiento de orina suficiente antes de que se estimule la contracción involuntaria.

La **vejiga neurogénica refleja** describe el cuadro que sigue al shock posmedular posterior a la sección completa de las vías sensitivas y motoras entre la médula sacra y el tronco cerebral. Esto suele presentarse en las lesiones traumáticas de la médula espinal y en la mielitis transversa, pero también puede aparecer en las enfermedades desmielinizantes extensas o en cualquier proceso con destrucción medular significativa. En general no hay sensación vesical y se registra incapacidad para iniciar la micción voluntaria. La consecuencia más común es la incontinencia sin sensación, debido a la contracción involuntaria con volumen bajo. Siempre aparece una disinergia del esfínter estriado. Este tipo de lesión es en esencia equivalente a la lesión completa de la NMS en el sistema de Bors-Comarr.

La **vejiga neurogénica autonómica** es producto de la separación total motora y sensitiva entre la vejiga y la médula espinal sacra. Esto puede ser consecuencia de cualquier enfermedad que destruya la médula espinal o cause un daño extenso en las raíces sacras o los nervios pelvianos. Hay incapacidad para la iniciación voluntaria de la micción, no hay actividad refleja de la vejiga y tampoco sensación vesical específica. Este tipo de vejiga es equivalente a la lesión completa de la NMI en el sistema de Bors-Comarr y también es el tipo de disfunción observada en los pacientes con shock medular. El patrón cistométrico característico al principio es similar al de los estadios finales de la vejiga paralítica motora o sensitiva, con un marcado desplazamiento hacia la derecha de la curva de llenado cistométrico y una capacidad vesical grande, con presiones intravesicales bajas. Sin embargo, puede producirse una disminución de la distensibilidad, secundaria a las alteraciones inflamatorias crónicas o al efecto de desnervación/centralización con cambios reorganizativos neurofarmacológicos. La capacidad de vaciamiento puede variar mucho, en función de la capacidad del paciente para aumentar la presión intravesical y de la resistencia ofrecida durante este incremento por los esfínteres liso y estriado.

En general, estas categorías clásicas en las circunstancias usuales son fáciles de comprender y recordar, y esto explica la razón por la que este sistema brinda una base excelente para la enseñanza de algunos fundamentos de la disfunción miccional neurogénica a los estudiantes y los médicos de otras especialidades no urológicas. Lamentablemente, muchos pacientes no "encajan" con exactitud en ninguna de las categorías. Puede haber diferentes grados de lesiones sensitivas, motoras y mixtas, y los patrones producidos luego de los tipos diferentes de desnervación/desfuncionalización periféricas pueden tener grandes diferencias con los clásicamente descritos. El sistema es aplicable solo a la disfunción neuropática.

Clasificación urodinámica

A medida que las técnicas urodinámicas han sido aceptadas y se han vuelto de mayor complejidad, los sistemas de clasificación tomaron otro giro, basándose únicamente de los datos urodinámicos objetivos (cuadro 24-7). Unos de los primeros en popularizar este concepto fueron Krane y Siroky (1984). Cuando es posible establecer la clasificación urodinámica exacta, este sistema brinda una descripción muy exacta de la disfunción miccional presente. Si se comprueba que hay un detrusor normal o hiperreflexico y que la función de los esfínteres liso y estriado está coordinada, y que no hay obstrucción anatómica, el resultado esperado es el vaciamiento vesical normal.

La **hiperreflexia del detrusor** se asocia con mayor frecuencia con lesiones neurológicas por encima de la médula espinal sacra. La **disinergia del esfínter estriado** suele observarse luego de la lesión completa de la médula espinal suprasacra, una vez que pasó el período de shock espinal. La **disinergia del esfínter liso** es más común en presencia de hiperreflexia autonómica (véase cap. 26, *Disfunción neuromuscular del tracto urinario inferior y su manejo*) asociada con hiperreflexia del detrusor y disinergia del esfínter estriado.

La **arreflexia del detrusor** puede ser secundaria a la descompensación de los músculos de la vejiga u otras afecciones que producen inhibición en el nivel del centro miccional del tronco cerebral, la médula espinal sacra, los ganglios vesicales o el músculo liso vesical. Los pacientes con disfunción miccional secundaria a una arreflexia del detrusor suelen intentar el vaciamiento de la vejiga mediante esfuerzos con la pared abdominal, y su estado de continencia y la eficacia de sus esfuerzos

Cuadro 24-7. *Una clasificación urodinámica*

Hiperreflexia del detrusor (o normorreflexia)
Esfínteres coordinados
Disinergia del esfínter estriado
Disinergia del esfínter liso
Esfínter liso no relajable
Arreflexia del detrusor
Esfínteres coordinados
Esfínter estriado no relajable
Esfínter estriado denervado
Esfínter liso no relajable

De Krane RJ, Siroky MB. Classification of voiding dysfunction: Value of classification systems. En Barrett DM, Wein AJ (eds). Controversies in Neuro-Urology. New York, Churchill Livingstone, 1984;223-238.

evacuatorios están determinados por el estado de los mecanismos correspondientes a los esfínteres liso y estriado.

Este sistema de clasificación es más fácil de usar cuando hay hiperreflexia o normorreflexia del detrusor. Por lo tanto, un paciente parapléjico típico en el nivel de T10, una vez desaparecido el shock medular tiene hiperreflexia del detrusor, sinergia del esfínter liso y disinergia del estriado. Cuando no se puede despertar una contracción voluntaria o hiperrefléctica, el sistema es más difícil de usar, debido a que no es apropiado hablar de disinergia esfinteriana verdadera en ausencia de una contracción vesical oponente. Es obvio que hay muchas variantes y ampliaciones de un sistema así. Estos sistemas sirven cuando hay un acuerdo urodinámico total entre los clasificadores. Lamentablemente, hay muchas disfunciones miccionales que no encajan exactamente en un sistema de clasificación urodinámica con el que estén de acuerdo todos los "expertos." A medida que la tecnología urodinámica se perfeccione y aumenten los conocimientos, este tipo de sistema de clasificación puede llegar a suplantar a algunos que están en uso.

Clasificación de la International Continence Society

El sistema de clasificación propuesto por la International Continence Society (ICS) es en esencia una ampliación de un sistema de clasificación urodinámico (cuadro 24-8). Las fases miccionales de almacenamiento y evacuación se describen por separado, y dentro de cada una se aplican designaciones diferentes para describir la función de la vejiga y la uretra (Abrams y col., 1990).

Cuadro 24-8. *Clasificación de la International Continence Society*

Fase de almacenamiento	*Fase de vaciamiento*
Función vesical	**Función vesical**
Actividad del detrusor	Actividad del detrusor
Normal o estable	Normal
Hiperactivo	Hiporreactivo
Hiperrefléxico	Acontráctil
Inestable	
Sensación vesical	**Función uretral**
Normal	Normal
Aumentada o hipersensible	Obstructiva
Reducida o hiposensible	Hiperreactiva
Ausente	Mecánica
Capacidad vesical	
Normal	
Elevada	
Baja	
Distensibilidad	
Normal	
Elevada	
Baja	
Función uretral	
Normal	
Incompetente	

Adaptado de Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL, Andersen JT. The standardization of terminology of lower urinary tract function recommended by the International Continence Society. Int Urogynecol J 1990;145-46.

Función vesical normal durante el llenado/almacenamiento implica que la presión del detrusor no asciende en grado significativo (estabilidad). **Función hiperreactiva del detrusor** indica la presencia de "contracciones involuntarias del detrusor durante la fase de llenado que pueden ser espontáneas o provocadas, y que el paciente no puede suprimir por completo"; esto es, si tiene sensación, el paciente trata de inhibir la micción. Si la causa es una enfermedad neurológica, se usa el término ***hiperreflexia del detrusor***; si no es así, el término aplicado es ***detrusor inestable.*** La **sensación vesical** puede clasificarse solo en términos cualitativos. La **capacidad y la distensibilidad de la vejiga** (Δ volumen/Δ presión) son mediciones cistométricas. **Función uretral normal durante el llenado/almacenamiento** indica una presión de cierre uretral positiva (presión uretral menos presión vesical), aun durante los aumentos de la presión intraabdominal. **Función uretral incompetente durante el llenado/almacenamiento** implica la pérdida de orina en ausencia de una contracción del detrusor. Esto puede ser secundario a una incontinencia de esfuerzo verdadera, a una disfunción del esfínter intrínseco, o a una disminución involuntaria de la presión uretral en ausencia de una contracción del detrusor (véase cap. 27, *Incontinencia urinaria: generalidades sobre la fisiopatología, la evaluación y el manejo*).

La **actividad normal del detrusor durante la fase miccional de vaciamiento/evacuación** implica la evacuación por una contracción sostenida iniciada en forma voluntaria y que también puede suprimirse en forma voluntaria. El **detrusor hiporreactivo** define una contracción de magnitud o duración inadecuadas, para vaciar la vejiga en un lapso normal de tiempo. Un **detrusor acontráctil** es uno que no puede demostrarse que se contraiga durante una prueba urodinámica. La **arreflexia** se define como la falta de contractilidad debida a un control nervioso anormal, lo que implica la ausencia total de contracción bajo la coordinación central. **Función uretral normal durante la micción** indica la apertura antes de la micción para permitir el vaciamiento de la vejiga. Una **uretra obstruida** es una que se contrae en oposición a una contracción del detrusor o es incapaz de abrirse (falta de relajación) con el intento miccional. La contracción puede deberse a la disinergia de los esfínteres liso o estriado. **Disinergia del esfínter estriado** es un término que debe aplicarse solo cuando hay una enfermedad neurológica. Un síndrome similar pero sin enfermedad neurológica es el denominado **micción disfuncional**. **La obstrucción mecánica** suele ser anatómica y estar causada por hiperplasia prostática benigna, estrechez, cicatrización o compresión de la uretra o el cuello vesical o, en ocasiones, por la acodadura de una porción de la uretra durante el esfuerzo.

La disfunción miccional en un paciente parapléjico en el nivel T10 típico, luego que pasó el shock medular, se podría clasificar como sigue:

- Fase de almacenamiento: detrusor hiperrefléxico hiperactivo, sensación ausente, capacidad baja, distensibilidad normal, función de cierre uretral normal
- Fase de evacuación: función uretral obstructiva hiperactiva, ¿actividad del detrusor normal? (en la práctica, hiperrefléxica)

Lo más probable es que la disfunción miccional de un paciente con accidente cerebrovascular con incontinencia de urgencia se clasifique durante el almacenamiento como detrusor hiperrefléxico hiperactivo con sensación normal, capacidad baja, distensibilidad normal y función de cierre uretral normal. Durante la evacuación, la disfunción se clasificaría como actividad del detrusor normal y función uretral normal, asumiendo que no haya obstrucción anatómica alguna.

Detrusor hiperactivo: modificación de Fall y col. El uso del término de la ICS, ***función del detrusor hiperactivo***, requiere la demostración hemodinámica de las contracciones involuntarias de la vejiga. La subdivisión en las categorías de hiperreflexia del detrusor y detrusor inestable se basa en la presencia o la ausencia de signos objetivos de un trastorno neurológico de importancia. Fall y col. (1995) consideraron que la clasificación de la ICS del detrusor hiperactivo era "ambigua y bastante burda" (ellos usan el término *vejiga hiperactiva*) debido a la falta relativa de métodos más precisos de detección de los trastornos neurogénicos y a la ausencia de consideración de los parámetros cistométricos específicos e independientes. Los autores subdividieron al detrusor hiperactivo en tres tipos principales:

1. **Vejiga hiperactiva no inhibida.** Durante la cistometría, el primer deseo de orinar aparece con un volumen normal o subnormal y le sigue casi de inmediato una micción involuntaria que el paciente no puede inhibir. El intento de la vejiga por realizar una contracción es defectuoso y no se percibe un deseo intenso de orinar hasta que la micción ya comenzó. Lo habitual es la aparición de una contracción sostenida del detrusor con modificaciones uretrales concomitantes, como sucede durante la evacuación voluntaria normal. En general, la prueba del agua helada es positiva (véase cap. 25, *La evaluación neurourológica*).
2. **Inestabilidad fásica del detrusor.** Se caracteriza por urgencia miccional, incontinencia por urgencia, o ambas, sensación vesical normal o aumentada y contracciones vesicales fásicas provocadas por encima de los 15 cm H_2O durante el llenado. La micción es coordinada pero en la mayoría de los casos puede retrasarse en forma voluntaria. La prueba del agua helada es negativa.
3. **Hiperreflexia medular del detrusor.** Se halla en los pacientes con lesión en la neurona motora superior, completa o incompleta. El control voluntario de la micción está alterado, y la estimulación mecánica externa induce la contracción del detrusor. La sensación de la vejiga está alterada o perdida. Las contracciones miccionales no suelen ser sostenidas y con frecuencia hay disinergia del esfínter estriado. En general, la prueba del agua helada es positiva.

A pesar del obvio esfuerzo intelectual y la experiencia que llevaron a esta subdivisión del "detrusor hiperactivo", el uso frecuente de palabras como "típico", "usual", "algunos", "en la mayoría de los casos" y "frecuente" para describir las muchas categorías y la inclusión de un grupo "diversos" despierta dudas sobre la superioridad utilitaria que esta subdivisión puede tener sobre el sistema de clasificación de la ICS.

El sistema funcional

La clasificación de la disfunción miccional también puede formularse sobre una base funcional sencilla, que describa el trastorno de acuerdo con la deficiencia principal: si corresponde a la fase de llenado/almacenamiento de la micción o a la de vaciamiento/evacuación (véase cuadro 24-1) (Wein, 1981; Wein y Barrett, 1988). El origen de este sistema lo propusieron Quesada y col. (1968). Este tipo de sistema es una alternativa excelente cuando una disfunción determinada no puede incluirse dentro de las clasificaciones existentes. Este esquema sencillo considera que, más allá de sus diferencias, todos los "expertos" estarían de acuerdo en el concepto de las dos fases de la micción (llenado/almacenamiento y vaciamiento/evacuación) y sobre los mecanismos generales simples que subyacen en la normalidad de cada fase (véase más adelante).

La **eficacia del almacenamiento** puede producirse como consecuencia de las anormalidades en la vejiga o el tracto de salida, o una combinación de ellas. Las anormalidades vesicales incluyen solo contracciones vesicales involuntarias, baja distensibilidad e hipersensibilidad. **Las anormalidades del tracto de salida** pueden incluir solo una disminución intermitente o continua de la resistencia del tracto.

Asimismo, la **ineficacia en la micción** puede deberse a anormalidades vesicales o del tracto de salida, o a ambas. El componente **vesical** incluye solo contractilidad vesical inadecuada o no mantenida, y el componente **del tracto de salida** incluye solo obstrucción anatómica o disinergia esfinteriana.

Cualquiera de esas insuficiencias no es absoluta, sino que suele ser relativa. Este sistema funcional puede "ampliarse" con facilidad y hacerse más complicado con el fin de incluir connotaciones etiológicas o urodinámicas específicas (véase cuadro 24-2). Sin embargo, el sistema simplificado es perfectamente manejable y evita las controversias en las situaciones complejas en las que la etiología exacta o el mecanismo urodinámico de una disfunción miccional no pueden establecerse.

Es obvio que el uso apropiado del sistema funcional para una disfunción miccional específica requiere una noción precisa basada en los datos urodinámicos. Sin embargo, **para el tratamiento *no* se requiere un diagnóstico exacto**. Se debe tener en cuenta que algunos pacientes no tienen solo un almacenamiento particular o un vaciamiento insuficiente, y **debe detectarse la presencia de deficiencias combinadas, con el fin de utilizar este sistema de clasificación en forma apropiada**. Por ejemplo, el paciente parapléjico T10 clásico, luego del shock medular suele exhibir una insuficiencia relativa para el almacenamiento debido a la contracción involuntaria de la vejiga y una insuficiencia relativa para su vaciamiento, secundario a la disinergia del esfínter estriado. Para utilizar este sistema de clasificación como una guía para el tratamiento de estas deficiencias combinadas se debe asumir que una de las deficiencias predomina y que la

mejoría significativa será solo el resultado de su tratamiento o que la disfunción miccional puede convertirse en mayor medida en un trastorno del almacenamiento o del vaciamiento por medio de terapias no quirúrgicas o quirúrgicas. La deficiencia resultante puede tratarse o solucionarse con ulterioridad.

Siguiendo con el mismo ejemplo, la deficiencia combinada de un paciente parapléjico en el nivel de T10 puede convertirse sobre todo en una insuficiencia del almacenamiento por procedimientos dirigidos al esfínter estriado disinérgico; la incontinencia consecuente (secundaria a la contracción involuntaria) puede solucionarse (en el hombre) con un dispositivo de recolección externa. Como alternativa, la deficiencia puede convertirse en una ineficacia del vaciamiento por medio de medidas farmacológicas o quirúrgicas destinadas a abolir o reducir las contracciones involuntarias, y la ineficacia del vaciamiento resultante luego puede tratarse con cateterización intermitente aséptica. Otros ejemplos de deficiencias combinadas son la contractilidad vesical alterada con disfunción esfinteriana, la obstrucción en la salida de la vejiga con hiperactividad del detrusor y la hiperactividad del detrusor con contractilidad alterada.

Una de las ventajas de esta clasificación funcional es que brinda al clínico la libertad de elegir el sistema de acuerdo con sus preferencias, sin alterar el concepto básico de ser "sencillo, pero preciso e informativo". Por ejemplo, en el cuadro 24-1, uno podría sustituir con facilidad los términos *vejiga hiperactiva o hipersensible* e *insuficiencia del tracto de salida por la vejiga* o *debido al tracto de salida* en la categoría "Trastorno del almacenamiento". Para una clasificación más profunda de las causas vesicales de la hiperactividad (véase cuadro 24-2) uno podría elegir el origen neurogénico, miogénico o anatómico y, además, subdividir las causas *neurogénicas* en relación con la disminución del control inhibidor, el aumento de la actividad aferente, la mayor sensibilidad a la actividad eferente, etc. El sistema es flexible.

TERMINOLOGÍA MODERNA: EL DEBATE SOBRE LA HIPERACTIVIDAD VESICAL

En la actualidad hay cierta confusión y un uso incorrecto de los términos *detrusor hiperactivo* y *vejiga hiperactiva.* El término *función del detrusor hiperactivo*, que suele abreviarse como *detrusor hiperactivo*, lo originó y lo definió la ICS (véase la sección previa sobre "Clasificación de la International Continence Society) para describir un hallazgo urodinámico de contracciones involuntarias del detrusor durante el llenado. El término *vejiga hiperactiva* suele sustituirse por el de *detrusor hiperactivo*, aun sabiendo que éste no es parte del léxico de la ICS. La ***vejiga hiperactiva*** **puede definirse sobre la base de los hallazgos urodinámicos o de los síntomas. La definición urodinámica de vejiga hiperactiva se aproxima al término de la ICS, *detrusor hiperactivo* o *función del detrusor hiperactivo.* Las limitaciones de una definición urodinámica estricta son obvias** (Hampel y col., 1997; Payne, 1999)**.** En general, es imposible, poco práctico e innecesario que todos los pacientes con síntomas compatibles con la función del detrusor hiperactivo (urgencia, polaquiuria, incontinencia secundaria a la contracción vesical involuntaria) se evalúen y traten desde un comienzo por un especialista capaz de efectuar e interpretar los estudios urodinámicos. De acuerdo con la definición urodinámica actual, estos profesionales son los únicos capaces de establecer el diagnóstico exacto. Los detractores de la definición basada solo en los datos urodinámicos también puntualizan que la demostración de la contracción involuntaria durante el estudio urodinámico varía con el tipo de examen realizado. La gran mayoría de los individuos que tienen síntomas de función hiperactiva del detrusor pero en quienes no se puede demostrar la contracción intravesical con los estudios urodinámicos convencionales repetirá los análisis o realizará otros estudios urodinámicos más complejos (Artibani, 1997). Además, gran parte de los individuos que no presentan las características de la función hiperactiva del detrusor, por sintomatología o índice de molestia, de hecho, en los estudios urodinámicos tiene contracciones involuntarias de la vejiga (38 al 69% de pacientes asintomáticos "normales") (VanWaalwijk van Doorn y col., 1992; Heslington y Hilton, 1995). **Por lo tanto, muchos creen que la vejiga hiperactiva debe ser capaz de definirse también por los síntomas** (Abrams y Wein, 1999, 2000). Nosotros sugerimos lo siguiente: la vejiga hiperactiva es una afección médica que se manifiesta por polaquiuria y urgencia miccional, con incontinencia de urgencia o refleja, o sin ellas, cuando aparece en ausencia de factores patológicos locales o metabólicos, que serían responsables de esos síntomas. La incontinencia no es una condición necesaria para el diagnóstico, porque cerca de dos tercios de las personas con vejiga hiperactiva no tienen incontinencia. Sin embargo, hay un gran deterioro de la calidad de vida cuando los síntomas de urgencia y la polaquiuria están presentes. Entre estos factores locales o metabólicos se incluirían infección del tracto urinario, afecciones malignas y premalignas de la vejiga, cálculos, cistitis intersticial, diabetes, polidipsia, diuréticos y embarazo. La definición urodinámica de vejiga hiperactiva podría entonces describir la presencia de contracciones vesicales involuntarias causantes de esos síntomas o signos. Este tema todavía está sujeto a debate.

BIBLIOGRAFÍA

Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL, Andersen JT: The standardization of terminology of lower urinary tract function recommended by the International Continence Society. Int Urogynecol J 1990;1:45-46.

Abrams P, Wein AJ: The overactive bladder and incontinence: Definitions and a plea for discussion. Neurourol Urodyn 1999;18:413-416.

Abrams P, Wein AJ (eds): Overactive Bladder and Its Treatments Consensus Conference, London, United Kingdom, July 4, 1999. Urology 2000;55(Suppl SA):1-84.

Artibani W: Diagnosis and significance of idiopathic overactive bladder. Urology 1997;50(Suppl 6A):25-32.

Bors E, Comarr AE: Neurological Urology. Baltimore, University Park Press, 1971.

Brading AF: The physiology of the mammalian outflow tract. Exp Physiol 1999;84:215-221.

Brading AF, Fry CHI, Maggi CA, et al: Cellular biology. In Abrams P, Khoury S, Wein A (eds): Incontinence. Ist International Consultation on Incontinence, June 28-July 1, 1998, Monaco. Co-sponsored by the

World Health Organization and International Union Against Cancer. Plymouth, UK, Health Publications, Ltd, 1999, pp 57-104.

Coplen D, Macarek E, Levin RM: Developmental changes in normal fetal bovine whole bladder physiology. J Urol 1994;151:1391-1395.

de Groat WC, Booth AM, Yoshimura N: Neurophysiology of micturition and its modifications in animal models of human disease. In Maggi CA (ed): The Autonomic Nervous System, vol 3. London, Harwood Academic, 1993, pp 227-2990.

de Groat WC, Downie JW, Levin RM, et al: Basic neurophysiology and neuropharmacology. In Abrams P, Khoury S, Wein A (eds): Incontinence. Ist International Consultation on Incontinence, June 28-July 1, 1998, Monaco. Co-sponsored by the World Health Organization and International Union Against Cancer. Plymouth, UK, Health Publications, Ltd, 1999, pp 105-154.

DeLancey JOL: Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: The hammock hypothesis. Am J Obstet Gynecol 1994;170:1713-1717.

DeLancey JOL, Fowler CJ, Keane D, et al: Pathophysiology. In Abrams P, Khoury S, Wein A (eds): Incontinence. Ist International Consultation on Incontinence, June 28-July 1, 1998, Monaco. Co-sponsored by the World Health Organization and International Union Against Cancer. Plymouth, UK, Health Publications, Ltd, 1999, pp 227-294.

Elbadawi A: Neuromuscular mechanisms of micturition. In Yalla SV, McGuire EJ, Elbadawi A, Blaivas JG (eds): Neurourology and Urodynamics: Principles and Practice. New York, Macmillan, 1988, pp 3-35.

Enhorning G: Simultaneous recording of intravesical and intraurethral pressure. Acta Chir Scand 1961;276(Suppl):1-68.

Fall M, Giersson G, Linstrom S: Towards a new classification of overactive bladders. Neurourol Urodyn 1995;14:635-646.

Hald T, Bradley WE: The Urinary Bladder: Neurology and Dynamics. Baltimore, Williams & Wilkins, 1982.

Hampel C, Wienhold D, Benkan N, et al: Definition of overactive bladder and epidemiology of urinary incontinence. Urology 1997;50 (Suppl 6A):4-14.

Heslington K, Hilton P: A comparison of ambulatory monitoring and conventional cystometry in asymptomatic female volunteers. Neurourol Urodyn 1995;14:533-534.

Klevmark B: Motility of the urinary bladder in cats during filling at physiological rates: I. Intravesical pressure patterns studied by new methods of cystometry. Acta Physiol Scand 1974;90:565-569.

Klevmark B: Natural pressure-volume curves and conventional cystometry. Scand J Urol Nephrol Suppl 1999;201:1-4.

Krane RJ, Siroky MB: Classification of voiding dysfunction: Value of classification systems. In Barrett DM, Wein AJ (eds): Controversies in Neuro-Urology. New York, Churchill Livingstone, 1984, pp 223-238.

Lapides J: Neuromuscular, vesical and ureteral dysfunction. In Campbell MF, Harrison JHG (eds): Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1970, pp 1343-1279.

McGuire EJ, Shi-Chun Z, Horwinski ER: Treatment for motor and sensory detrusor instability by electrical stimulation. J Urol 1983;129: 78-79.

McLellan FC: The Neurogenic Bladder. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1939, pp 116- 185.

Payne CK: Advances in non-surgical treatment of urinary incontinence and overactive bladder. In Walsh PC, Retik A, Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds): Campbell's Urology Updates. Philadelphia, WB Saunders, 1999, pp 1-20.

Quesada EM, Scott FB, Cardus D: Functional classification of neurogenic bladder dysfunction. Arch Phys Med Rehabil 1968;49:692-697.

Steers WD: Physiology and pharmacology of the bladder and urethra. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds): Campbell's Urology, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 870-916.

Tanagho EA: The anatomy and physiology of micturition. Clin Obstet Gynecol 1978;5:3-9.

VanWaalwijk van Doorn ESC, Remmers A, Janknegt RA: Conventional and extramural ambulatory urodynamic testing of the lower urinary tract in female volunteers. J Urol 1992;47:1319-1326.

Wein AJ: Classification of neurogenic voiding dysfunction. J Urol 1981;125:605-609.

Wein AJ: Pathophysiology and categorization of voiding dysfunction. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds): Campbell's Urology, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 917-926.

Wein AJ, Barrett DM: Voiding Function and Dysfunction: A Logical and Practical Approach. Chicago, Year Book Medical, 1988.

Zderic SA, Levin RM, Wein AJ: Voiding function: Relevant anatomy, physiology, pharmacology and molecular aspects. In Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Ducket JW Jr (eds): Adult and Pediatric Urology. Chicago, Year Book Medical, 1996, pp 1159-1219.

Zinner NR, Sterling AM, Ritter R: Structure and forces of continence. In Raz S (ed): Female Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1983, pp 33-41.

25
LA EVALUACIÓN NEUROUROLÓGICA

George D. Webster
y Michael L. Guralnick

Antecedentes del paciente
Acontecimientos que preceden a los síntomas
Síntomas actuales
Auxiliares de la anamnesis

Examen físico
Examen urológico
Examen neurológico general

Evaluación del laboratorio
Estudios de orina
Estudios de la función renal

Evaluación radiológica
Vías urinarias superiores
Vías urinarias inferiores

Examen endoscópico

Evaluación urodinámica
Indicaciones/selección de los pacientes
Preparación del paciente/precauciones
Evaluación de la función de almacenamiento vesical
Evaluación de la función miccional
Urodinamia ambulatoria
Videourodinamia

Pruebas electrofisiológicas
Estudios cinetológicos
Registros neurofisiológicos
Estudios de conducción nerviosa
Inconvenientes de la electromiografía

Las modalidades disponibles para la evaluación neurourológica del paciente con disfunción miccional son el interrogatorio, el examen físico (incluido el estudio neurológico), la investigación de laboratorio (análisis de orina y urocultivo, estudios de la función renal), la evaluación radiológica, la endoscopia y la evaluación urodinámica. En los pacientes que presentan disfunción no complicada de las vías urinarias las decisiones de manejo a menudo pueden tomarse sobre la base de los resultados de un interrogatorio, el examen físico y una evaluación básica del laboratorio, mientras que los casos más complejos requieren el complemento total de pruebas disponibles. En este capítulo se consideran la lista de estudios en la medida en que corresponden al paciente con disfunción vesicouretral y se destaca en particular la evaluación urodinámica.

ANTECEDENTES DEL PACIENTE

Acontecimientos que preceden a los síntomas

Antecedentes generales

Los antecedentes médicos deben identificar algún trastorno neurológico (congénito, traumático, metabólico, degenerativo) que pueda afectar la función de las vías urinarias inferiores. Por lo tanto, es necesario interrogar al paciente acerca de la presencia de dolor dorsal bajo, lesión o cirugía previa de la médula espinal, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y accidente cerebrovascular. Es necesario documentar el uso de fármacos que puedan afectar la función de las vías urinarias inferiores, sobre todo los que provocan anticolinérgicos o α-adrenérgi-

cos. Se deben investigar antecedentes familiares de epilepsia, enfermedad de Huntington y trastornos degenerativos del SNC.

Antecedentes genitourinarios

Es necesario determinar la naturaleza de los hábitos miccionales del paciente. Se deben pesquizar la presencia de enuresis en la infancia y su duración, así como los antecedentes de infecciones urinarias, reflujo, cálculos y cirugía genitourinaria. En general los síntomas que se remontan a la infancia sugieren un origen congénito. También deben obtenerse antecedentes obstétricos, cuando sea apropiado.

Síntomas actuales

Síntomas urinarios

El término *prostatismo* se utilizaba para los hombres de edad avanzada que manifestaban síntomas como un chorro urinario lento, dificultad en el inicio de la micción y nocturia. Se presumía que la causa era el agrandamiento prostático con obstrucción resultante del tracto de salida. Sin embargo, luego se reconoció que **estos síntomas no eran específicos de la obstrucción prostática y eran igualmente frecuentes en las mujeres**. Además, la importancia relativa de los síntomas individuales o de los grupos de síntomas es cuestionable, porque la mayoría de los intentos por correlacionarlos con mediciones objetivas no permitió demostrar asociación significativa alguna (Abrams, 1994a). Los denominados síntomas obstructivos, como chorro lento, dificultad en el inicio de la micción, intermitencia, esfuerzo miccional y goteo posmiccional no solo pueden ser causados por una obstrucción estructural o funcional al flujo urinario sino también por hipocontractilidad del detrusor, y también pueden observarse en los pacientes con hiperactividad vesical y los que presentan hipersensibilidad. De hecho, solo el 60 al 70% de los hombres con estos síntomas tiene pruebas objetivas de obstrucción del tracto de salida vesical (Andersen, 1982; Abrams, 1995). Asimismo, los denominados síntomas irritativos, como polaquiuria, nocturia, urgencia miccional e incontinencia de urgencia pueden ser consecuencia de hipersensibilidad vesical. El término *irritativo* sugiere un hallazgo patológico en la vejiga, como infección, cálculo o tumor, pero es más frecuente no identificar un proceso patológico obvio que produzca estos síntomas. (Abrams, 1994a).

Por lo tanto, para considerar estas discrepancias, Abrams propuso el término ***síntomas de las vías urinarias inferiores,* para describir los padecimientos urinarios de los pacientes sin implicar una causa** (Abrams, 1994a). ***Síntomas miccionales* es el término utilizado para reemplazar a *síntomas obstructivos,* e implica dificultad en el inicio de la micción, chorro lento, intermitencia, esfuerzo miccional, goteo posmiccional y sensación de evacuación incompleta. *Síntomas por almacenamiento* reemplaza a *síntomas irritativos* para polaquiuria, nocturia, urgencia miccional e incontinencia de urgencia.** La *polaquiuria* se define como orinar más de ocho veces en un período de 24 horas (Glenning, 1985). Puede tener varias causas (ingesta excesiva de líquidos, hiperactividad del detrusor, pequeña capacidad vesical, evacuación vesical insuficiente, hipersensibilidad vesical [p. ej., secundaria a inflamación]) o ser psicogénica. La *nocturia* es la interrupción del sueño por la urgencia miccional. Tiene las mismas causas que la polaquiuria diurna, pero también puede presentarse en los pacientes que movilizan líquidos por la noche con la diuresis nocturna resultante. La *urgencia miccional* es el deseo extremo de orinar, que si no se satisfece puede conducir a incontinencia o dolor. El síntoma de la sensación de presión vesical es difícil de cuantificar. Es la sensación de que la urgencia miccional se producirá pronto, y es más común que sea el resultado de estados de hipersensibilidad vesical (p. ej., inflamación, infección) y evacuación vesical incompleta.

La incontinencia urinaria o enuresis es uno de los síntomas más frecuentes y problemáticos que afectan a hombres y mujeres. Puede ser nocturna (y solo se presenta por la noche) o diurna (que se observa tanto de día como de noche). Es factible que se produzca a través de la uretra o de un conducto diferente de la uretra, como una fístula o un uréter ectópico. La incontinencia uretral se subdivide además en la que se presenta con urgencia miccional asociada (incontinencia de urgencia) y la que se debe a un aumento en la presión intraabdominal (incontinencia urinaria de esfuerzo).

La incontinencia de urgencia se genera por una contracción vesical involuntaria y puede tener muchas causas, como enfermedad neurológica, obstrucción del tracto de salida vesical y etiologías seniles e idiopáticas. Con una contracción vesical involuntaria, el cuello vesical se abre en forma automática y la continencia debe mantenerse mediante una contracción voluntaria del mecanismo esfinteriano distal. Si por cualquier razón la contracción del esfínter se demora o es deficiente, se produce la incontinencia. Entre los desencandenantes frecuentes se incluyen ver, escuchar o tocar agua que corre, los cambios posicionales, como pasar del decúbito dorsal a la posición de pie, y colocar una llave en la puerta al regresar al hogar.

La incontinencia urinaria de esfuerzo se presenta durante las actividades que aumentan la presión intraabdominal, como tos, estornudo o levantar peso. En las mujeres se asocia más a menudo con hipermovilidad del cuello vesical; sin embargo, debe coexistir cierto grado de deficiencia del esfínter intrínseco. En algunos pacientes la deficiencia del esfínter intrínseco aislada es la causa, entidad que antes se denominaba incontinencia urinaria de esfuerzo de tipo III. Ésta puede ser resultado de causas congénitas, como mielomeningocele o epispadias, o adquirirse en forma secundaria a una lesión de la médula espinal sacra, un traumatismo de la uretra, la irradiación pelviana o la cirugía previa para incontinencia. En los hombres se puede desarrollar después de una prostatectomía. Lo más común es que la deficiencia del esfínter intrínseco se presente sin causa aparente y parece producto del envejecimiento, y las mujeres pueden estar predispuestas por el traumatismo del parto, una deficiencia de estrógenos y el prolapso de la pared vaginal. Cuando

coexisten incontinencia de urgencia y de esfuerzo, se utiliza el término *incontinencia mixta*; a menudo, se necesita un estudio urodinámico para determinar la contribución relativa de cada una de ellas (véase más adelante).

La *incontinencia por rebasamiento* es la pérdida involuntaria de orina asociada con la sobredistensión de la vejiga. Es secundaria a una evacuación vesical escasa causada por deterioro de la contractilidad del detrusor (por fármacos, lesión de los nervios espinales/periféricos o lesión miógena por sobredistensión o envejecimiento) u obstrucción del flujo de salida (hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata, disfunción del cuello vesical o estrechez de la uretra en los hombres; obstrucción por cirugía previa para incontinencia o cistocele en las mujeres).

En algunos pacientes la incontinencia se presenta en ausencia de cualquier aumento obvio en la presión intraabdominal, sin urgencia miccional o cualquier reconocimiento consciente de que se produce la pérdida. Esto se denomina *incontinencia inconsciente* y puede ser secundaria a contracciones vesicales inestables, deficiencia del esfínter intrínseco, incontinencia por rebasamiento o incontinencia extrauretral, como una fístula. Asimismo, algunos pacientes experimentan una pérdida constante de orina, denominada *incontinencia continua*, que puede ser causada por procesos patológicos similares.

Otros síntomas que tienen relevancia en la evaluación del paciente urológico son hematuria y dolor urológico, incluida la disuria.

Síntomas neurológicos asociados

Es importante obtener los síntomas neurológicos asociados como alteraciones visuales, alteraciones sensitivas, debilidad motora o anomalías de la marcha porque pueden sugerir una causa neurológica para los síntomas urinarios (p. ej., esclerosis múltiple).

Disfunción sexual e intestinal

Las alteraciones sensitivas en el área genital o perineal, la incontinencia fecal o la constipación, la disfunción eréctil y los trastornos de la eyaculación o el orgasmo pueden sugerir deterioro de la inervación de los órganos pelvianos y las vías urinarias inferiores.

Auxiliares de la anamnesis

Cuestionario para el paciente

Un cuestionario para el paciente es un método muy útil y eficiente para obtener los antecedentes generales y los urinarios. Si se solicita al paciente que lo complete antes de su visita al consultorio se cuenta con más tiempo durante la visita para concentrarse en detalles específicos del interrogatorio y el manejo. Se debe anotar el inicio, la duración y el curso temporal de los síntomas de las vías urinarias inferiores, así como cualquier factor que agrave o alivie el cuadro. Es necesario documentar la sensación de deseo miccional, la capacidad para suprimir la urgencia y para iniciar la micción (de manera voluntaria, con desencadenante, maniobra de Valsalva). También debe determinarse el tipo de incontinencia (de esfuerzo, de urgencia, mixta), los factores contribuyentes (posición, actividad, desencadenante), la gravedad y el manejo actual (apósitos, fármacos) (Stohrer y col., 1999).

Se desarrollaron sistemas de puntuación para cuantificar los síntomas de las vías urinarias inferiores de modo de evaluar su gravedad y grado de molestia y su influencia sobre la calidad de vida. Estos puntajes de síntomas se desarrollaron en principio para evaluar a los hombres con hiperplasia prostática benigna y el más popular es el índice de síntomas de la American Urologic Association (AUA) llamado International Prostate Symptom Score (IPSS). El IPSS es un cuestionario autoadministrado en el que se adjudican de 0 a 5 puntos a siete síntomas. La suma de los puntajes permite clasificar los síntomas de las vías urinarias inferiores como leves (puntaje total 0 a 7), moderados (puntaje total 8 a 19) o graves (puntaje total 20 a 35). Además, hay un índice de calidad de vida (puntaje 0 a 5) que evalúa el grado de molestia que ocasionan los síntomas. Aunque el IPSS se convalidó en términos formales utilizando tanto principios clinimétricos como psicométricos (Barry y col., 1992; O'Leary, 1995), los síntomas que gradúa no son específicos de la hiperplasia prostática benigna y también son frecuentes en las mujeres (Chancellor y Rivas, 1993). Más aun, **aunque el sistema evalúa el grado en que los síntomas están presentes y son molestos, no se correlaciona con los índices urodinámicos, como presencia de inestabilidad del detrusor u obstrucción del tracto de salida vesical** (Sirls y col., 1996; Madersbacher y col., 1999). **De hecho, los pacientes sintomáticos con obstrucción del tracto de salida vesical no tienen puntajes significativamente diferentes de los que no tienen obstrucción (y presentan disfunción del detrusor)** (Chancellor y col., 1994). El índice de síntomas AUA se aplicó a mujeres con indicios urodinámicos de obstrucción del tracto de salida vesical y se observó que era un indicador útil del grado de molestia de los síntomas de las vías urinarias inferiores pero, al igual que en los hombres, no hubo correlación alguna entre los síntomas y los parámetros urodinámicos (Groutz y col., 2000b). Sin embargo, su uso en las mujeres no se convalidó formalmente.

La International Continence Society (ICS) desarrolló un nuevo cuestionario de síntomas masculinos, como parte del estudio de ICS-"BPH", para evaluar los síntomas de las vías urinarias inferiores y su efecto sobre la calidad de vida (Donovan y col., 1996). El cuestionario *masculino* tiene 22 preguntas acerca de 20 síntomas urinarios y otras que también evalúan el grado de molestia y el impacto sobre la calidad de vida (instrumento para la calidad de vida de la ICS –ICS*QoL*). Se probó que es confiable y se evaluó en términos psicométricos (Donovan y col., 1996), aunque, de modo similar a lo que ocurre con otros puntajes para síntomas, hay poca correlación o ninguna entre la gama de síntomas y los resultados de las pruebas urodinámicas (uroflujometría y estudios de presión-flujo) (De la Rossette y col., 1998) y por lo tanto el cuestionario aislado no puede emplearse para diagnosticar obstrucción del tracto de salida vesical. Además, dado que los síntomas encuestados no constitu-

yen un grupo coherente único, se considera que no deben combinarse en un solo puntaje sintomático (Donovan y col., 1997).

Diario miccional

Un diario miccional de 3 a 5 días es una de las herramientas más útiles en la evaluación de la disfunción. A partir de este registro puede determinarse el volumen urinario total de 24 horas, el momento y los desencadenantes de la incontinencia, y la capacidad vesical funcional (Heritz y Blaivas, 1996). De hecho, **puede ser más confiable que la propia anamnesis al paciente dado que a menudo no hay correlación entre el número de micciones referidas por el paciente y las documentadas en el diario miccional** (Heritz y Blaivas, 1996). Es en particular útil en los pacientes que manifiestan síntomas de almacenamiento, como polaquiuria y nocturia, porque, con la cuantificación real de la cantidad y el volumen de las micciones es posible determinar si el volumen urinario excesivo o la capcidad vesical funcional reducida son etiológicos. Además, la terapia conductual, en forma de una micción temporizada o un cateterismo vesical, puede basarse en el intervalo miccional documentado.

Prueba del apósito

En los pacientes que manifiestan incontinencia urinaria a menudo es difícil cuantificar la gravedad de la incontinencia mediante medidas descriptivas. El uso de la prueba del apósito en la que se mide el peso de todos los apósitos/pañales utilizados por el paciente durante las 24 a 48 horas previas permite una medida más objetiva del grado de incontinencia (Victor y col., 1987). La prueba es de ejecución sencilla. El paciente lleva a la consulta todos los apósitos que utilizó las 24 horas previas (recogidos en una bolsa de plástico), junto con un apósito seco. El peso de la pérdida urinaria en gramos es el peso total menos el del apósito seco (multiplicado por la cantidad de apósitos mojados) y es igual a la pérdida en mililitros.

EXAMEN FÍSICO

El examen físico debe incluir una evaluación física general limitada además de un examen urológico completo y otro neurológico focalizado.

Examen urológico

Los elementos del examen urológico general se analizan en otro sitio, pero se destacan aquí varios puntos. Debe examinarse la piel del paciente para buscar lesiones, como neurofibromas y manchas café con leche, y examinarse la región dorsal inferior para detectar indicios de disrafismo espinal (depresiones cutáneas, penachos de pelos, depósitos de grasa), todos indicadores de un posible trastorno neuropático. Se debe evaluar la integridad de la piel perineal, porque las lesiones cutáneas pueden ser una secuela de la incontinencia urinaria.

El examen pelviano en la mujer debe evaluar el grado de atrofia vaginal (pérdida de arrugas, fragilidad de la mucosa, petequias y erosiones) así como la presencia de hipermovilidad y prolapso de la pared vaginal (cistocele, rectocele, enterocele, útero o manguito vaginal). Para analizar la hipermovilidad se hace que la paciente realice un esfuerzo o tosa mientras empuja la pared vaginal opuesta, y puede medirse por el grado de movimiento ascendente de un hisopo de algodón colocado en la uretra. La prueba de esfuerzo para incontinencia se puede realizar haciendo que el paciente realice una maniobra de Valsalva, y se observa si aparece incontinencia. Se comprobó cierta correlación entre una prueba positiva y el diagnóstico de deficiencia del esfínter intrínseco (sobre la base de la prueba del punto de pérdida; véase más adelante) (McLennan y Bent, 1998; Hsu y col., 1999). Se pueden realizar las pruebas para determinar si la hipermovilidad uretral es etiológica en la incontinencia de esfuerzo, como elevar el cuello vesical durante el esfuerzo (con los dedos [prueba de Bonney] o una pinza de Allis [prueba de Marshall]) para ver si este cambio de posición resuelve la incontinencia urinaria, pero se deben tomar precauciones para evitar la tendencia a ocluir la uretra en este proceso. La fuerza y la integridad de la musculatura del piso pelviano deben evaluarse mediante el examen digital vaginal y pueden graduarse para su comparación (Romanzi y col., 1999).

Se realiza un examen rectal para controlar la presencia de una masa rectal o una impactación fecal, y evaluar el tono y la sensibilidad del esfínter, así como detectar los bordes del defecto de la aponeurosis en las mujeres con rectocele. Por lo general la presencia de contracción voluntaria indica la integridad de la inervación del piso pelviano, mientras que el tono disminuido implica lesión sacra o de los nervios periféricos, y el tono preservado o aumentado con control voluntario ausente indica lesión suprasacra (Siroky y Krane, 1991). En los hombres se examina la próstata como estimación grosera del tamaño y para detectar anomalías que sugieran un proceso maligno. En las mujeres un examen rectal y vaginal digital combinado permite identificar un enterocele.

Examen neurológico general

Examen del estado de conciencia

El estado de conciencia del paciente puede evaluarse brevemente si se observa su aspecto general y lo apropiado de su conducta. Sin embargo, puede requerirse un examen más detallado, que analice el nivel de conciencia, orientación, memoria, palabra y comprensión. Los trastornos que pueden alterar el estado mental y la función urinaria son esclerosis múltiple, demencia de Alzheimer y tumores encefálicos.

Examen motor

El examen motor evalúa sobre todo la fuerza motora, pero debe analizarse la presencia de movimientos anormales y signos de desnervación (p. ej., atrofia muscular). Por lo general la hipotonía muscular es resultado de le-

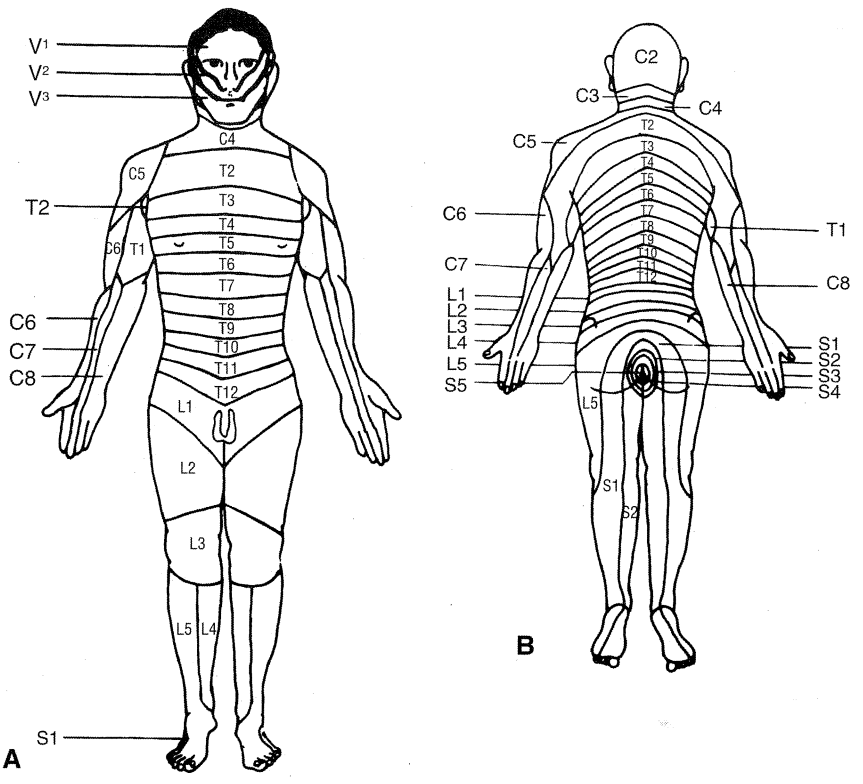


Fig. 25-1. A y **B.** Mapas de los dermatomas sensitivos utilizados para ayudar a localizar el nivel del déficit neurológico.

siones de los nervios periféricos y miopatías, mientras que la hipertonía es consecuencia de lesiones suprasegmentarias.

Examen de la sensibilidad

Los patrones de pérdida sensitiva son importantes porque a menudo siguen la distribución segmentaria de una raíz nerviosa espinal o más y, por lo tanto, pueden ayudar a localizar el nivel del déficit neurológico (fig. 25-1). Los dermatomas importantes que se deben recordar son T10, ombligo; L3, cara frontal de la rodilla, y S3-S5, piel perineal/perianal. Las porciones anteriores de los labios genitales y el escroto están inervadas por raíces de la médula espinal toracolumbar, mientras que las partes posteriores del escroto, los labios genitales y el área perineal están inervadas por las raíces sacras.

Examen de los reflejos

Los reflejos osteotendinosos están alterados en la mayoría de las enfermedades de los músculos y en las que afectan los nervios periféricos. Los reflejos musculares que suelen evaluarse son el reflejo bicipital (C5-C6), tricipital (C7), patelar o rotuliano (L3-L4) y aquiliano (L5-S2). Los reflejos patológicos son los que no están presentes en las personas normales en términos neurológicos, como el de Babinski (movimiento ascendente del dedo gordo al golpear la superficie plantar del pie).

Los reflejos cutáneos son respuestas motoras a los estímulos cutáneos. Los sacros son contracciones reflejas del músculo estriado del piso pelviano en respuesta a los estímulos aplicados en el periné, los genitales o las mucosas de las vías urinarias inferiores. El más útil de éstos en urología es el reflejo bulbocavernoso, que se obtiene luego de colocar un dedo examinador en el recto del paciente y apretar el glande peniano/clítoris, o traccionar sobre un catéter de Foley permanente. El reflejo bulbocavernoso normal es la contracción de los músculos del esfínter anal y bulbocavernoso en respuesta a cualquiera de estas maniobras. Esto es sobre todo una prueba de la integridad de los segmentos medulares S2-S4. El reflejo está presente en la mayoría de las personas normales y su ausencia puede indicar lesión neurológica segmentaria (sacra) o periférica (Norris y Staskin, 1996). Sin embargo, el 30% de las mujeres sin lesiones neurológicas tiene un reflejo bulbocavernoso ausente (Blaivas y col., 1981) y los pacientes con lesiones sacras incompletas pueden conservar el reflejo (Norris y Staskin, 1996); por lo tanto, la presencia del reflejo o su ausencia no establecen el diagnóstico de lesión neurológica. Otros reflejos cutáneos que pueden evaluarse son los reflejos cremasteriano (L1-L2), abdominal (T6-L2) y anal (S2-S5).

EVALUACIÓN DEL LABORATORIO

Estudios en orina

Además del interrogatorio y el examen físico, ciertas pruebas de laboratorio forman parte de rutina del examen neurourológico. Se obtiene una muestra de orina para realizar un análisis y un urocultivo con el fin de descartar infección, hematuria y proteinuria. Se realiza una citología urinaria si está indicada. Estas pruebas se analizan con más detalle en otro sitio.

Estudios de la función renal

La disfunción de las vías urinarias inferiores es una causa frecuente de deterioro de la función renal y hay algunos estudios para controlar al paciente. La capacidad de concentración renal puede estimarse a partir de la densidad de la orina, mientras que el índice de filtración glomerular puede analizarse por creatininemia o de manera más específica, el clearance de creatinina. Además, la imágenes con radionúclidos con un agente que no se reabsorba ni secrete por los túbulos renales puede proporcionar una medida del índice de filtración glomerular. Estos estudios se analizan en otro sitio.

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

Vías urinarias superiores

Por lo general se utilizan varios estudios para evaluar el estado de las vías urinarias superiores (riñones y uréteres), y todos se analizan con mayor detalle en otro sitio. Aunque no están indicadas en todos los pacientes con disfunción de las vías urinarias inferiores, las imágenes de las vías superiores son útiles en los sujetos con factores de riesgo, como presiones elevadas de almacenamiento y evacuación, disinergia detrusor-esfínter y reflujo vesicoureteral. El urograma excretor (pielografía intravenosa) fue el fundamento histórico de la evaluación de las vías superiores, y proporciona información anatómica y funcional. Sin embargo, esto fue suplantado por la naturaleza no invasiva de la ecografía renal, que puede medir con exactitud el tamaño renal e identificar cicatrices renales, masas y características de obstrucción, como hidronefrosis. Los estudios por imágenes con radionúclidos pueden realizarse como una evaluación más precisa y sensible de la función renal y algunos autores los recomendaron como los más apropiados en los pacientes con vejigas neurogénicas (Lloyd y col., 1987; Lloyd, 1989).

Un estudio basal de imágenes (ecografía, urograma excretor o centellograma renal) es apropiado en todos los pacientes con una vejiga neurogénica. Nuestra práctica es obtener una ecografía como estudio inicial. En los pacientes de alto riesgo (p. ej., los que presentan escaso cumplimiento, disinergia detrusor-esfínter), el examen ecográfico de seguimiento se lleva a cabo a los 6 meses y, cuando las vías urinarias superiores están estables, los estudios ecográficos ulteriores se obtienen a intervalos anuales. Deben repetirse tan pronto como haya algún deterioro de la condición neurológica (p. ej., infecciones recurrentes, cambio de los síntomas, hematuria). Otros estudios radiológicos se realizan según esté indicado.

Vías urinarias inferiores

La vejiga y la uretra pueden evaluarse mediante cistografía, una prueba importante en los pacientes con disfunción neurogénica. La prueba puede realizarse con agentes de contraste radiológicos o marcadores de radionúclidos, y pueden obtenerse tanto imágenes de relleno como miccionales (cistouretrografía miccional), lo que proporciona información sobre la anatomía de la vejiga, el cuello vesical y la uretra, y la presencia de reflujo vesicoureteral, divertículos y cálculos. Además, la prueba es muy útil en las mujeres para evaluar el grado de hipermovilidad y prolapso uretrovesical. La cistografía con radionúclidos es la prueba más sensible para el reflujo vesicouretral pero proporciona menos detalles anatómicos que el cistouretrograma miccional. Aunque es una prueba diagnóstica útil para la presencia de ciertos hallazgos patológicos, como reflejo, por sí sola no permite determinar la relación de estos con el comportamiento de las vías urinarias inferiores. Solo cuando se mide en forma simultánea la presión intravesical con las imágenes radioscópicas (o sea, la videourodinamia, analizada más adelante) es posible determinar la importancia funcional de estos hallazgos.

EXAMEN ENDOSCÓPICO

La evaluación endoscópica de las vías urinarias inferiores es muy útil para detectar anomalías anatómicas o estructurales (p. ej., estrecheces, divertículos, cálculos) y descartar tumores en casos de hematuria. Sin embargo, no está indicada en la evaluación de screening de rutina de los pacientes con disfunción de vejiga neurogénica, no puede utilizarse para diagnosticar obstrucción funcional (esfinteriana) o prostática, y el aspecto de la pared vesical (p. ej., la presencia de trabeculación) no es diagnóstico.

EVALUACIÓN URODINÁMICA

Urodinamia es el término para el estudio de la función/disfunción de almacenamiento y evacuación de las vías urinarias inferiores. El arsenal urodinámico es extenso, e implica las pruebas más simples, como uroflujometría y cistometría, hasta los análisis más sofisticados, como estudios de presión uretral, miccionales de presión-flujo, electrofisiológicos y videourodinámicos. El objetivo al realizar la urodinamia es responder preguntas específicas relacionadas con la función de almacenamiento/evacuación del paciente. Se debe comenzar con pruebas más sencillas y menos invasivas, y los análisis más sofisticados deben realizarse cuando el examen clínico y las pruebas más simples no son suficientes para establecer un diagnóstico preciso o instituir el tratamiento. **Es fundamental que las pruebas urodinámicas reproduzcan los síntomas de presentación del paciente y, a este respecto, Nitti destaca tres principios importantes: 1) un estudio que no reproduce los síntomas del paciente no es diagnóstico; 2) la falta de registro de una anomalía no descarta su presencia y 3) no todas las anomalías detectadas tienen importancia clínica** (Nitti y Combs, 1998).

Indicaciones/selección de los pacientes

Algunos autores destacan que es apropiado tratar en forma empírica los síntomas de las vías urinarias inferio-

res y reservar las pruebas urodinámicas para los fracasos terapéuticos (Shah, 1994), y otros consideran que los síntomas urinarios bajos a menudo no se correlacionan con la presunta etiología según el interrogatorio ni con los hallazgos urodinámicos (Amundsen y col., 1999; Madersbacher y col., 1999). **Sin embargo, las indicaciones para cierto tipo de investigación urodinámica incluyen los casos de síntomas persistentes en las vías urinarias inferiores a pesar de un presunto tratamiento apropiado y aquellos en los que el tratamiento puede ser peligroso (nos gustaría asegurarnos del diagnóstico correcto antes de instituir dicho tratamiento).** Otras indicaciones para algún tipo de investigación urodinámica se analizan más adelante.

Incontinencia. Algunos autores sugieren que las mujeres que presentan los síntomas clásicos de la incontinencia de esfuerzo y ningún síntoma asociado de inestabilidad vesical ni disfunción vesical y en las que se puede identificar una causa anatómica (hipermovilidad uretrovesical) pueden requerir pocas evaluaciones urodinámicas más o ninguna otra antes de emprender el tratamiento definitivo. Otros autores sugieren que el estudio urodinámico es esencial para identificar los factores que contribuyen con la incontinencia y pueden influir en el tratamiento seleccionado o en el resultado, por ejemplo, una deficiencia del esfínter intrínseco. También puede argumentarse que sin datos funcionales objetivos, no contamos con un marco de referencia si se produjera un resultado malo, ni podemos comparar el resultado de diferentes procedimientos. Por cierto, pocos autores estarían en desacuerdo con que **el estudio urodinámico está indicado en los pacientes con incontinencia recurrente en los que se planifica cirugía, los que presentan una mezcla confusa de síntomas de esfuerzo y de urgencia, y los que tienen problemas miccionales asociados. Además, los pacientes que presentan trastornos neurológicos y aquellos con una mezcla entre síntomas y hallazgos clínicos se benefician con este estudio**.

La incontinencia no neurogénica en los hombres suele ser secundaria a la cirugía prostática, y los estudios urodinámicos son útiles para descartar la patología vesical importante (baja distensibilidad o hiperactividad del detrusor) como causa contribuyente de la incontinencia e identificar la debilidad del detrusor.

Obstrucción del tracto de salida. Los pacientes con síntomas urinarios bajos que sugieren de una obstrucción del tracto de salida vesical deben someterse al menos a una evaluación urodinámica mínima que comprende un estudio del flujo urinario. Algunos autores sugirieron que en el hombre de edad avanzada (> 65 años) con síntomas urinarios bajos y una velocidad de flujo significativamente baja no se necesitan otras investigaciones antes de embarcarse en el tratamiento (Shah, 1994). Aunque por cierto esto es así cuando el tratamiento planificado es farmacológico, es una postura còntroversial si la opción es la cirugía. Los síntomas de las vías urinarias inferiores asociados con una baja velocidad de flujo pueden ser resultado de una hipoactividad no obstructiva del detrusor o su inestabilidad, y ambas solo pueden identificarse mediante una evaluación urodinámica más formal (con estudios de presión-flujo). **La prueba urodinámica de presión-flujo parece estar indicada en los pacientes que tienen tanto síntomas obstructivos como de inestabilidad pronunciados, los que presentan síntomas urinarios bajos obstructivos y enfermedad neurológica y los hombres jóvenes (< 50 años) con síntomas urinarios bajos obstructivos. En los hombres jóvenes la identificación del cuello vesical como el sitio de la obstrucción (disfunción del cuello vesical) solo puede establecerse con precisión mediante estudios videourodinámicos (véase más adelante).**

Vejiga neurogénica. Todos los pacientes con deterioro neurológico que tienen disfunción de vejiga neurogénica deben someterse a un estudio urodinámico para detallar la naturaleza del problema del detrusor y el esfínter, y determinar el pronóstico y el tratamiento. En los pacientes con lesiones de la médula espinal un estudio realizado poco después de la lesión a menudo pone en evidencia arreflexia del detrusor (fase del shock espinal), y debe repetirse una vez que retornó la actividad refleja. El esquema de la repetición en todos los pacientes está determinado por la presencia o la ausencia de características hostiles (p. ej., baja distensibilidad vesical, disinergia detrusor-esfínter, reflujo), el alcance de los objetivos clínicos (p. ej., continencia, evacuación deficiente), el progreso de las vías superiores y la función renal, y la incidencia de infecciones urinarias sintomáticas.

Niños con disfunción miccional. Los niños con enuresis nocturna aislada pocas veces tienen anomalías que se identifiquen mediante investigaciones urodinámicas de rutina basadas en el laboratorio. Los que tienen urgencia diurna e incontinencia nocturna, infecciones recurrentes, reflujo o cambios en las vías superiores pueden evaluarse mediante estudios de flujo urinario no invasivo y electromiográficos (EMG) y pueden requerir una evaluación urodinámica más formal. El típico niño derivado para evaluación tiene enuresis diurna persistente, y el hallazgo urodinámico más frecuente es actividad involuntaria del detrusor. El estudio urodinámico es obligatorio en el niño con disrafismo espinal y lo ideal es realizarlo durante la hospitalización al nacimiento para identificar el grado de enfermedad, del cual depende el manejo urodinámico (Pérez y col., 1992).

Preparación del paciente/precauciones

Dado que la micción suele ser un acto privado, es importante que las instalaciones para el estudio urodinámico sean lo más privadas posibles para que el paciente pueda reproducir sus hábitos miccionales habituales. Por lo tanto, se necesita un lugar tranquilo y limpio con las vías y el equipo colocados de manera correcta y con la menor distracción posible. Debe haber la menor cantidad posible de observadores para la prueba y es preciso explicar los detalles del procedimiento al paciente. Su cooperación es fundamental y es importante que se encuentre tan relajado como sea posible para evitar los efectos de artificio de la ansiedad (véase más adelante). Se deben realizar una anamnesis y un examen físico adecuados antes de la prueba y es necesario completar un diario miccional para determinar la capacidad funcional habitual del

paciente, su volumen urinario diario y el volumen aproximado de llenado –valores necesarios para la cistometría. Los estudios urodinámicos son invasivos y se asociaron con morbilidad, como retención urinaria, hematuria, infecciones urinarias y dolor (Klingler y col., 1998). Aunque no son frecuentes, el paciente debe recibir información acerca de ellos y debe firmar un constentimiento informado.

Algunos estudios deben diferirse cuando se presenta una infección urinaria verdadera, y lo ideal es que no se realicen después de una instrumentación reciente (p. ej., cistoscopia). Las infecciones urinarias y los catéteres permanentes pueden producir una alteración de la dinámica vesical (p. ej., pérdida de distensibilidad, capacidad reducida) que de otro modo pueden no existir. Lo ideal es que, en los sujetos catéter-dependientes, éste sea retirado y el paciente se maneje mediante cateterismo intermitente limpio durante un tiempo antes de realizar el estudio urodinámico. Muchos agentes farmacológicos pueden afectar en grado significativo la función del detrusor o el esfínter, y los pacientes deben suspenderlos o se debe tener en cuenta su impacto sobre el estudio urodinámico.

La profilaxis con antibióticos parenterales es necesaria en los pacientes en riesgo, como los que presentan anomalías de las válvulas cardíacas, prótesis ortopédicas, prótesis genitourinarias y marcapasos y otros dispositivos eléctricos (Dajani y col., 1990). No se necesitan agentes antibióticos orales de rutina; sin embargo, los pacientes que requieren instrumentación múltiple o los que corren alto riesgo de infecciones urinarias suelen tratarse durante 24 a 48 horas después de completado el estudio.

En los individuos con neuropatías, se debe tener cuidado con la disreflexia autonómica, que es una respuesta exagerada del sistema nervioso simpático a la estimulación visceral aferente que se presenta en los sujetos con lesiones neurológicas altas por encima del tracto eferente simpático (en T6 o más arriba). Se manifiesta con síntomas como sudoración, cefalea, rubor por encima del nivel de la lesión, hipertensión grave (que es posible que ponga en peligro la vida) y bradicardia refleja. Si el paciente comienza a experimentar estos síntomas durante un estudio urodinámico, la vejiga debe vaciarse de inmediato y el paciente debe recibir un antihipertensivo, como nifedipina sublingual (10 mg) o hidralazina intravenosa si el trastorno no se resuelve con rapidez. En los pacientes con un diagnóstico conocido de disreflexia autonómica debe controlarse la presión arterial durante toda la prueba y es preciso realizar un pretratamiento con nifedipina sublingual o puede utilizarse un agente α-bloqueante (Krum y col., 1992; Thyberg y col., 1994).

Es en particular difícil realizar estudios urodinámicos invasivos en los niños, y la interpretación se ve complicada por el artificio y la falta de cooperación. Algunos autores sugirieron la colocación de catéteres de presión y llenado con el paciente bajo anestesia general antes de realizar el estudio; sin embargo, esto aumenta en forma espectacular la posibilidad de morbilidad y pocas veces se justifica. Aunque puede utilizarse sedación durante la prueba, los sedantes pueden influir en ciertos parámetros urodinámicos pasibles de artificios.

Evaluación de la función de almacenamiento vesical

El cistometrograma

La cistometría es la medición de la presión intravesical durante el curso del llenado vesical. Se realizó por primera vez en el siglo XIX, pero su valor clínico no se reconoció hasta época reciente, con el desarrollo de la ciencia clínica de la urodinamia (Mosso y Pellicani, 1882; Pérez y Webster, 1992). La cistometría es la piedra fundamental de la evaluación urodinámica.

Variables del estudio

Hay algunas variables en la forma en la que se realiza la cistometría que deben especificarse (Abrams y col., 1988).

Catéteres. Se utilizan catéteres intravesicales para la medición del llenado y la presión, y en condiciones ideales se debe seleccionar el catéter de menor tamaño. La presión intravesical puede medirse mediante manometría de líquidos (un transductor externo fijado a un catéter intravesical lleno de líquido), un sistema transductor en estado sólido (microtransductor en el extremo del catéter) o técnicas de fibra óptica con una membrana distensible (McInerney, 1994). Los sistemas transductores externos son más comunes. Se puede utilizar un catéter de luz única tanto para llenar como para medir la presión simultánea de un orificio lateral. También hay catéteres de doble y triple luz que permiten el llenado vesical el monitoreo de la presión vesical y el registro simultáneo de la presión uretral. En condiciones óptimas se utiliza una técnica de dos catéteres en la que se pasa el catéter de llenado (N° 8 a 12 Fr) y un catéter pequeño (N° 3 a 4 Fr) para el monitoreo de la presión se introduce en la vejiga, junto al primero. La técnica facilita la realización de un estudio de presión-flujo después de completar la cistometría. Se retira el catéter de llenado y se deja colocado el de medición de presión de pequeño calibre, alrededor del cual puede producirse la micción sin una obstrucción importante. Por lo general se utiliza una vía transuretral, pero en ocasiones se coloca un tubo de cistostomía suprapúbico percutáneo.

Cuando se utilizan transductores externos, el punto de referencia es el borde superior de la sínfisis del pubis (Abrams y col., 1988). **Todos los sistemas deben calibrarse a cero con la presión atmosférica y es fundamental que no se presenten burbujas de aire en ninguno de los transductores o la tubuladura, lo que de otro modo podría producir una disminución o disipación de la presión.**

Medios de llenado. Para el llenado vesical se puede utilizar gas (CO_2) o líquido (agua, solución fisiológica, material de contraste radiológico). Se considera que la cistometría gaseosa es más rápida e higiénica si hay incontinencia (Gleason y Reilly, 1979). Sin embargo, es un medio no fisiológico que, cuando está disuelto, forma ácido carbónico que puede irritar la vejiga. El CO_2 no es compresible (al contrario de la orina) y, por lo tanto, pueden omitirse cambios sutiles en la presión vesical. Tam-

bién las velocidades rápidas de llenado logradas pueden modificar en forma artificial la respuesta vesical normal. Prácticamente es imposible detectar una pérdida de gas; por lo tanto, no se puede determinar la presencia de incontinencia ni realizar presiones en los puntos de pérdida (véase más adelante). Por último, no se puede realizar un estudio de micción; por lo que no es posible realizar estudios de presión-flujo con gas.

La cistometría líquida utiliza un medio más fisiológico que es no compresible y permite evaluar mejor la dinámica miccional (contractilidad, capacidad evacuatoria, relaciones presión-flujo). También es más fácil detectar incontinencia utilizando líquido (sobre todo si se emplea el medio de contraste para un estudio de video). **La temperatura y el pH de la solución así como la velocidad de llenado, pueden afectar la respuesta de la vejiga al llenado; lo ideal es que la temperatura esté en el mismo nivel que la corporal o cerca de él. Se observó que un pH alcalino (> 8,5) aumenta la capacidad vesical en los pacientes con inestabilidad** (Sethia y Smith, 1987), **mientras que una solución ácida (pH < 3,5) puede provocar inestabilidad en vejigas por otra parte estables** (Ashlund y col., 1988). **La velocidad de llenado seleccionada en cierta medida está determinada por la población que se va a estudiar, pero las infusiones más rápidas pueden producir contracciones vesicales involuntarias o brindan el aspecto de una distensibilidad reducida. Esto es en particular relevante en los pacientes con vejigas neurogénicas o en los niños con hiperactividad vesical conocida en los que pueden ser necesarias velocidades de llenado más lentas.** La ICS definió los siguientes términos para la gama de velocidades de llenado (Abrams y col., 1988):

Llenado lento ("fisiológico"): menos de 10 mL/min
Llenado intermedio: 10 a 100 mL/min
Llenado rápido: más de 100 mL/min

Como alternativa, el llenado vesical puede lograrse mediante diuresis.

Medidas provocadoras: para que los resultados de la cistometría sean diagnósticos, los síntomas que se evalúan deben reproducirse durante el estudio. Se realizan maniobras de provocación para intentar "desenmascarar" trastornos de la función del detrusor (contracciones involuntarias) en los pacientes en los que se sospechan, pero no están presentes en las velocidades de llenado lentas o intermedias. Éstas son cistometría de llenado rápido, cambio de postura mediante llenado de pie, moverse sobre los talones, saltar, dejar correr agua y lavarse las manos (Papa Petros y Elmsten, 1993).

Urodinamia simple contra urodinamia de múltiples canales (el concepto de Pdet). La urodinamia puede implicar el registro de una sola variable (canal único) o de varias (multicanal). En la cistometría el registro de canal único implica solo el de la presión intravesical. Se fija un transductor a un catéter que se coloca en la vejiga por vía transuretral. En este momento se registra la presión intravesical. Una alternativa simple es la denominada urodinamia del globo ocular o junto a la cama del paciente. Es útil cuando no se cuenta con equipo más sofisticado; todo lo que se necesita es un catéter uretral, una jeringa para la punta del catéter y solución de llenado (agua o solución salina). Se llena la vejiga por gravedad a través de la jeringa fijada al catéter y puede estimarse la presión vesical por la altura del catéter por encima del nivel vesical. La necesidad de elevar la jeringa para mantener el flujo de llenado corresponde a un aumento en la presión vesical (secundario a la contracción vesical, una distensibilidad reducida o el esfuerzo abdominal). Mediante esta técnica es posible evaluar la sensación vesical, su capacidad y la presencia de una contracción del detrusor.

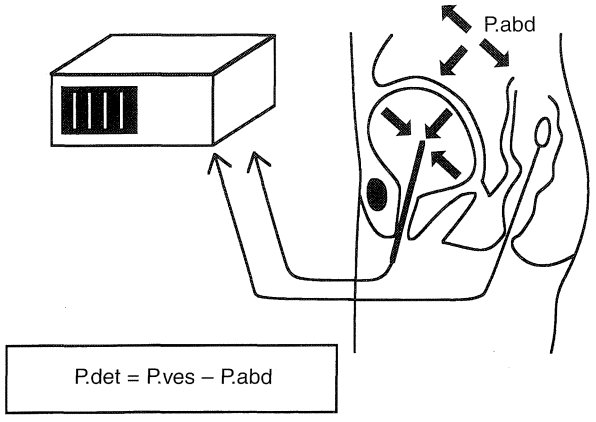


Fig. 25-2. El diagrama demuestra el registro de la presión del detrusor (Pdet). La contribución del detrusor se registra al sustraer la presión abdominal (Pabd; registrada como presión rectal) de la presión intravesical total (Pves).

Un inconveniente de la cistometría de canal único es que la presión intravesical medida (Pves) representa la suma de la presión causada por los acontecimientos en la pared vesical (p. ej., contracción del detrusor, Pdet) y la generada por las fuentes extravesicales (p. ej., esfuerzo abdominal, Pabd) (fig. 25-2). Por lo tanto, cuando hay una elevación en la presión vesical registrada mediante cistometría de canal único (Pves), no es posible estar seguro si esto se debe a una contracción vesical, a los aumentos de la presión intraabdominal transmitidos a la vejiga o a ambos. El empleo de la cistometría de múltiples canales, en la que se utiliza un catéter que registra la presión abdominal además de uno intravesical, permite la determinación de las contribuciones de los componentes individuales de Pves, Pdet y Pabd. **Dado que Pdet es el componente de Pves creado por las fuerzas contráctiles dentro de la pared vesical, se trata de la presión crítica que se debe medir** (fig. 25-2). **Sin embargo, no puede medirse en forma directa sino que se obtiene al sustraer la presión abdominal de la presión vesical total (Pdet = Pves – Pabd), que se hace electrónicamente.** Por lo general la Pabd se registra mediante un catéter colocado en el recto. El recto está en estrecha proximidad con la vejiga y, por lo tanto en teoría, la presión intraabdominal registrada por ambos debe ser similar. Como alternativa, puede utilizarse la vagina en las mujeres o una colostomía/ileostomía en los pacientes que no tienen ano

(p. ej., posresección abdominoperineal). Sin embargo, en el último caso puede haber variaciones leves en la transmisión de la presión entre éstos y la vejiga. Para el monitoreo de la presión rectal suele utilizarse un catéter de balón lleno con líquido que se hace avanzar mucho más allá del esfínter anal para evitar la interferencia con la medición de la presión causada por las contracciones rectales. Estas contracciones ocurren y pueden correlacionarse con la hiperactividad del detrusor (Combs y Nitti, 1995). **Es importante que los transductores de presión para los catéteres vesical y rectal se encuentren en el mismo nivel de referencia (en el borde superior de la sínfisis del pubis) y el catéter rectal debe estar calibrado a cero para igualar la presión vesical (que está calibrada a cero con la presión atmosférica) al comienzo del estudio.** Se deben lavar las vías y controlar que la transmisión de presión sea adecuada haciendo que el paciente tosa para observar una elevación de la presión rectal (Pabd), una elevación de la presión vesical (Pves) y en esencia la ausencia de cambios en la presión del detrusor sustraída (Pdet). **Un cambio en la Pabd o la Pdet debe acompañarse por una alteración en la Pves. Si la Pabd cambia de forma independiente de la Pves, entonces la Pdet también se alterará, pero esto será un artificio (escasa transmisión de la presión, contracción rectal); la verdadera presión del detrusor no puede cambiar en ausencia de una alteración en la Pves.**

La medición de la Pdet es en particular útil en situaciones en las que los cambios en la Pabd enmascararían de otro modo los acontecimientos en el detrusor (Webster y Older, 1980b). Se observa un ejemplo durante la cistometría de provocación cuando las maniobras (p. ej., toser, saltar) pueden conducir a incrementos de la presión intraabdominal que de otro modo enmascararían cualquier respuesta de la presión del detrusor, por lo que puede omitirse una contracción involuntaria de éste (Papa Petros y Elmsten, 1993). La entidad de la inestabilidad del detrusor inducida por estrés, en la que una elevación de la presión intraabdominal (mediante la maniobra de Valsalva o la tos) realmente desencadena una contracción vesical involuntaria, puede diagnosticarse solo al medir la presión vesical sustraída (Serels y col., 2000). La presión del punto de pérdida de Valsalva solo puede medirse con precisión por esta técnica (véase más adelante).

Pdet es el componente de Pves creado por las fuerzas dentro de la pared vesical aislada. Éstas son una combinación tanto de fuerzas activas (contracciones vesicales voluntarias/involuntarias) como pasivas (elasticidad). Los cambios en las primeras pueden ser conseceuncia de una pérdida de la distensibilidad vesical como resultado de la fibrosis de la pared vesical; los cambios en las fuerzas activas pueden ser resultado de acontecimientos musculares o neurógenos. Puede ser difícil diferenciar entre fuerzas vesicales activas y pasivas. La administración intravenosa de anticolinérgicos puede suprimir las contracciones de la pared vesical, pero es posible que no afecte la pérdida de elasticidad u otros factores que producen baja distensibilidad vesical. La anestesia también tiende a suprimir las contracciones no inhibidas pero no la baja distensibilidad vesical.

Variables de medición. Durante el curso de la cistometría, se busca información referida a cuatro características vesicales: 1) capacidad, 2) sensación, 3) distensibilidad y 4) aparición de contracciones involuntarias.

Capacidad. El término *capacidad* debe calificarse porque pueden medirse diferentes capacidades vesicales. **La *capacidad vesical funcional* es el volumen más grande evacuado según lo determine el diario miccional. Indica el volumen anticipado hasta el que puede llenarse la vejiga durante la cistometría**. La *capacidad cistométrica máxima* es el volumen hasta el que un paciente con sensación normal siente que la micción ya no puede diferirse más; suele ser algo mayor que la capacidad vesical funcional. En los pacientes con deterioro de la sensación vesical la capacidad cistométrica máxima no puede determinarse, y es simplemente el punto en el que el examinador termina el estudio. La *capacidad anestésica máxima* es el volumen de la vejiga después de su llenado bajo anestesia (general, espinal, epidural). No se mide de rutina.

Sensación. Para evaluar la sensación vesical se pregunta al paciente acerca de la sensación del grado de plenitud vesical. Requiere un individuo y un médico alertas y atentos. Se solicita al paciente que indique el primer deseo miccional, el deseo normal para orinar (definido como la sensación que conduce al paciente a orinar en el siguiente momento conveniente, pero la micción puede diferirse, si fuera necesario), un deseo miccional fuerte, la urgencia miccional y el dolor. Se registran los volúmenes en los que se producen estas sensaciones; sobre esta base es posible determinar si un paciente tiene una vejiga hipersensible (los volúmenes están reducidos) o hiposensible (volúmenes altos con una sensación mínima). Sin embargo, **hay gran superposición entre estos volúmenes vesicales, y se argumentó que la presencia o la ausencia de sensación puede ser más importante que los volúmenes en los que se producen las sensaciones o no** (Susset, 1991). **La sensación se afecta por la velocidad de la infusión, la temperatura de la solución infundida y el nivel de distracción del paciente; por lo tanto, termina por ser mejor determinar la sensación mediante un diario miccional** (Nitti, 1998). El dolor durante el llenado vesical no es normal y a menudo se asocia con cierta forma de cistitis.

Distensibilidad. **La distensibilidad vesical se define como el cambio en la presión vesical para un cambio dado en el volumen. Se calcula al dividir el cambio de volumen (ΔV) por el cambio en la presión del detrusor ($\Delta Pdet$) –distensibilidad = $\Delta V/\Delta Pdet$– y se expresa en mL/cm de H_2O.** Por lo general, se calcula entre dos puntos: la Pdet con la vejiga vacía (al inicio del llenado) y la capacidad cistométrica máxima o el inicio de una contracción del detrusor que conduce al primer episodio de incontinencia importante en los pacientes con escasa sensación de incontinencia importante (Stohrer y col., 1999). Es una medida de la elasticidad vesical y refleja la suma de dos fuerzas: una mecánica, proporcional a la cantidad de colágeno presente en la pared vesical, y una neuromuscular denominada *tono*.

La vejiga normal es muy distensible y puede sostener grandes volúmenes a baja presión. **La disminución de la distensibilidad vesical, definida como menos de**

20 mL/cm H_2O (Stohrer y col., 1999), **implica una vejiga poco distensible en la que la curva presión/volumen tiene gran pendiente y la elevación de la presión es rápida para los bajos aumentos de volumen. Puede ser secundaria a una inflamación/infección crónica y a la formación de cicatrices (tuberculosis, esquistosomiasis, irradiación, cirugía vesical, obstrucción prolongada del cuello vesical) o a un aumento del tono (enfermedad neurológica). Además, un catéter permanente crónico puede conducir a una combinación de cambios musculares (tono) y murales. Sin embargo, la distensibilidad medida también depende en grado variable de la velocidad de llenado** (Abrams y col., 1988) **y esto es en particular importante en la disfunción vesical neuropática. Webb y col.** (1989) **observaron una distensibilidad reducida en grado significativo en las vejigas neurogénicas mediante un cistometrograma convencional (velocidad de llenado intermedia) comparado con el monitoreo ambulatorio (llenado fisiológico).** La distensibilidad elevada puede ser secundaria a una distensión prolongada de la vejiga secundaria a una micción diferida crónica, trastornos que afectan las vías sensitivas, como diabetes y anemia perniciosa, y el período de shock espinal que suele durar 6 a 8 semanas después de la lesión de la médula espinal.

La diferenciación entre una pérdida de distensibilidad verdadera y una elevación en la presión vesical por una infusión demasiado rápida puede establecerse suspendiendo el llenado. Si la Pdet se mantiene elevada, la distensibilidad está reducida. Asimismo, una elevación en la presión vesical que parece similar a una pérdida de distensibilidad puede deberse en realidad a una contracción vesical involuntaria. Cuando se detiene el llenado, si la Pdet se aplana, se diagnostica pérdida de distensibilidad; si la Pdet sigue elevándose a pesar de suspender el llenado, hay una contracción vesical. **Por lo general, la elevación de la presión en el curso del cistometrograma en la vejiga normal será solo de 6 a 10 cm H_2O** (figs. 25-3 y 25-4).

En los pacientes con vejiga neurogénica la distensibilidad vesical se refleja en la presión vesical de reposo a la que se produce la pérdida urinaria, la presión del punto de pérdida del detrusor. Esto se analiza más adelante con mayor detalle.

Contracciones involuntarias y concepto de hiperactividad del detrusor. La estabilidad del detrusor refleja la integridad del control del SNC sobre la función vesical. **La vejiga inestable es aquélla de la que puede demostrarse que se contrae, ya sea de manera espontánea o con las maniobras de provocación durante la cistometría de llenado mientras el paciente intenta inhibir la micción. Cuando se presenta en un paciente con enfermedad neurológica (p. ej., lesión medular, accidente cerebrovascular, enfermedad desmielinizante), se denomina *hiperreflexia del detrusor*; en ausencia de enfermedad neurológica se llama *inestabilidad del detrusor*** (Abrams y col., 1988).

La inestabilidad vesical puede ser asintomática pero en los casos típicos produce los síntomas de polaquiuria, nocturia, urgencia miccional e incontinencia de urgencia. **Históricamente se necesitaba una elevación en la Pdet**

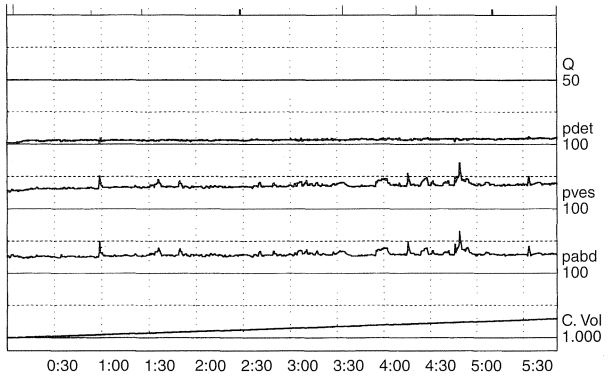


Fig. 25-3. Cistometrograma de llenado normal con varios canales. Al completar el llenado, la presión del detrusor (Pdet) es de 10 cm H_2O y no hay contracciones involuntarias. C Vol, volumen infundido; Pabd, presión abdominal; Pves, presión intravesical.

de como mínimo 15 cm H_2O para diagnosticar contracción inestable, pero en el presente cualquier elevación involuntaria de la presión que se asocie con urgencia miccional se califica como inestabilidad (Stephenson, 1994; Nitti, 1998). Los pacientes con urgencia miccional e incontinencia de urgencia en los que pueden demostrarse mediante cistometría contracciones vesicales inestables se indica que tienen *incontinencia de urgencia motora*. Si se presentan los mismos síntomas con una vejiga estable en la cistometría, se denomina *urgencia sensitiva* (Abrams, 1988). **Es probable que la urgencia sensitiva y la motora sean trastornos en el mismo espectro y que los pacientes con la primera sean más capaces de inhibir las contracciones inestables durante un estudio urodinámico** (Creighton y col., 1991). Sin embargo, durante las actividades de la vida cotidiana, cuando el sujeto no se concentra en su vejiga en el mismo grado, estas contracciones inestables se desenmascaran y se manifiestan con síntomas. **La ausencia de inestabilidad documentada en un cistometrograma**

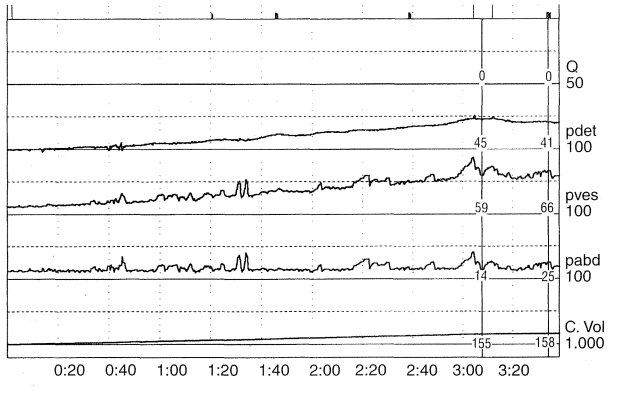


Fig. 25-4. El cistometrograma de llenado muestra baja distensibilidad vesical. Al completar el llenado (véase la línea de acontecimientos verticales sobre el trazado), la presión del detrusor (Pdet) es de 45 cm H_2O con una capacidad de 155 mL. Este paciente tenía disfunción de vejiga neurogénica después de la resección abdominoperineal para un cáncer rectal. C Vol, volumen infundido; Pabd, presión abdominal; Pves, presión intravesical.

no descarta su presencia. Hasta el 40% de las personas con incontinencia de urgencia motora no muestran inestabilidad del detrusor en un cistometrograma (McGuire, 1995).

Cuando se documentan contracciones vesicales inestables, se debe anotar la cantidad de contracciones, el volumen con el que se producen, la amplitud de la presión, si son espontáneas o desencadenadas por maniobras de provocación, y si el paciente es capaz de suprimirlas (fig. 25-5).

Hay cierta controversia en relación con la inestabilidad asintomática en el paciente no neurogénico. El monitoreo ambulatorio confirmó la presencia de contracciones vesicales inestables hasta en el 69% de los voluntarios normales, y los cambios de presión varían entre 3 y 23 cm H_2O, con una media de 9,8 (van Waalwijk van Doorn y col., 1996). Como éstas fueron mujeres asintomáticas se puso en duda la importancia de esta inestabilidad del detrusor y si se necesita un valor de corte de presión mínimo. Esta cuestión todavía no se resolvió.

El cistometrograma normal. El trazado típico del cistometrograma tiene cuatro fases: 1) la elevación inmediata hasta la presión vesical de reposo que aparece con el llenado inicial, 2) el brazo del tono, que refleja las propiedades viscoelásticas de la pared vesical, 3) cuando las estructuras de la pared vesical lograron un alargamiento máximo y un llenado adicional se produce una elevación de la presión (esto es, límite de la distensibilidad) y 4) la fase miccional –una contracción vesical voluntaria (fig. 25-6). A menudo se cita que la capacidad vesical normal está en el intervalo de 400 a 500 mL con el llenado, y la vejiga debe tener una presión baja constante que por lo general no alcanza más de 6 a 10 cm H_2O por encima del basal al final del llenado (presión de final de llenado). En condiciones normales las maniobras de provocación no deben generar una contracción vesical.

Pruebas farmacológicas

Prueba de hipersensibilidad al betanecol. La prueba de hipersensibilidad al betanecol fue descrita por primera vez por Lapides y col. (1962) para tratar de distinguir entre una etiología neurógena y otra miógena en un paciente con una vejiga acontráctil. Se basa en la observación de que después de que un órgano se priva de su inervación desarrolla hipersensibilidad a los neurotransmisores excitatorios normales para él. Se realiza después de que un cistometrograma de rutina determina una presión de final de llenado promedio. Se inyecta betanecol (0,035 mg/kg) por vía subcutánea y se repite la cistometría (Nitti, 1998). Una vejiga intacta en términos neurológicos debe tener un aumento de presión de menos de 15 cm H_2O por encima del valor control, mientras que una desnervada muestra una respuesta mayor que 15 cm H_2O. Una prueba positiva sugiere una interrupción en la inervación periférica aferente o eferente o espinal distal de la vejiga. Sin embargo, se demostró que la prueba es poco confiable. Blaivas y col. (1980) solo observaron una sensibilidad del 76% de una prueba positiva en el diagnóstico de vejiga neurogénica y una especificidad del 50%. Por lo tanto, la prueba positiva por sí sola no indica una vejiga neurogénica y una negativa no la descarta.

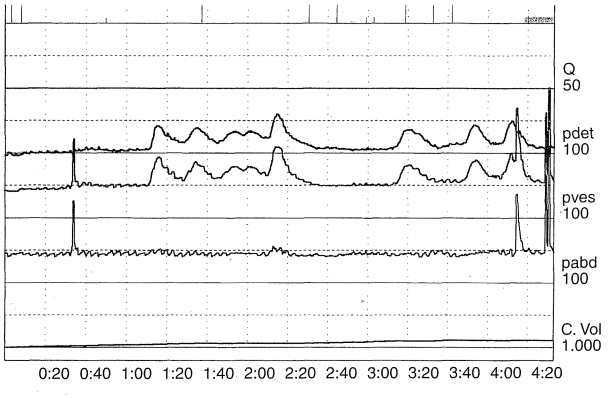


Fig. 25-5. El cistometrograma de llenado de varios canales muestra hiperactividad vesical con numerosas contracciones involuntarias del detrusor. El paciente tenía inestabilidad idiopática del detrusor. C Vol, volumen infundido; Pabd, presión abdominal; Pdet, presión del detrusor; Pves, presión intravesical.

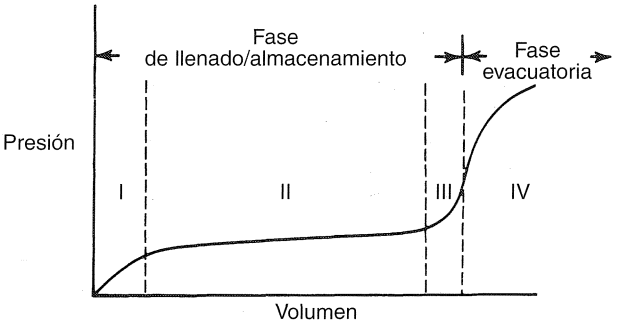


Fig. 25-6. En téminos esquemáticos el cistometrograma normal tiene cuatro fases: I) una elevación inicial de la presión para lograr la presión vesical de reposo; II) afinamiento tónico, que refleja las propiedades viscoelásticas de la pared vesical; III) las estructuras de la pared vesical que logran un alargamiento y una elevación de la presión máximos causados por el llenado adicional (esta fase no debe hallarse durante la cistometría) y IV) la fase evacuatoria, que representa la contractilidad vesical. (Tomado de Steers WD, Barret DM, Wein AJ. Voiding dysfunction: Diagnosis, classification and management. En: Gillewater JY, Grayhack JT, Howards SS, Ducket JW [eds.]: Adult and Pediatric Urology, 3a ed. St. Louis, Mosby –Year Book, 1996, fig. 26B-1.)

Prueba del agua helada. La prueba del agua helada fue descrita por primera vez por Bors y Blinn (1957) como forma de diferenciar las lesiones de motoneurona superior de las de motoneurona inferior. Se basa en el principio de que los receptores mucosos para temperatura pueden producir una contracción refleja espinal del detrusor, reflejo que en condiciones normales es inhibido por los centros supraespinales. Una lesión de la motoneurona superior interrumpe estas vías inhibidoras, lo que conduce a la manifestación del reflejo, mientras que una lesión de la motoneurona inferior no lo hace. Por lo tanto, en teoría debe producirse una prueba positiva en los pacientes con lesiones de la motoneurona superior, mientras que los que presentan lesiones de la motoneurona inferior y los sujetos normales deben tener una prueba negativa (Geirsson y col., 1999). El análisis original comprendía la inyección rápida en la vejiga con agua helada;

si era expulsada por la vejiga dentro del minuto, era positiva. Sin embargo, esta prueba era propensa a resultados falsos negativos porque es posible una contracción vesical involuntaria sin pérdida. Raz (1973) lo remedió al incluir la medición de la presión intravesical en el protocolo. La prueba es positiva en alrededor del 97% de los pacientes con lesiones suprasacras completas y en el 91% de los que presentan lesiones suprasacras incompletas; casi nunca es positiva en los individuos con lesiones de la motoneurona inferior. Alrededor del 75% de los pacientes con esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson o antecedentes de accidentes cerebrovasculares tiene una prueba de agua helada positiva.

Errores en la cistometría. Se deben reconocer algunas causas de artificios en la cistometría. Hay cuestiones técnicas, como artificios por medición de la presión (la presencia de burbujas de aire o acodamientos en la tubuladura, o la colocación incorrecta o la migración de los catéteres de presión) y los artificios de la velocidad de infusión (sobre todo en la vejiga neurogénica) y cuestiones relacionadas con el paciente, como falta de cooperación, incompetencia del tracto de salida y reflujo vesicoureteral. Cuando el llenado vesical es demasiado rápido, aun puede parecer que un detrusor normal tiene una baja distensibilidad; por lo tanto, su identificación debe confirmarse mediante el llenado repetido a una velocidad mucho más lenta. Cuando el cuello de la vejiga es incompetente, se puede perder orina alrededor del catéter de llenado y es posible que no se diagnostique una baja distensibilidad vesical porque la vejiga nunca se llena lo suficiente (p. ej., disrafismo espinal, deficiencia del esfínter intrínseco grave en una mujer de edad avanzada). En este escenario el cistometrograma debe repetirse mediante un catéter de Foley para el llenado vesical con el balón del catéter distendido llenado hacia abajo para ocluir el cuello vesical. En los pacientes con reflujo masivo, refluyen grandes volúmenes de la solución de llenado en los tractos superiores dilatados y se puede omitir un detrusor de baja capacidad y baja distensibilidad debido a este mecanismo de "escape". Es fácil identificar este problema durante un estudio videourodinámico (véase más adelante).

Tracto de salida vesical

Presiones en los puntos de pérdida

Presión en el punto de pérdida del detrusor. La presión en el punto de pérdida del detrusor es un concepto introducido primero por McGuire y col. (1981) en la evaluación de los pacientes con baja distensibilidad vesical secundaria a mielodisplasia, pero puede aplicarse a cualquier trastorno neurogénico. Se define como la **presión vesical más baja (en ausencia de una contracción del detrusor) a la que se produce pérdida a través de la uretra. Como tal, es un reflejo de la resistencia de la uretra a la vejiga y una medida de las presiones de almacenamiento en la vejiga (o sea, distensibilidad). Un concepto importante en urodinámica es que la resistencia en el tracto de salida vesical es el determinante principal de la presión del detrusor** (McGuire y col., 1996b). Cuando la resistencia en el tracto de salida es elevada, será necesaria una presión vesical más alta para superar esta resistencia y producir la pérdida. Esta presión elevada puede transmitirse a los tractos superiores, lo que produce reflujo e hidronefrosis. **El grupo de McGuire observó que en los pacientes mielodisplásicos (que tienen una resistencia elevada del tracto de salida por esfínteres externos fijos), los que presentan una presión en el punto de pérdida del detrusor mayor que 40 cm H_2O corrían un riesgo significativamente mayor de sufrir deterioro de las vías urinarias superiores (hidronefrosis, reflujo) que los que tenían una presión en el punto de pérdida del detrusor de menos de 40 cm H_2O** (McGuire y col., 1981). El manejo dirigido a puentear o reducir la resistencia del tracto de salida (cateterismo intermitente, dilatación uretral, esfinterotomía, vesicostomía) y relajar la vejiga (consumo de anticolinérgicos) fue satisfactorio para prevenir y revertir los efectos indeseables de la resistencia uretral elevada sobre la distensibilidad vesical y, por último, las vías urinarias superiores (Wang y col., 1989; Bloom y col., 1990; Flood y col., 1994).

Cuestiones técnicas. La prueba se realiza durante la cistometría. Cuando se observa una pérdida de orina (esto puede facilitarse mediante el uso de azul de metileno o índigo carmín en la solución de infusión), la Pdet en ese instante se registra como la presión en el punto de pérdida del detrusor (fig. 25-7). Como alternativa, se puede utilizar la Pves, pero debe sustraerse de la Pves basal (para tener en cuenta la presión causda por el peso del contenido intraabdominal sobre la vejiga). No se estandarizó **el tamaño del catéter** para la prueba, pero al parecer **puede afectar el resultado**. Decter y Harpster (1992) observaron que la presión en el punto de pérdida del detrusor aumentaba cuando el tamaño del catéter se incrementaba del nº 5 al 10 Fr, y el efecto era más pronunciado en los niños pequeños (que tienen uretras de calibre menor). Debido al presunto efecto obstructivo del catéter, Combs y Horowitz (1996) sugirieron que, cuando se realiza una presión en el punto de pérdida del detrusor, deben tomarse dos mediciones de presión: se registra la presión en el punto de pérdida del detrusor estándar una vez que comienza la pérdida, y luego se debe

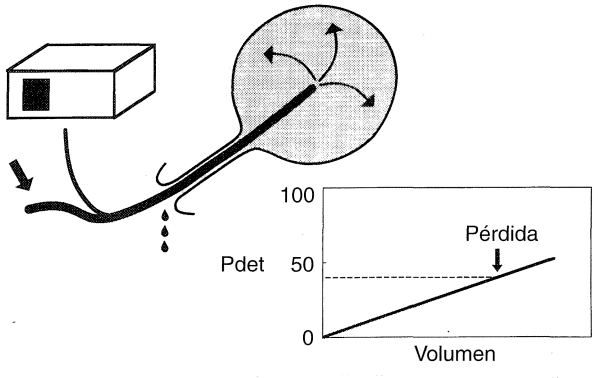


Fig. 25-7. Diagrama del estudio de la presión de punto de pérdida del detrusor. Se observa el meato uretral para la pérdida de orina, y la presión en la que se produce la pérdida es la del punto de pérdida del detrusor. Pdet, presión del detrusor.

retirar el catéter y volverlo a insertar una vez que la pérdida cesa y se registra de nuevo la Pdet. Estos autores observaron que cuando la presión en el punto de pérdida del detrusor (Pdet cuando se registra por primera vez la pérdida con el catéter colocado) y la Pdet con la reinserción del catéter (después de que cesó la pérdida con el catéter afuera) eran mayores que 40 cm H_2O, había un riesgo significativamente mayor de deterioro de las vías urinarias superiores (hidronefrosis y reflujo). Cuando ambas presiones fueron inferiores a 40 cm H_2O o cuando la presión en el punto de pérdida del detrusor fue mayor que 40 cm H_2O pero la Pdet con la reinserción del catéter fue de menos de 40 cm H_2O, el riesgo fue mucho menor (Combs y Horowitz, 1996).

Presión del punto de pérdida de Valsalva. El grupo de McGuire reconoció que la presión abdominal y la del detrusor no eran fuerzas expulsivas idénticas en relación con la uretra (McGuire y col., 1993). **La presión del detrusor tiende a abrir el esfínter uretral, mientras que la abdominal no abrirá un esfínter uretral si la uretra está situada con normalidad y cerrada. Si la pérdida es consecuencia de un aumento de la presión intraabdominal, entonces la uretra debe ser anormal**. Esto condujo al desarrollo de la presión del punto de pérdida de Valsalva o abdominal, que produce pérdida de orina en ausencia de una contracción vesical (McGuire y col., 1993).

La prueba se realiza durante la cistometría (es preferible hacerla con el paciente de pie) una vez que se llenó la vejiga hasta 150 a 200 mL. Cuando el sujeto tiene una inestabilidad importante del detrusor durante la cistometría, se llena la vejiga hasta el 50% de la capacidad cistométrica. Se instruye luego al paciente para que realice una maniobra de Valsalva lenta hasta que se produzca la pérdida urinaria (fig. 25-8). Si no se observa pérdida de orina, se solicita al paciente que tosa hasta que se registre la incontinencia. Cuando no hay pérdida con la maniobra de Valsalva o la tos en un volumen de 150 a 200 mL, la prueba se repite con un volumen de llenado de 300 mL y luego de nuevo hasta llegar a la capacidad vesical completa. La presión del punto de pérdida de Valsalva tiende a ser más alta con la tos que con la maniobra de Valsalva, quizá debido a la contracción refleja del piso pelviano (Bump y col., 1995). Cuando no hay ninguna pérdida con altas presiones (> 150 cm H_2O), es poco probable que la uretra sea la causa de la incontinencia del paciente, y es más factible que el problema se halle en la vejiga. Sin embargo, lo contrario no se cumple (o sea, una presión del punto de pérdida de Valsalva baja no descarta un componente importante de la incontinencia relacionado con el detrusor) (McGuire y col., 1996b). La presión mínima a la que se produce la incontinencia es la del punto de pérdida de Valsalva.

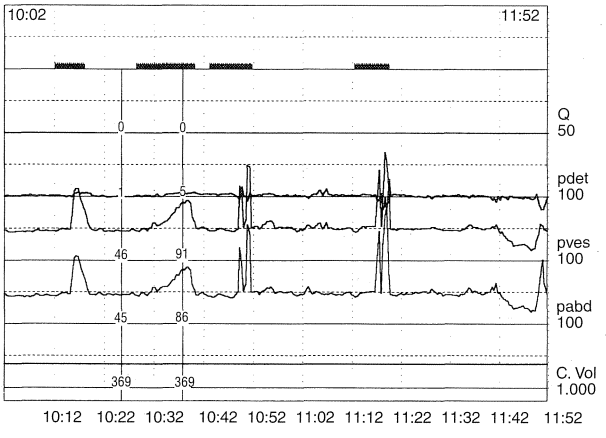


Fig. 25-8. El cistometrograma multicanal muestra la ejecución de la prueba del punto de pérdida de Valsalva. En este caso el estudio se realiza en capacidad (369 mL). La presión vesical basal es de 46 cm H_2O. Con una maniobra de Valsalva hasta 91 cm H_2O, se produjo una pérdida. El punto de pérdida de Valsalva es de 45 cm H_2O (91 a 46). C. Vol, volumen infundido; Pabd, presión abdominal; Pdet, presión del detrusor; Pves, presión intravesical.

Correlación clínica. la presión del punto de pérdida de Valsalva es útil cuando la causa de la incontinencia no está clara: relacionada con el detrusor o con el esfuerzo. Se observó que es reproducible y que se correlaciona bien tanto con el grado sintomático/gravedad de la incontinencia como con el uso de apósitos y la cuantificación de la incontinencia (McGuire y col., 1993; Nitti y Combs, 1996; Bump y col., 1997; Cummings y col., 1997). Sin embargo, no se establecieron valores normales. **McGuire y col. observaron primero que el 81% de las mujeres con una presión del punto de pérdida de Valsalva de menos de 60 tenía una incontinencia urinaria de esfuerzo establecida por el interrogatorio y el 75%, un cuadro de incontinencia urinaria de esfuerzo tipo III en la videourodinámica, mientras que las pacientes con una presión del punto de pérdida de Valsalva mayor que 90 cm H_2O presentaron un aspecto en la videourodinámica de incontinencia urinaria de esfuerzo tipos I o II (o sea, hipermovilidad uretral)** (McGuire y col., 1993). **A partir de esto, por lo general se considera que una presión del punto de pérdida de Valsalva de menos de 60 cm H_2O prueba la presencia de una deficiencia del esfínter intrínseco importante, mientras que una de 60 a 90 cm H_2O es ambigua, lo que sugiere hipermovilidad uretral y cierto componente de deficiencia del esfínter intrínseco. Una presión mayor que 90 cm H_2O sugiere hipermovilidad uretral con deficiencia mínima del esfínter intrínseco.** Varios autores observaron una mala correlación entre la presión del punto de pérdida de Valsalva y la presión de cierre uretral máxima (McGuire y col., 1993; Swift y Ostergard, 1995; Haab y col., 1996), esto no sorprende porque la presión de cierre uretral máxima es un reflejo de la resistencia uretral a la presión del detrusor y, como tal, está más relacionada con la presión en el punto de pérdida del detrusor que con la presión del punto de pérdida de Valsalva (McGuire y col., 1981; Schafer, 1985).

Controversias/inconvenientes

Presión. No se estandarizó la presión real que se debe registrar como presión del punto de pérdida de Valsalva. Debe ser la causada por la fuerza abdominal que produce la pérdida; por lo tanto, se puede utilizar la Pabd o la Pves (cuando la Pdet es baja). La ICS sugirió que es posible utilizar la Pabd medida por vía rectal o vaginal

sin un catéter intravesical (Stohrer y col., 1999). Sin embargo, sin un catéter intravesical, no es posible asegurar de forma absoluta que el detrusor se halle estable durante la maniobra de Valsalva. En el presente tampoco está claro si se debe utilizar como la presión del punto de pérdida de Valsalva el valor de presión absoluta (Appell, 1997) o el de la presión sustraída (de la presión basal) (Bump y col., 1997). Nosotros consideramos que debe sustraerse la presión intravesical de reposo de la presión a la que se produce la pérdida. Sin embargo, cualquiera que sea el método que se va a utilizar debe especificarse cuando se comunican los resultados.

Volumen. No se estandarizó la presión del punto de pérdida de Valsalva en relación con el volumen vesical. La descripción original comprendía el llenado de la vejiga hasta los 150 mL, pero ésta fue una elección arbitraria (McGuire y col., 1993). Algunos autores recomedaron llenar hasta 250 mL o hasta el 50% de la capacidad funcional según lo determine el diario miccional (Haab y col., 1996; Nitti y Combs, 1996), mientras que otros sugerieron utilizar volúmenes cercanos a la capacidad (Bump y col., 1995). Faerber y Vashi (1998) observaron que la presión del punto de pérdida de Valsalva disminuía con los volúmenes vesicales crecientes y sugirieron que con un volumen vesical de 250 a 300 mL la presión del punto de pérdida de Valsalva se correlacionaba mejor con el aspecto radioscópico del tracto de salida vesical. Por el contrario, Petrou y Kollmorgen (1998) no observaron ningún efecto importante de distintos volúmenes hasta la capacidad cistométrica total sobre la presión del punto de pérdida de Valsalva. **El objetivo al realizar la presión del punto de pérdida de Valsalva es tener un volumen vesical que sea suficiente para proporcionar un bolo urinario sobre el que pueda actuar la presión abdominal, pero que no sea tan grande como para inducir un componente del detrusor (p. ej., en el límite de la distensibilidad)** (McGuire y col., 1996). Si la presión del detrusor está elevada debido a una distensibilidad escasa, se puede abrir el cuello vesical y la uretra proximal, lo que da la impresión de una deficiencia del esfínter intrínseco, cuando en realidad es el detrusor el que causa la pérdida, y lo que se mide es la presión en el punto de pérdida del detrusor más que la del punto de pérdida de Valsalva (McGuire y col., 1996b).

Tamaño del catéter. Hay pruebas de que la presión del punto de pérdida de Valsalva se afecta por el tamaño del catéter. Bump y col. observaron que la presión del punto de pérdida de Valsalva era significativamente mayor con un catéter uretral Nº 8-Fr que con uno Nº 3 Fr, aunque hubo una alta reproductibilidad intracatéter (Bump y col., 1995). La hipótesis es que el catéter más grande es obstructivo. Decter y Harpster observaron un efecto similar cuando realizaron la presión en el punto de pérdida del detrusor (Decter y Harpster, 1992). Si un paciente con antecedentes de incontinencia urinaria de esfuerzo no tiene una pérdida mientras realiza una presión del punto de pérdida de Valsalva con un catéter uretral in situ, se sugirió retirar el catéter y medir la presión de punto de pérdida abdominal mediante la Pabd (Chaikin y col., 1999). Sin embargo, no se registrará la presión del detrusor y, por lo tanto, no se puede confirmar la ausencia de elevación en la presión del detrusor.

Prolapso. El prolapso de la pared vaginal anterior (o sea, cistocele) puede elevar de manera artificial la presión del punto de pérdida de Valsalva (McGuire y col., 1996b). Se considera que la vejiga prolapsada absorbe el aumento de la presión abdominal y, por lo tanto, disminuye la fuerza transmitida hasta el cuello vesical y la uretra proximal. Como alternativa, el prolapso puede producir un acodamiento de la uretra con el esfuerzo que produce obstrucción (Gardy y col., 1991; Ghoniem y col., 1994). En cualquier caso, la incontinencia puede estar enmascarada o producirse con una presión artificialmente elevada. Si se reparara el cistocele sin tratar la uretra, la incontinencia puede enmascararse. Por lo tanto, se sugirió realizar la presión del punto de pérdida de Valsalva con una reducción del prolapso o sin ella (Ghonien y col., 1994).

Otros artificios potenciales factibles se relacionan con la ansiedad y la colaboración de los pacientes. Un sujeto muy ansioso y tenso puede contraer en forma involuntaria el piso pelviano y ello puede elevar de manera artificial la presión del punto de pérdida de Valsalva. El esfínter externo se contrae activamente, lo que impide la pérdida o eleva la presión necesaria para producirla. Por el contrario, cuando el paciente no puede generar una presión abdominal importante (es incapaz de pujar o toser), no es posible realizar la prueba. La prueba debe reproducir los síntomas habituales del paciente. Por lo tanto, es fundamental una preparación correcta del paciente y su colaboración.

Perfilometría de la presión uretral

La perfilometría de la presión uretral es el registro de la presión intraluminal a lo largo de la longitud de la uretra. Las mediciones de la presión uretral las describió por primera vez Bonney en 1923, pero la práctica actual se basa en la técnica de Brown y Wickham (1969). Se retira con lentitud de la uretra un catéter uretral con agujeros laterales perforados en sentido radial mientras se perfunde con líquido. La presión uretral que se registra corresponde a la presión necesaria para elevar la pared uretral y separarla de los agujeros laterales del catéter y se presume que refleja la tensión radial en la superficie uretral (Steele y col., 1998). Lo ideal es medir la presión vesical en forma simultánea para descartar los efectos de una contracción vesical asociada. El estudio puede realizarse en reposo (perfilometría de la presión uretral estática), durante los períodos de esfuerzo (perfilometría de la presión uretral de esfuerzo) y en la micción (perfilometría de la presión uretral miccional).

La perfilometría de la **presión uretral estática** mide las presiones uretrales en reposo y, por lo tanto, por definición, no es una prueba funcional. La ICS definió los parámetros para referirse a los perfiles medidos en la fase de almacenamiento (Abrams y col., 1988). Muchos investigadores intentaron correlacionar una baja presión de cierre uretral máxima con la presencia de incontinencia de esfuerzo y en particular con deficiencia del esfínter intrínseco (presión de cierre uretral máxima > 20 cm H_2O).

Sin embargo, **la presión de cierre uretral máxima carece de sensibilidad y especificidad en su capacidad para clasificar la incontinencia** (McGuire, 1995); **hay muchas mujeres continentes con una presión de cierre uretral máxima baja y viceversa**.

La **perfilometría de la presión uretral de esfuerzo** se realiza durante los períodos de esfuerzo intermitente (tos o maniobra de Valsalva). De manera simultánea debe monitorearse la presión intravesical. En condiciones normales la porción proximal de la uretra femenina es intraabdominal y las presiones de la tos se transmiten tanto a la uretra vesical como a la proximal, con una presión uretral que excede la presión intravesical y se mantiene la continencia (Steele y col., 1998). En presencia de hipermovilidad de la unión uretrovesical, el descenso de la uretra lleva hacia afuera la zona de presión intraabdominal y, por lo tanto, no se produce transmisión de la presión, lo que conduce a un aumento de la presión intravesical sin un incremento simultáneo en la presión uretral (Einhorning, 1961). Ésta es una presunta etiología para la incontinencia anatómica de esfuerzo. El cociente de transmisión de la presión es el incremento en la presión uretral con el esfuerzo como porcentaje del aumento registrado en forma simultánea en la presión intravesical; en condiciones normales es mayor que 100 (Steele y col., 1998). Aunque se observó que las mujeres que tienen incontinencia de esfuerzo verdadera e hipermovilidad uretral en general tienen un cociente de transmisión de la presión más bajo que las mujeres con continencia de esfuerzo (Bump y col., 1988), hay cierta superposición; y por lo tanto se cuestionó el valor de la perfilometría de la presión uretral de esfuerzo en la evaluación preoperatoria de la incontinencia de esfuerzo (Richardson, 1986; Meyer y col., 1994). Además, la prueba es difícil de realizar en términos técnicos y es frecuente el artificio del movimiento del catéter durante la tensión aplicada.

La perfilometría de la presión uretral puede utilizarse para evaluar la presencia de obstrucción. La **perfilometría de la presión uretral miccional** se realiza de la misma forma que la estándar, solo que el paciente orina mientras se retira el catéter. Durante la micción la presión vesical y la uretral son iguales (isobárica). Si hay obstrucción en la uretra, la presión intrauretral distal a ella es baja, mientras que las presiones en la uretra proximal a la obstrución y en la vejiga son altas. Por lo tanto, cuando se observa una caída importante de la presión al retirar el catéter, se corresponde con el sitio de la obstrucción. De hecho, la presión de apertura uretral mínima en el estudio de presión-flujo es equivalente a la diferencia de presión a través del sitio de la obstrucción según lo determine la perfilometría de la presión uretral miccional (Schafer, 1983).

La perfilometría de la presión uretral miccional se utilizó para diagnosticar obstrucción del tracto de salida vesical y parece correlacionarse bien con los estudios de presión-flujo (Desmond y Ramayya, 1998; DuBeau y col., 1995) y predecir resultados subjetivos satisfactorios del tratamiento para la prostatectomía (Lecamwasam y col., 1994). Aunque entre sus ventajas se comunicó que puede realizarse en pacientes no ambulatorios y permite localizar el sitio de la obstrucción (Sullivan y col., 1996), es difícil realizarla, padece de artificios de distorsión y, a pesar del uso de radioscopia y marcadores radioopacos sobre el catéter, la localización del transductor de presión es inexacta.

Evaluación de la función miccional

La evaluación urodinámica de la función evacuatoria busca determinar la capacidad de la vejiga para vaciarse y las presiones necesarias para hacerlo. El acto de la micción es una interacción entre la presión del detrusor, la permeabilidad uretral y la relajación del esfínter; y hay distintas pruebas urodinámicas para evaluarlo, como uroflujometría, estudios de presión-flujo, análisis de presión de cierre uretral máxima, exámenes videourodinámicos y electromiografía.

Uroflujometría

La uroflujometría es la determinación no invasiva de las características del flujo urinario. **Es un reflejo del resultado final del acto miccional y, por lo tanto, está influido por las variables mencionadas: presión del detrusor, permeabilidad uretral y relajación del esfínter.** Dado que las tres variables influyen en el flujo urinario, la uroflujometría no puede utilizarse para establecer un diagnóstico, sino más bien, cuando se combina con una medición de la orina residual, proporciona una herramienta de screening rápida y económica para la eficacia del acto miccional. Los pacientes con una uroflujometría anormal requieren una evaluación más detallada para dilucidar mejor la causa de su problema miccional.

Equipamiento y otras variables

Hay tres métodos utilizados en general para medir la velocidad del flujo. El método gravimétrico opera midiendo el peso del líquido recogido o la presión hidrostática en la base del cilindro colector. La señal de salida es proporcional al peso del líquido recogido. Con el método del disco rotatorio, el flujo de orina se dirige hacia un disco rotatorio, lo que aumenta la inercia del disco. Se mide la potencia necesaria para mantener el disco rotando a una velocidad constante y es proporcional a la velocidad de flujo del líquido. El método de la tirita electrónica utiliza una tirita de capacitancia montada sobre la cámara colectora que cambia su capacitancia a medida que se acumula orina en el cilindro. La señal de salida es entonces proporcional al volumen de orina acumulado.

El paciente que se presenta para un estudio de flujo urinario debe estar bien hidratado con una vejiga razonablemente llena. Una vejiga francamente distendida puede producir una descompensación transitoria del detrusor, lo que conduce a una velocidad de flujo menor que la normal. El estudio debe realizarse en privacidad relativa y el paciente debe ser alentado para que orine de la forma más normal posible. Es importante obtener un flujo que sea representativo del habitual del paciente, y se debe interrogar al paciente sobre ello. Si hay alguna duda, la prueba debe repetirse. Se debe registrar el volumen

evacuado, la posición del paciente, el método de llenado vesical (diuresis o catéter; transuretral o suprapúbico) y el tipo de líquido.

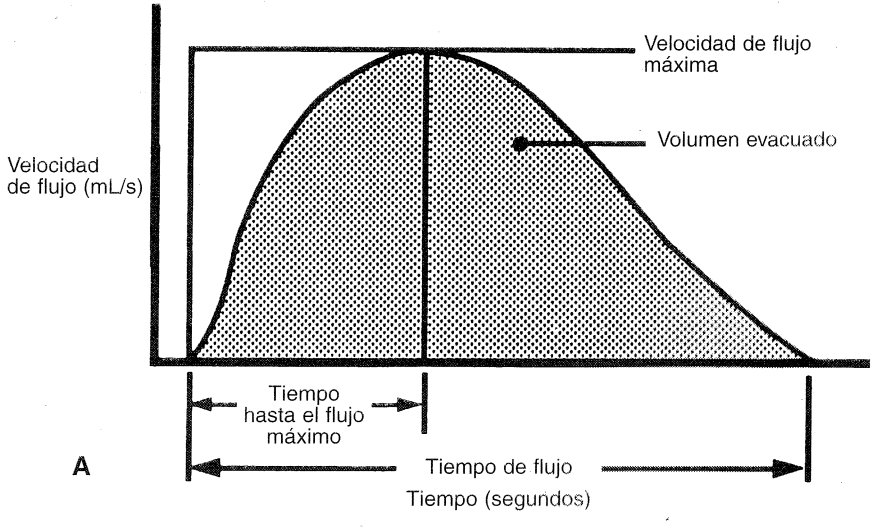
Interpretación de los datos de la uroflujometría

La ICS recomendó las siguientes definiciones para la evaluación de la uroflujometría (Abrams y col., 1988). Se grafica la curva de flujo urinario normal con la velocidad del flujo sobre el eje de las *y* (mL/s) y el tiempo sobre el de las *x* (s). El volumen evacuado es el volumen total de orina expulsado a través de la uretra. La velocidad de flujo máximo (Qmáx) es la velocidad máxima de flujo (el pico de la curva de flujo) y el tiempo hasta el flujo máximo es el que transcurre desde el inicio del flujo hasta el flujo máximo. En los pacientes con un flujo urinario continuo, el tiempo del flujo es aquél sobre el que se produce realmente el flujo, y la velocidad promedio de flujo (Qave) se determina al dividir el volumen evacuado por el tiempo de flujo. Esto solo es significativo si el flujo es continuo y no tiene goteo terminal. En los pacientes con patrones de flujo intermitente, el tiempo se mide al descartar los intervalos entre los episodios de flujo.

El patrón de flujo, o sea, la forma del trazado de flujo, a veces puede utilizarse para hacer un diagnóstico presuntivo, aunque no puede emplearse para establecer un diagnóstico definitivo. El patrón de flujo normal es una curva suave y continua con forma de campana con una velocidad de flujo que crece con rapidez (fig. 25-9). Un patrón de flujo intermitente es el que tiene uno o varios episodios de flujo que crece o decrece (o que cesa por completo) y suele ser secundario a esfuerzo abdominal o espasmos del esfínter externo (p. ej., disinergia detrusor-esfínter). El patrón típico de flujo obstruido tiene una curva con forma de meseta y un tiempo de flujo prolongado, una velocidad de flujo baja sostenida y un mayor tiempo hasta Qmáx. Esto no es diagnóstico de obstrucción del tracto de salida vesical, porque la hipocontractilidad del detrusor puede dar un trazado similar.

La velocidad de flujo pico por lo general es la variable más confiable para detectar una evacuación normal. Está influida por varios factores:

1. *Edad y sexo.* **En los hombres, la Qmáx disminuye con la edad, mientras que en las mujeres no está influida por la edad** (Jorgensen y Jensen, 1996). Las mujeres normales tienen velocidades de flujo más altas para un volumen evacuado dado que los hombres de edad similar. Es probable que se relacione con la resistencia menor del tracto de salida. Los valores normales para la Qmáx se dan en el cuadro 25-1 (Abrams y Torrens, 1979).
2. *Azar.* **Se documentó que el 40% de los hombres tiene una diferencia en la Qmáx de cómo mínimo 2 mL/s entre las micciones** (Feneley y col., 1996) **y el 20% de los hombres puede tener una diferencia de cómo mínimo 4 mL/s** (Barry y col., 1995). Por lo tanto, algunos autores recomendaron registrar numerosas velocidades de flujo para aumentar la probabilidad de que se logre un flujo representativo.
3. *Volumen evacuado.* **Es probable que el volumen evacuado tenga el máximo efecto sobre la velocidad de flujo pico, y en general se acepta que los volúmenes evacuados de menos de 150 mL generan**



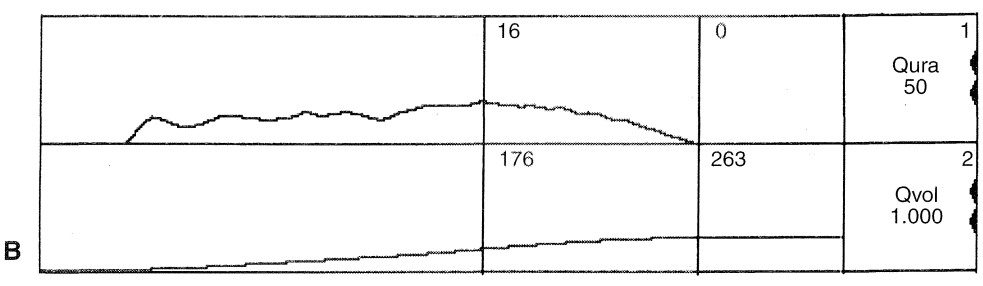


Fig. 25-9. A Diagrama de una curva de flujo normal. Se observan variables medidas a menudo. **B.** Estudio de flujo urinario en un hombre de 60 años. La velocidad de flujo pico es de 16 mL/s. El volumen total evacuado es de 263 mL. Qura, velocidad de flujo urinario; Qvol, volumen evacuado.

Cuadro 25-1. *Valores normales de la uroflujometría*

Sexo	*Edad (años)*	*Velocidad del flujo (mL/s)*
Hombres	< 40	> 22
	40-60	> 18
	> 60	> 13
Mujeres	< 50	> 25
	> 50	> 18

patrones de flujo y parámetros imprecisos (Siroky y col., 1979; Marshall y col., 1983). En consecuencia, los Proceedings of the 3rd International Consultation on Benign Prostatic Hypertrophy (1995) recomiendan obtener como mínimo dos mediciones de flujo urinario que contengan al menos 150 mL cada una cuando se realiza la uroflujometría. Sin embargo, en el estudio reciente ICS-"BPH" se observó que las micciones de menos de 150 mL pueden proporcionar información útil (sobre todo en los pacientes con obstrucción verdadera) y, en consecuencia, no deben descartarse (Reynard y col., 1998).

El volumen intravesical inicial es el factor predominante que afecta la Qmáx (Siroky, 1990); debido a esta dependencia de la velocidad de flujo del volumen vesical, se crearon varios nomogramas para neutralizar este efecto, para dejar así la resistencia al flujo de salida y la contractilidad del detrusor como factores determinantes principales de la velocidad de flujo (figs. 25-10 y 25-11). El nomograma de Siroky (Siroky y col., 1979) muestra la distribución de las velocidades de flujo máxima y promedio con diferentes volúmenes vesicales sobre la base de mediciones en hombres asintomáticos. El nomograma de Liverpool (Haylen y col., 1989) se creó a partir de las micciones de más de 500 personas (hombres y mujeres) con diferentes volúmenes evacuados y convierte la velocidad de flujo y el volumen evacuado respectivo en un rango de percentiles que puede utilizarse luego para comparar las velocidades de flujo en diferentes poblaciones de hombres y mujeres.

Flujo urinario y obstrucción del tracto de salida vesical. En varios estudios se evaluó la capacidad de la uroflujometría o de la uroflujometría corregida (o sea, el uso de nomogramas) para predecir la obstrucción del flujo de salida. En general, la conclusión fue que **la uroflujometría aislada es insuficiente para diagnosticar la obstrucción del tracto de salida vesical porque no puede distinguir la obstrucción verdadera de la contractilidad escasa del detrusor** (Chancellor y col., 1991; Nielsen y col., 1994). El grupo de Schafer comunicó que solo el 75% de los pacientes con una obstrucción según el nomograma de Siroky tenían una obstrucción del tracto de salida vesical confirmada por relación de resistencia uretral pasiva, una relación computarizada presión-flujo, que se analiza más adelante (Schafer y col., 1988). Asimismo, el grupo de Haylen observó que el nomograma de Liverpool no tenía la sensibilidad ni la especificidad suficientes como para descartar la obstrucción del tracto de salida vesical en los hombres y recomendó estudios completos de presión-flujo para diagnosticarla (Haylen y col., 1990). En el estudio ICS-"BPH", que utilizó el método de Schafer para diagnosticar una obstrucción (que se analiza más adelante), se observó que la uroflujometría aislada no puede diagnosticar de manera confiable la obstrucción del tracto de salida vesical, pero tiene cierto poder diagnóstico cuando se combina con los síntomas (Reynard y col., 1998). Se calculó la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de los niveles umbrales de Qmáx de menos de 10 mL/s y menos de 15 mL/s, y pueden ser útiles para predecir la obstrucción del tracto de salida vesical (cuadro 25-2).

Se comunicó que la velocidad de flujo máximo (Qmáx) predice el resultado quirúrgico en los pacientes

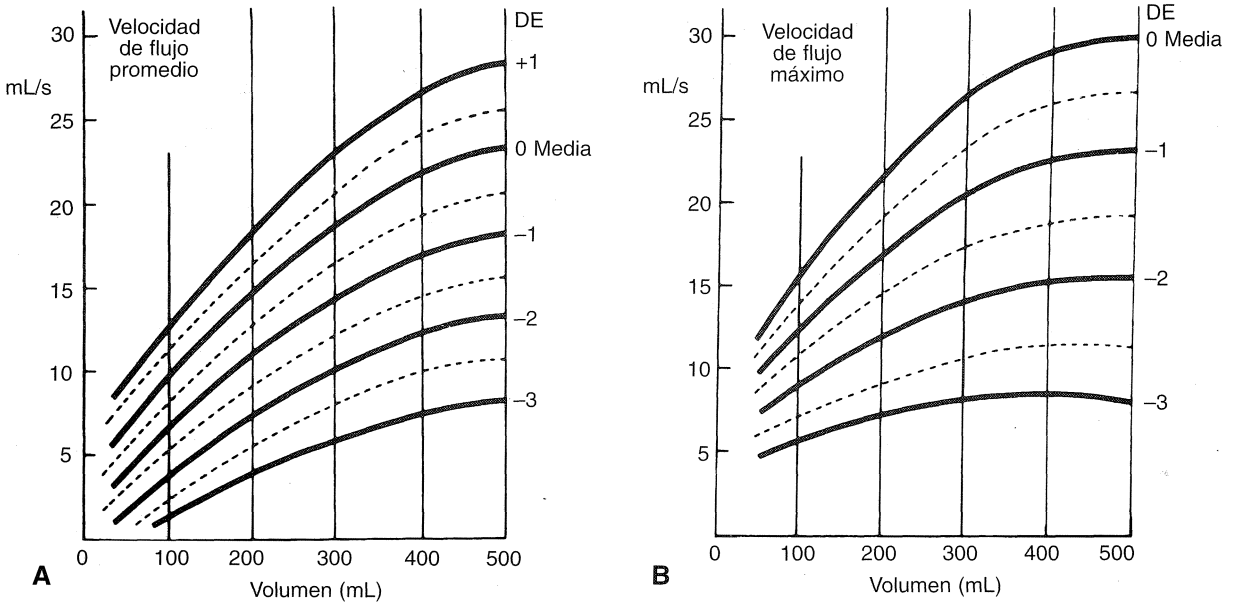


Fig. 25-10. A y **B.** El nomograma de Siroky facilita la comparación de las velocidades de flujo cualquiera sea el volumen evacuado. (**A** y **B**, Tomado de Siroky BM, Olsson CA, Krane RJ: The flow rate nomogram: I. Development. J Urol 1979;122:665.)

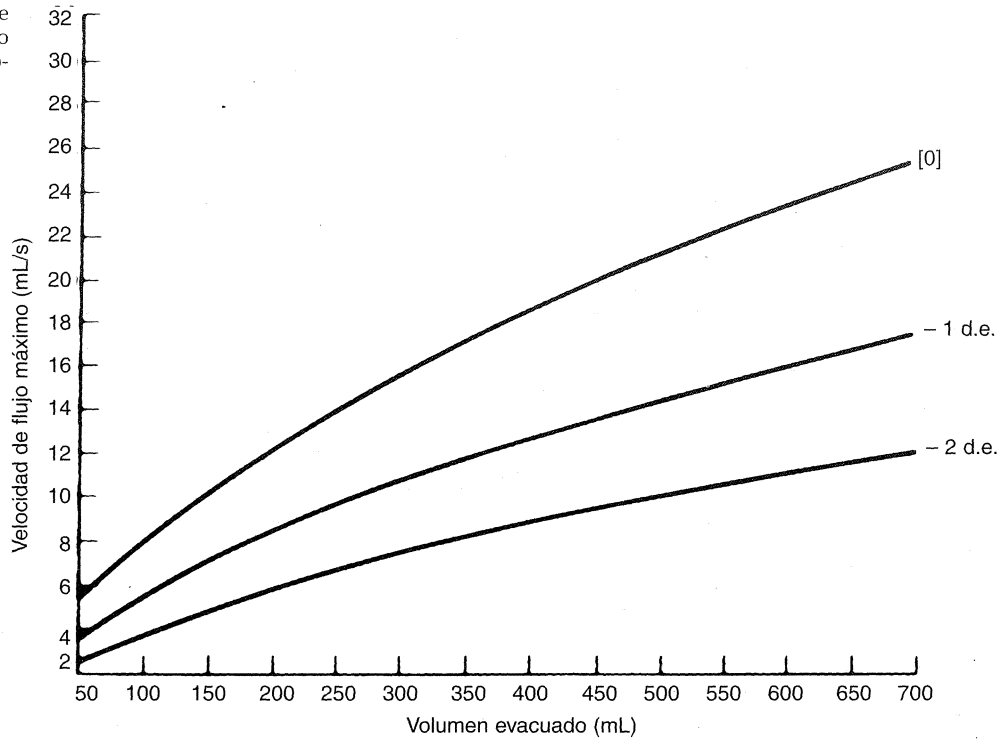


Fig. 25-11. Nomograma de Bristol utilizado a menudo para efectuar comparaciones de velocidad de flujo.

que se someten a prostatectomía para hiperplasia prostática benigna. Jensen y col. (1988a) observaron que los pacientes con una Qmáx de menos de 15 mL/s tenían un mejor resultado subjetivo que los que presentaban una Qmáx mayor que 15 mL/s. Estos autores observaron que en los pacientes que tenían una Qmáx alta (> 15 mL/s), había una incidencia menor de obstrucción del tracto de salida vesical preoperatoria (determinada por el análisis de presión-flujo) y una mayor incidencia de inestabilidad persistente del detrusor en el período posoperatorio. McLoughlin y col. (1990) observaron que la Qmáx de menos de 12 mL/s era un buen indicador de obstrucción, y solo sometía al 3% de los pacientes a una prostatectomía innecesaria. Estos autores continuaron para sugerir que los estudios de presión-flujo de rutina no están indicados para identificar a los hombres con hiperplasia prostática benigna que necesitan una prostatectomía, sino, más bien, debe evaluarse la velocidad de flujo y realizarse otras pruebas urodinámicas en los sujetos con una Qmáx de más de 12 mL/s. El grupo de Hung (1995) hizo recomendaciones similares, aunque sugiró un valor de Qmáx umbral de menos de 15 mL/s. Una de las razones para no excluir a los pacientes sintomáticos con velocidades de flujo más altas (de más de 15 mL/s) del manejo quirúrgico es que hay una obstrucción alta al flujo. El grupo de Gerstenberg (1982) observó que alrededor del 7% de los pacientes sintomáticos con síntomas de las vías urinarias inferiores tiene una **obstrucción alta al flujo**, definida como una Qmáx de más de 15 mL/s con una presión asociada en el detrusor de más de 100 cm de H_2O. Los pacientes con una obstrucción alta al flujo se benefician con la prostatectomía, por lo tanto, no deben ser excluirse solo sobre la base de la uroflujometría (Hung y col., 1995). Se trata de otra razón por la que la uroflujometría aislada no puede descartar la presencia de una obstrucción del tracto de salida vesical.

Cuadro 25-2. *Sensibilidades, especificidades, valores predictivos positivos y 1 – valores predictivos negativos de Qmáx para la obstrucción del tracto de salida vesical*

	Qmáx umbral (mL/s)	
	< 10	*< 15*
Sensibilidad	47%	82%
Especificidad	70%	38%
Valor predictivo positivo	70%	67%
1 – Valor predictivo negativo	54%	42%

Tomado de Reynard JM, Yang Q, Donovan JL y col.:: The ICS-BPH Study: Urofluowmetry, lower urinary tract symptoms and bladeer oulet obstruction. Br J Urol 1998:82:619-623.

Inconvenientes de la uroflujometría

Al realizar la uroflujometría es importante que el paciente comprenda por completo qué mediciones se registrarán y cómo se harán. Los flujómetros de disco son susceptibles a la direccionalidad del flujo, por lo que según el lugar en el que el chorro golpea el disco, son posibles diferentes velocidades de flujo (artificio por movimiento) (Grino y col., 1993). También, es necesario ser precavidos con las lecturas computarizadas del flujo urinaro. **Se demostró que los valores de flujo determinados en forma visual suelen ser significativamente menores que los determinados de manera mecánica** (Grino y col., 1993; Jorgensen y col., 1993). **Por lo tanto, es muy importante la inspección visual de las curvas de flujo**

para descartar artificios antes de utilizar una computadora para calcular en forma automática los parámetros de flujo.

Estudios miccionales de presión-flujo

Debido a las limitaciones de la uroflumometría en la evaluación del paciente con problemas miccionales, la medición simultánea de la presión vesical y la velocidad de flujo durante todo el ciclo de la micción es el siguiente recurso en un intento de diagnóstico preciso. Los estudios de presión-flujo son el mejor método para un análisis cuantitativo de la función miccional (Griffiths y col., 1997).

Aspectos técnicos

Los índices medidos pueden incluir presión intravesical, presión rectal, presión intrauretral, velocidad del flujo urinario y electromiografía del esfínter (véase más adelante). La presión del detrusor sustraída, la Pdet, se calcula para distinguir entre la contribución del detrusor en sí y el esfuerzo abdominal (véase más adelante). El estudio comienza con un flujo urinario libre y, después de ello, el paciente se cateteriza y se mide un volumen residual. El acceso a la vejiga es más común mediante un catéter transuretral, aunque algunos utilizan la cistostomía suprapúbica. Luego se realiza la cistometría como se describió antes. Cuando el paciente indica que desea evacuar, se lo instruye para que retenga mientras el sistema está listo para el estudio miccional. Luego se instruye al paciente para que intente evacuar con normalidad. Si se utiliza el sistema de dos catéteres descrito para la cistometría, debe retirarse el catéter de llenado durante la evacuación; los estudios miccionales repetidos requieren la reinserción del catéter para el llenado. Los sistemas de catéteres de doble y triple luz permiten el llenado y el monitoreo de las presiones, y éstos pueden incorporarse entonces en un sistema de diámetro relativamente pequeño. Éste se deja colocado durante la micción y si se necesitan estudios ulteriores no se requiere instrumentación nueva. Sin embargo, cuanto más grande es el catéter, mayor es la posibilidad de que el catéter produzca cierto grado de obstrucción del tracto de salida, lo que altera los registros de presión-flujo. **Los catéteres nº 8 Fr o más pequeños parecen los menos obstructivos, por lo tanto, son los recomendados** (Reynard y col., 1996; Walker y col., 1997). El monitoreo no invasivo de la presión se encuentra en el horizonte, pero en la actualidad no tiene sensibilidad suficiente para su uso clínico (Pel y van Mastrigt, 1999).

El patrón de flujo en los estudios de presión-flujo debe ser representativo de los estudios de flujo libre inicial en el mismo paciente (Griffiths y col., 1997). Sin embargo, las velocidades de flujo libre suelen ser mayores que las medidas con el catéter colocado (Griffiths, 1996). **La incapacidad de orinar no indica por sí sola una anomalía funcional** (Stephenson, 1994); muchos pacientes encuentran dificultad para evacuar en el contexto del laboratorio de urodinamia, donde se les puede solicitar que evacuen en una posición poco familiar, en compañía de otros y sobrecargados e incómodos debido a los catéteres y electrodos necesarios. Por lo tanto, se debe realizar todo el intento posible por reproducir las condiciones evacuatorias normales tanto como sea factible. Los hombres deben evacuar en posición de pie y las mujeres sentadas en el inodoro.

Nomenclatura de la ICS

La ICS definió los siguientes términos en la interpretación de los estudios de presión-flujo (fig. 25-12). La *presión premiccional* es la presión intravesical inmediatamente previa al inicio de la contracción miccional. La *presión de apertura del detrusor* es la presión del detrusor registrada al inicio del flujo medido. Tiende a estar elevada en los pacientes que tienen una obstrucción infravesical, y las presiones mayores de 80 cm H_2O pueden indicar una obstrucción del flujo de salida. El *tiempo de apertura* es el que transcurre desde la elevación inicial en la presión del detrusor hasta el inicio del flujo a través de la uretra. Sin embargo, dado que la velocidad de flujo se mide en una localización corriente abajo (o sea, el flujómetro está fuera de la uretra), su determinación está ligeramente retardada respecto de la medición de la presión vesical. Esta demora del flujo en general está entre 0,5 y 1 segundo, y debe factorearse en el análisis (Griffiths y col., 1997). La *presión del detrusor en el flujo máximo* es la magnitud de la contracción de la micción en el momento en que la velocidad de flujo se encuentra en el nivel máximo. Cuando esta presión es mayor que 100 cm H_2O, implica la presencia de la obstrucción del cuello de salida, incluso cuando la velocidad de flujo es normal (Gerstenberg y col., 1982). La *presión máxima del detrusor* es la presión máxima registrada cualquiera sea el flujo. Ésta puede exceder la presión en el flujo máximo si la vejiga se contrae de manera isométrica contra un tracto de salida cerrado. La presión isométrica del detrusor se obtiene por la obstrucción mecánica de la uretra o por la contracción activa del mecanismo esfinteriano distal durante la micción. La presión de micción se eleva a medida que el detrusor sigue contrayéndose de forma isométrica, y la magnitud de este pico isométrico es un reflejo de la fuerza de reserva del detrusor. La contracción posmiccional (poscontracción) es una reiteración de la contracción del detrusor una vez que el flujo cesó, y su magnitud en los casos típicos es mayor que la de la presión de micción en el flujo máximo. Las poscontracciones no se comprenden bien, pero parecen ser más frecuentes en los pacientes con vejigas inestables o hipersensibles (Webster y Koefoot, 1983). El *residuo posmiccional* es el volumen de orina que queda en la vejiga inmediatamente después de la micción. Aunque la situación de prueba a menudo conduce a una micción ineficiente y a una orina residual falsamente elevada, **la ausencia de orina residual no excluye la obstrucción infravesical o la disfunción vesical**. Se muestran ejemplos de un estudio de presión-flujo obstruido típico y de un análisis de presión-flujo que registra una disfunción del detrusor (figs. 25-13 a 25-15).

No hay consenso en relación con el valor crítico para la presión y el flujo que sea diagnóstico de obstrucción. **El hombre normal en general evacua con una Pdet de 40 a 60 cm H_2O, y en los casos típicos las mujeres lo hacen**

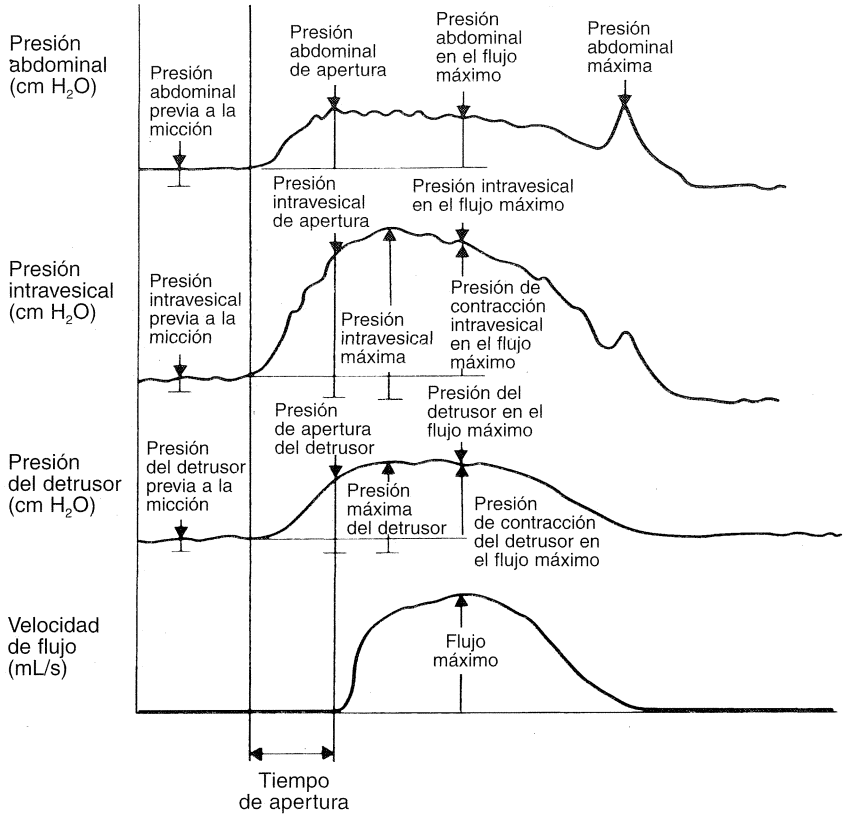


Fig. 25-12. Diagrama del estudio de presión-flujo marcado con la terminología recomendada.

con presiones más bajas (Stephenson, 1994). Aunque habrían pocos argumentos para indicar obstrucción en un paciente con una Pdet de 100 cm H_2O a una Qmáx de 10 mL/s, habría menos acuerdo en relación con un sujeto con una Pdet de 50 cm H_2O y una velocidad de flujo de 10 mL/s. Reconociendo este dilema, la postura de Blaivas es que **la obstrucción la sugiere un estudio de presión-flujo en el que se produce un flujo bajo a pesar de una contracción del detrusor de una fuerza, duración y velocidad suficientes, cualesquiera que sean los valores numéricos reales** (Chancellor y col., 1991).

Indicaciones para los estudios de presión-flujo

En condiciones ideales los estudios de presión-flujo deben diferenciar entre los pacientes con una baja Qmáx

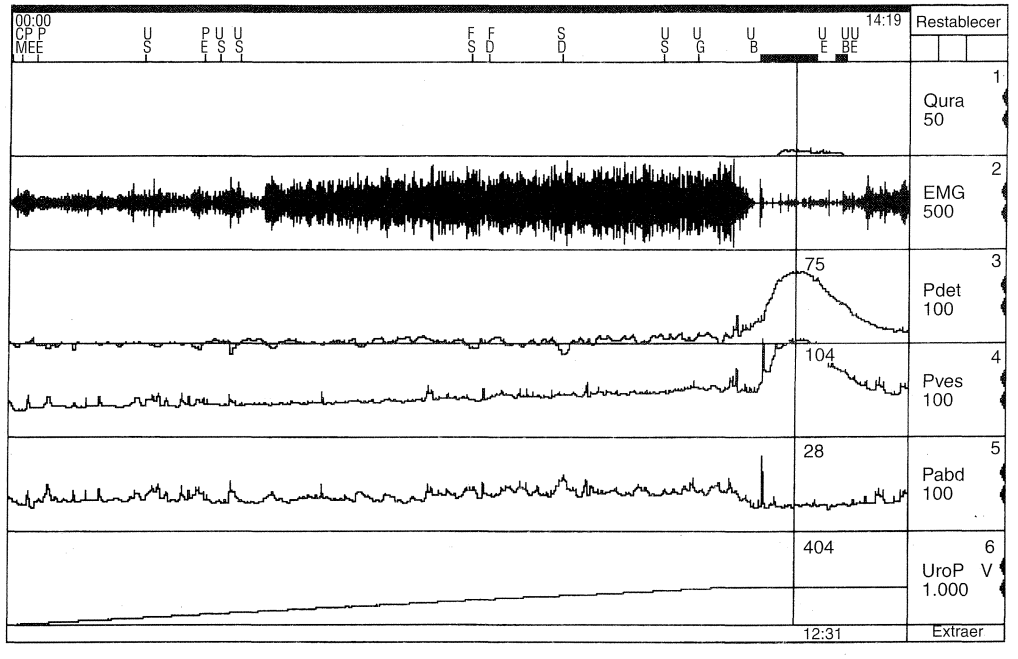


Fig. 25-13. El estudio miccional típico muestra una porción de flujo de presión obstruido. El cistometrograma de llenado inicial pone en evidencia una vejiga estable normal. Durante la micción se obtiene un registro característico de alta presión (presión del detrusor [Pdet] de 75 cm H_2O), bajo flujo (velocidad de flujo urinario [Qura] de 4 mL/s), lo que indica obstrucción. EMG, electromiograma; Pabd, presión abdminal; Pves, presión intravesical; UroPV, volumen de llenado.

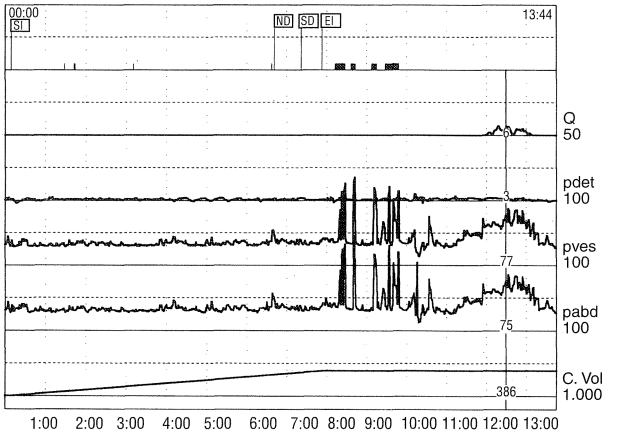


Fig. 25-14. Estudio de llenado y miccional multifuncional en un paciente con escasa contractilidad del detrusor. El cistometrograma es normal durante el llenado. En el estudio miccional (véase el marcador de acontecimientos verticales) el paciente logra una velocidad de flujo pico de 6 mL/s pero con una contracción identificable despreciable del detrusor. La micción se logra utilizando el esfuerzo de Valsalva, como lo muestra la elevación de la presión intravesical (Pves; 77 cm H_2O) y la presión abdominal (Pabd; 75 cm H_2O). Un monitoreo sustraído de la presión permite identificar una contractilidad escasa del detrusor, lo que por otra parte está enmascarado en la Pves. C. Vol, volumen infundido; Pdet, presión del detrusor.

secundaria a la obstrucción y aquellos cuya Qmáx baja es resultado de su escasa contractilidad. Estos exámenes también pueden ayudar a identificar a los pacientes con una obstrucción de alta presión y velocidades de flujo normales (Gerstenberg y col., 1982). La obstrucción puede ser estructural y causada por el agrandamiento prostático o funcional y generada por la disinergia del esfínter proximal o distal. De forma aislada, los estudios de presión-flujo no pueden identificar la localización de la obstrucción; pero cuando se combinan con un screening radioscópico o un estudio electromiográfico del esfínter,

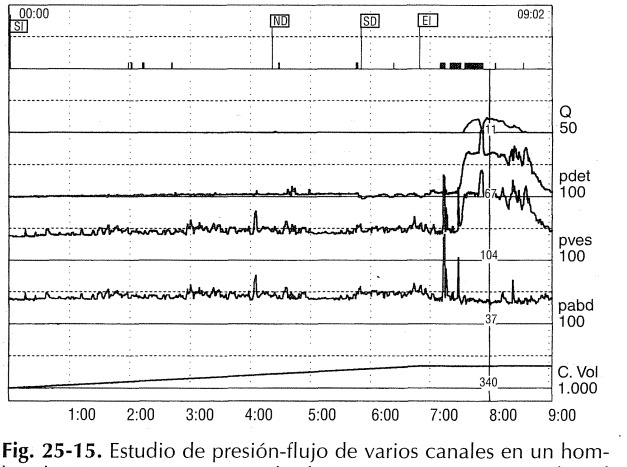


Fig. 25-15. Estudio de presión-flujo de varios canales en un hombre de 65 años con síntomas de almacenamiento y miccionales. El estudio de presión-flujo sugiere obstrucción porque la presión del detrusor (Pdet) es de 67 cm de H_2O con una velocidad de flujo máxima (Qmáx) de solo 11 mL/s. C. Vol, volumen infundido; Pabd, presión abdominal; Pves, presión intravesical.

suele ser posible determinar el sitio de la obstrucción (véase más adelante). La escasa contractilidad del detrusor puede ser neurogénica, o causada por descompensación, un acontecimiento miógeno que puede ser consecuencia de sobredistensión, envejecimiento y reemplazo colagenoso del músculo detrusor de otra causa.

Los estudios de presión-flujo encuentran su uso principal en la evaluación de los hombres con síntomas de las vías urinarias inferiores que sugieren obstrucción del tracto de salida vesical. **Este diagnóstico no se puede establecer a partir de los síntomas urinarios inferiores aislados: alrededor de un tercio de los hombres de edad avanzada con síntomas de las vías urinarias inferiores no tiene evidencia urodinámica de obstrucción** (Jensen, 1989; Blaivas, 1990; Abrams, 1994b). **Asimismo, una velocidad de flujo baja no es diagnóstica de obstrucción del tracto de salida vesical porque el 25 al 30% de los pacientes con bajas velocidades de flujo tienen hipocontractilidad del detrusor como problema principal** (Shafer y col., 1988; Rollema y van Mastrigt, 1992), **mientras que una velocidad de flujo normal o alta no descarta obstrucción porque el 7% de los hombres sintomáticos con una Qmáx mayor que 15 mL/s presenta obstrucción** (Gerstenberg y col., 1982). Los estudios de presión-flujo solo deben realizarse cuando la información obtenida afectará las decisiones terapéuticas principales. Esto es en particular cierto cuando se contempla la cirugía. Hay pruebas de que los resultados de la cirugía de reducción del tracto de salida mejoran en grado significativo cuando los pacientes se seleccionan sobre la base de la confirmación de la obstrucción del tracto de salida vesical mediante estudios de presión-flujo (Jensen y col., 1988b; Rollema y van Mastrigt, 1992; Lim y Abrams, 1995). Por lo tanto, si se desea optimizar las posibilidades de éxito, se puede realizar un estudio de presión-flujo antes de la cirugía para confirmar la presencia de obstrucción del tracto de salida vesical. Esto es en particular cierto para los hombres de edad avanzada con síntomas de las vías urinarias inferiores que sugiere obstrucción del tracto de salida vesical y antecedentes de enfermedad neurológica, como accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple o enfermedad de Parkinson, que se sabe afectan la función del detrusor o el esfínter. Además, los hombres jóvenes con síntomas urinarios inferiores se benefician con los estudios de presión-flujo para determinar si se presenta un trastorno funcional (p. ej., disfunción del cuello vesical).

Los pacientes con disfunción vesical neurogénica secundaria a una lesión de la médula espinal corren riesgo de disinergia del esfínter del detrusor, lo que conduce a un flujo obstruido, y esto se diagnostica mediante los estudios de presión-flujo. Sin embargo, se necesita un monitoreo radioscópico simultáneo o un estudio electromiográfico del esfínter para identificar la localización de la obstrucción (véase más adelante).

La disfunción miccional es relativamente frecuente en las mujeres, pero hay una confusión considerable que rodea a su causa y su diagnóstico. En las revisiones retrospectivas de mujeres con síntomas de las vías urinarias inferiores, según la definición, se identificó obstrucción en el 2,7 al 20% de los casos (Farrar y col., 1975; Rees y

col., 1976; Massey y Abrams, 1988; Lemack y Zimmern, 2000). Sin embargo, los estudios de presión-flujo pueden ser engañosos en las mujeres en las que se sospecha obstrucción. Esto se tipifica en mujeres con disfunción miccional poscistouretropexia que se someten a una uretrólisis exitosa. Solo un tercio a un 50% tienen resultados positivos en los estudios de presión-flujo antes de la uretrólisis (Webster y Kreder, 1990; Nitti y Raz, 1994; Amundsen y col., 2000). Esto puede relacionarse en parte con la ausencia de criterios estandarizados para diagnosticar la obstrucción del tracto de salida vesical en las mujeres.

Gráficos de presión-volumen y modelos de resistencia uretral

En los pacientes que presentan presiones miccionales muy altas y una uroflujometría simultánea baja, el diagnóstico de obstrucción del flujo de salida es relativamente claro. El desafío son los pacientes con resultados ambiguos en que el análisis urodinámico avanzado de los datos de presión-flujo encuentra su papel. El análisis computarizado facilitó la interpretación de los datos de presión-flujo, y algunos programas, como CLIM (van Mastrigt, 1987), permiten la conexión de una computadora personal al equipo urodinámico para almacenamiento, recuperación y análisis de los datos urodinámicos.

Un concepto fundamental en urodinamia es que la presión del detrusor durante la micción refleja la resistencia del tracto de salida vesical. Hay una relación inversa entre presión y flujo tal que para una potencia dada solo puede aparecer una presión alta en combinación con una velocidad de flujo baja, y viceversa. Ésta es la relación del débito vesical, y se basa en el modelo de Hill para mostrar fuerza y velocidad de la contracción muscular (Griffiths, 1977; Schafer, 1990). **Por lo tanto, el foco del análisis urodinámico de la obstrucción del flujo de salida es la resistencia uretral.**

Los primeros intentos para cuantificar el grado de obstrucción del flujo de salida sobre la base de los datos de presión-flujo urodinámicos modelaron la uretra como un tubo rígido. Ésta fue una presunción falsa, por lo tanto, estos primeros sistemas fueron imprecisos. Todos los métodos modernos de estudios de presión-flujo se basan en el modelo de Griffiths de flujo a través de tubos colapsables o elásticos (Griffiths, 1973).

La base de todas las técnicas para el análisis de presión-flujo es el gráfico de la Pdet en función de la velocidad de flujo en cada punto en el tiempo durante toda la micción; ésta es la curva de presión-flujo o la relación de resistencia uretral, que describe la presión necesaria para impulsar cualquier velocidad de flujo dada a través de la uretra. Se utiliza una computadora para obtener un gráfico casi continuo que muestre muchos pares de valores presión y flujo correspondientes. Ésta es una relación algo compleja y, para simplificar el análisis, se desarrollaron métodos que analizan los gráficos de presión-flujo en términos de uno o más parámetros numéricos. Entre las mediciones importantes a partir de la curva de presión-flujo se incluyen la presión de apertura al inicio del flujo, la presión del detrusor en el flujo máximo (PdetQmáx), la presión de cierre al final del flujo y la presión del detrusor evacuatoria mínima (PdetQmín), que suele estar al final de la micción cuando la presión miccional está en el mínimo y el tracto de salida se encuentra en su estado más relajado.

Nomograma de Abrams-Griffiths. El nomograma de Abrams-Griffiths se basó en el "análisis teórico y la observación empírica" en hombres sintomáticos que se someten a estudios de presión-flujo (Abrams y Griffiths, 1979). Se construyó un nomograma con tres regiones que dividían los obstruidos, de los ambiguos y de los no obstruidos. Mediante el gráfico de las mediciones de Qmáx y PdetQmáx a partir de estudios de presión-flujo en el nomograma, el paciente puede clasificarse en concordancia. Se desarrollaron otros refinamientos para los sujetos que caían en el grupo ambiguo: si la presión evacuatoria mínima es mayor que 40 cm H_2O, se presenta una obstrucción. Como alternativa, si la pendiente de la línea que une la localización PdetQmín y el punto Pdet-Qmáx*Qmáx es más de 2 cm H_2O mL/segundo, entonces se diagnostica obstrucción. El grado de obstrucción puede ser determinante mediante el número de Abrams-Griffiths. Éste se obtiene a partir de la ecuación para la pendiente de la línea que divide el grupo obstruido del ambiguo en el nomograma de Abrams-Griffiths y se calcula mediante la fórmula número de Abrams-Griffiths = PdetQmáx – 2Qmáx (Lim y Abrams, 1995). Es evidente que el número de Abrams-Griffiths es una estimación de PdetQmín, y proporciona una variable constante, que permite que el examinador gradúe el grado de obstrucción antes y después del tratamiento (Lim y Abrams, 1995).

Método de Schafer. El método de Shafer para determinar la resistencia uretral se basa en la consideración de la uretra como un tubo distensible con una zona de control de flujo, que en el caso de la obstrucción del tracto de salida vesical es la uretra proximal. En este modelo la uretra se observa como un tubo pasivo o elástico que requiere cierta cantidad de presión para abrirse (Pmuo), que es equivalente a la PdetQmín del nomograma de Abrams-Griffiths. Dado que el gráfico presión-flujo completo (o sea, la relación de resistencia uretral) es demasiado complejo para un análisis detallado, Schafer diseñó la relación de resistencia uretral pasiva, que es una curva teórica que se ajusta a la parte más baja de la relación de resistencia uretral (Schafer, 1990). Ésta describe la relación entre presión y flujo durante el período de resistencia uretral mínima, por lo tanto, refleja los factores anatómicos pasivos responsables de la resistencia del tracto de salida o la zona de control de flujo y minimiza el efecto de la actividad muscular, como la contracción del esfínter.

Sobre la base de la posición y la pendiente de la relación de resistencia uretral pasiva, se detallan dos parámetros del tracto de salida: 1) Pmuo (donde la curva interseca el eje de la presión), lo que refleja la capacidad de colapsarse de la uretra o el grado de obstrucción compresiva y 2) el área de corte transversal de la zona de control de flujo (representada por la pendiente de la relación de resistencia uretral pasiva), lo que refleja la extensibilidad de la uretra o el grado de obstrucción constrictiva (Scha-

fer, 1990; Schafer, 1995). Sin embargo, la naturaleza de la curva de la relación de resistencia uretral pasiva es tal que requiere una computadora para su análisis correcto. Para simplificar el asunto, Schafer desarrolló la relación de resistencia uretral pasiva lineal, que es una aproximación lineal de la relación de resistencia uretral pasiva; la posición y la pendiente de la relación de resistencia uretral pasiva lineal proporcionan la mayor parte de la información clínicamente relevante de la relación de resistencia uretral pasiva original para definir las condiciones individuales del flujo de salida (Schafer, 1990). La línea de la relación de resistencia uretral pasiva lineal se construye relacionando la Pmuo, la presión relativa mímima del detrusor a la que se inicia o se detiene el flujo, hasta el punto de PdetQmáx.

Shafer construyó un nomograma de la relación de resistencia uretral pasiva lineal que permite clasificar el grado de obstrucción desde grado 0 (sin obstrucción) hasta 6 (obstrucción grave) (Schafer, 1995). Se basa en una definición quirúrgica de la obstrucción del tracto de salida que comparó los datos urodinámicos preoperatorios y posoperatorios, al contrario del nomograma de Abrams-Griffiths. La línea de la relación de resistencia uretral pasiva lineal se grafica sobre el nomograma y su localización determina el grado de obstrucción. Para simplificar aun más las cosas, el punto Pdet-Qmáx*Qmáx del gráfico de presión-flujo puede marcarse sobre el nomograma de Schafer para determinar la categoría de obstrucción (fig. 25-16). Al proyectar una línea desde este punto hasta el eje de presión, paralela a las líneas de la relación de resistencia uretral pasiva lineal estadística, se obtiene una estimación de la Pmuo que puede utilizarse para la graduación continua de la obstrucción (Schafer, 1995).

Otra modificación de este nomograma es la inclusión de la contractilidad del detrusor. Schafer agregó las fuerzas del detrusor "normal" definidas para los pacientes típicos con hiperplasia prostática benigna a su nomograma de relación de resistencia uretral pasiva lineal. Éstas son formas en esencial linealizadas de la relación del flujo de salida vesical y sirven para eliminar la influencia de la contractilidad variable del detrusor. El valor de la presión donde la línea de la relación de resistencia uretral pasiva

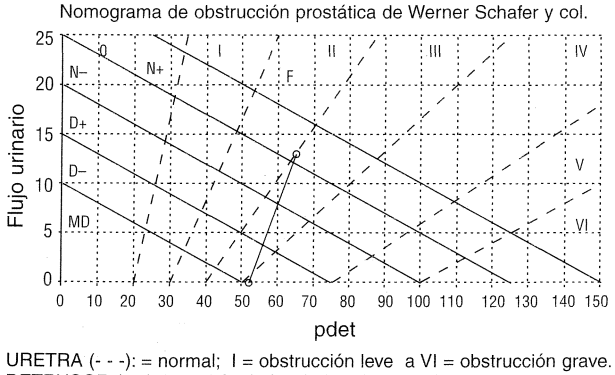


Fig. 25-16. Datos de presión-flujos graficados en un nomograma de Schafer. El gráfico indica que el paciente cae en un grado III de obstrucción y tiene una contractilidad normal del detrusor. Pdet, presión del detrusor.

lineal se interseca con la línea de potencia del detrusor se denomina factor de relación de resistencia uretral pasiva medio ajustado del detrusor (DAMPF) y puede utilizarse para la graduación continua de la obstrucción prostática (Schafer, 1995).

Factor de resistencia uretral específico de grupo. El nomograma del factor de resistencia uretral específico de grupo se construyó a partir de los resultados obtenidos de un grupo grande de pacientes adultos con obstrucción del tracto de salida vesical o sin ella (Griffiths y col., 1989). El factor de resistencia uretral se derivó del reconocimiento de una correlación entre la presión de apertura mínima (Pmuo) y la curvatura de la relación de resistencia uretral pasiva, lo que permite utilizar un parámetro, el factor de resistencia uretral para definir obstrucción. Se creó un nomograma con una serie de curvas parabólicas que muestran los gráficos presión-flujo promedio para diferentes valores de Pmuo. Cada curva representa una resistencia uretral diferente, y el valor de la Pmuo para la curva (donde interseca el eje de la presión) se toma como el factor de resistencia uretral correspondiente. Al graficar el punto de PdetQmáx*Qmáx a partir de los estudios de presión-flujo de un paciente en el nomograma, se obtiene un número correspondiente de factor de resistencia uretral. Si éste es mayor que 29 cm H_2O se considera que representa obstrucción. El nomograma del factor de resistencia uretral es específico de grupo, ya que se obtuvo de pacientes con un tipo dado de obstrucción (o sea, obstrucción prostática). No está destinado al uso en los pacientes con otros tipos de obstrucción (p. ej., niños) (Griffiths y col., 1989).

Otros métodos. Se desarrollaron otros modelos de resistencia uretral que difieren en el grado de simplificación de la relación de resistencia uretral y en el número de parámetros involucrados. El modelo de tres parámetros de Spangberg y col. incorpora un factor de curvatura, además de la Pmuo y la pendiente de la relación de resistencia uretral, que se considera que estima las propiedades elásticas de la zona de control de flujo y minimiza la influencia de la contractilidad vesical sobre la cuantificación de la resistencia uretral (Spangberg y col., 1989; Spangberg, 1995). El modelo CHESS de Hofner y col. es una clasificación bidimensional basada en dos parámetros para la obstrucción, que considera la relación de resistencia uretral pasiva como el gráfico esencial para definir obstrucción y evita la sobresimplifación de otros modelos (Hofner y col., 1995).

El nomograma provisorio de la ICS. A pesar de las diferencias en la técnica analítica entre los distintos modelos de resistencia uretral, todos se basaron en la curva presión-flujo. Por lo tanto, no es sorprendente que, **en general, haya acuerdo entre los modelos en la clasificación de los pacientes. Lim y Abrams (1995) observaron un acuerdo del 94% entre el nomograma/número de Abrams-Griffiths y el factor de resistencia uretral para diagnosticar obstrucción. Más aún, estos autores descubrieron que la línea que separa obstrucción de ambiguos en el nomograma de Abrams-Griffiths corresponde a la línea que separa obstrucción grado II de la de grado III en el nomograma de Schafer, y la zona ambigua en el nomograma de Abrams-Griffiths**

se corresponde en gran medida con los grados más leves de obstrucción en el nomograma de Schafer (Lim y Abrams, 1995). **Asimismo Khoury y col. (1998) observaron una posibilidad de comparar entre el nomograma de Abrams-Griffiths y el de Schafer.**

Al reconocer las similitudes entre los modelos (todos clasifican de consistente "claramente obstruidos" y "claramente no obstruidos") así como la necesidad de un análisis estandarizado de los datos de presión-flujo, **la ICS propuso un nomograma estándar provisorio** (Griffiths y col., 1997; Abrams, 1999) (fig. 25-17). **Es muy similar al nomograma de Abrams-Griffiths, salvo en que el límite entre no obstruidos y ambiguos se movió para reducir el tamaño de la región ambigua. Cuando se comunican los resultados de presión-flujo, se recomienda utilizar este nomograma además del método de elección del investigador.** Como sucede con el nomograma de Abrams-Griffiths, la categoría de resistencia uretral (obstruido, ambiguo, no obstruido) se determina graficando el valor de la PdetQmáx*Qmáx. **Además, es posible obtener una graduación continua de la obstrucción al calcular el índice de obstrucción del tracto de salida vesical, que es en esencial el número de Abrams-Griffiths, dado por la fórmula: índice de obstrucción del tracto de salida vesical = PdetQmáx – 2(Qmáx). El paciente se considera obstruido si el índice de obstrucción del tracto de salida vesical es mayor que 40; no obstruido si el índice es menor que 20 y ambiguo si el índice está entre 20 y 40.** Vale la pena destacar que la región ambigua de este nomograma es similar a las de los nomogramas de Abrams-Griffiths y de Spangberg, y a la región que define el grado II de la relación de resistencia uretral pasiva lineal. Asimismo, para las evacuaciones con velocidades de flujo bajas a moderadas, es compatible con los valores de corte utilizados para definir obstrucción en los métodos del factor de resistencia uretral y CHESS (Griffiths y col., 1997).

Un índice de contractilidad vesical puede factorearse en el nomograma incorporando los grupos de

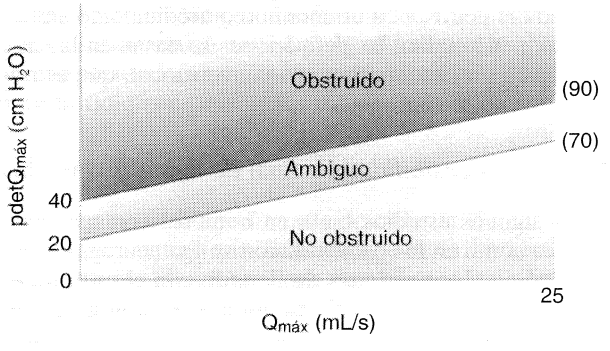


Fig. 25-17. El nomograma provisorio de la International Continence Society para el análisis de la micción divide a los pacientes en tres clases según el índice de obstrucción del tracto de salida vesical (PdetQmáx – 2Qmáx). El índice de obstrucción del tracto de salida vesical obstruido es mayor de 40, los hallazgos ambiguos son de 20 a 40, y los pacientes no obstruidos tienen un índice de obstrucción del tracto de salida vesical de menos de 20. Qmax, velocidad de flujo máximo.

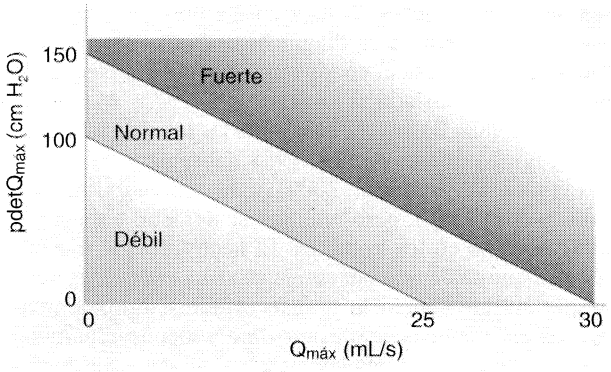


Fig. 25-18. El nomograma de la contractilidad vesical divide a los pacientes en tres categorías según el índice de contractilidad vesical (PdetQmáx + 5Qmáx). Qmáx, velocidad de flujo máximo.

contractilidad de Schafer. La pendiente de las líneas de Schafer está dada por la fórmula PdetQmáx + 5Qmáx. Con esta fórmula para el índice de contractilidad vesical (o sean índice de contractilidad vesical = PdetQmáx + 5Qmáx) es posible definir los intervalos de contractilidad vesical: un índice mayor que 150 es contractilidad fuerte, uno menor que 100 es contractilidad débil y uno de 100 a 150 es contractilidad normal (Abrams, 1999). Si se grafica en el nomograma, los pacientes pueden clasificarse en nueve clases, según tres categorías de obstrucción y tres de contractilidad (Abrams, 1999) (figs. 25-18 y 25-19).

Obstrucción del tracto de salida vesical femenino. Como mencionamos, la obstrucción del tracto de salida vesical femenino se reconoce cada vez más, pero faltan criterios urodinámicos estandarizados para su diagnóstico. Los nomogramas que acabamos de describir no son aplicables a las mujeres, porque se desarrollaron para utilizarse en hombres con obstrucción del tracto de salida vesical (Griffiths, 1996). Además, la dinámica miccional en las mujeres es diferente (p. ej., micción con Pdet inferior o micción por relajación del piso pelviano y esfuerzo abdominal), de modo **que los valores de corte utilizados en los nomogramas masculinos son inapropia-**

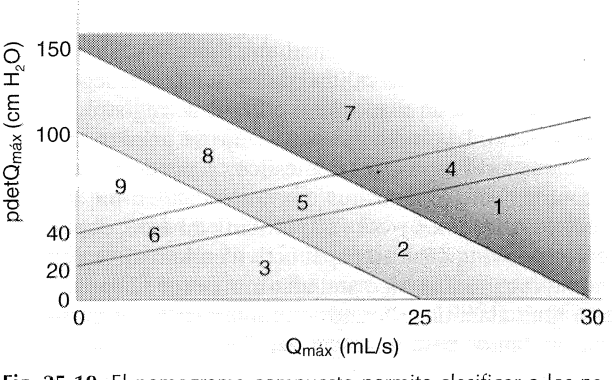


Fig. 25-19. El nomograma compuesto permite clasificar a los pacientes en nueve zonas y, por lo tanto, seis grupos según el índice de obstrucción del tracto de salida vesical y el de contractilidad vesical.

dos para las mujeres (Nitti y col., 1999). Se propusieron varios criterios para diagnosticar la obstrucción del tracto de salida vesical en las mujeres sobre la base de la uroflujometría aislada (Farrar y col., 1975; Massey y Abrams, 1988; Bass y Leacha, 1991), los datos de presión-flujo (Masey y Abrams, 1988; Gbroutz y col., 2000 a; Lemack y Zimmern, 2000) y la videourodinámica (Nitti y col., 1999), pero ninguno se sometió a tanto escrutinio como en los hombres. El hecho de que muchas mujeres que se benefician con la uretrólisis después de la cirugía antiincontinencia tengan estudios urodinámicos "normales" (análisis de presión-flujo, videourodinámica) o no puedan generar una contracción del detrusor durante el estudio pone en duda la necesidad de la urodinámia en la mujer obstruida (Webster y Kreder, 1990; Nitti y Raz, 1994; Amundsen y col., 2000).

Urodinamia ambulatoria

El monitoreo urodinámico ambulatorio es un agregado relativamente reciente al arsenal urológico. Se define como cualquier prueba funcional de las vías urinarias inferiores que utiliza en mayor medida el llenado natural de las vías urinarias y reproduce la actividad normal del sujeto (van Waalwijk van Doorn y col., 2000). Como tal, se evita la naturaleza no fisiológica de la urodinámia convencional (llenado mediante una infusión rápida a través de un catéter, monitoreo en un laboratorio) y el paciente puede andar y continuar con las actividades de la vida cotidiana que pueden desencadenar los síntomas de presentación (p. ej., urgencia miccional, incontinencia). El monitoreo urodinámico ambulatorio puede utilizarse para evaluar la función de las vías urinarias inferiores para las mismas indicaciones que la urodinamia convencional, aunque tal vez **su beneficio máximo se halle en los pacientes en los que la urodinamia convencional es inapropiada o no puede reproducir los síntomas de las vías urinarias inferiores que se están investigando**.

Se realiza con pequeños catéteres de monitoreo de presión en la vejiga y el recto para medir las presiones intravesical y abdominal, respectivamente. Similar a la urodinámia convencional, los catéteres pueden llenarse y fijarse a transductores de presión externos o pueden ser sólidos con transductores con micropuntas montadas sobre el catéter, que permiten mayor movilidad. Cualquiera que sea el tipo, es fundamental una fijación segura al catéter para mantener la calidad de las señales. Luego éstas se transmiten a un dispositivo portátil de registro operado a batería. Las mediciones de flujo se pueden realizar mediante uroflujometría doméstica, y puede medirse la incontinencia con apósitos convencionales o un apósito electrónico (James y col., 1971). Sin embargo, el paciente debe desempeñar un papel activo en la realización del monitoreo urodinámico ambulatorio, porque la prueba no está limitada a un laboratorio monitoreado por personal. Por lo tanto, para registrar en forma correcta ciertos acontecimientos (p. ej., urgencia miccional, micción voluntaria, incontinencia), suele ser necesario que el paciente presione conscientemente un marcador de acontecimientos, mantenga un diario o ambos. Esta confianza en el cumplimiento del paciente puede ser una fuente de error importante (van Waalwijk van Doorn y col., 1996).

Se comunicaron diferencias importantes en las variables de llenado y evacuación entre la urodinamia convencional y ambulatoria.

Inestabilidad del detrusor

Varios estudios mostraron que el **monitoreo urodinámico ambulatorio es más sensible que una cistomiografía convencional en la detección de las contracciones inestables del detrusor, tanto en los sujetos sintomáticos como en los asintomáticos y, más aún, que el monitoreo urodinámico ambulatorio puede detectar inestabilidad del detrusor en los pacientes en los que el cistometrograma no es diagnóstico** (Robertson y col., 1994; Heslington y Hiltion, 1995; van Waalwijk van Doom y col., 1996; Swithinbank y col., 1999). Sin embargo, la importancia de esta mayor detección no está clara, dada la incidencia elevada que se halló en pacientes asintomáticos. Van Waalwijk van Doorn y col. observaron contracciones inestables del detrusor en el 69% de las mujeres asintomáticas mediante un monitoreo urodinámico ambulatorio, mientras que un cistometrograma convencional solo detectó la inestabilidad en el 18% (van Waalwijk van Doorn y col., 1996). Asimismo el grupo de Robertson observó significativamente más inestabilidad del detrusor en el monitoreo urodinámico ambulatorio comparado con el cistometrograma (38 contra 17%) en hombres y mujeres asintomáticos (Robertson y col., 1994). Por lo tanto, es posible que la actividad fásica del detrusor sea un hallazgo fisiológico. Otra posibilidad es que el catéter uretral produzca irritación que genere inestabilidad, aunque el grupo de van Waalwijk van Doorn no observó relación importante alguna entre la conciencia continua de la presencia del catéter, un aumento de la sensación de urgencia o un incremento en la frecuencia miccional con una inestabilidad demostrada en el detrusor durante el monitoreo urodinámico ambulatorio, lo que sugiere que la irritación por el catéter no es causal (van Waalwijk van Doorn y col., 1996). En la actualidad no hay estandarización alguna para determinar la inestabilidad del detrusor en un monitoreo urodinámico ambulatorio, por lo tanto, las definiciones se basan en las que rigen para un cistometrograma convencional, que es posible que no sea apropiado.

Presión/distensibilidad de final de llenado

En algunos estudios tanto en hombres con retención crónica como en los pacientes con vejiga neurogénica se observó que las **presiones de llenado con el monitoreo urodinámico ambulatorio tienden a ser significativamente menores que las que se registran con un cistometrograma convencional** (Webb y col., 1989, 1992). En estos estudios se vio que los pacientes con hidronefrosis y presiones de final de llenado elevadas (y distensibilidad baja) en el cistometrograma tenían presiones de llenado normales en el monitoreo urodinámico ambulatorio. En cambio, presentaban una mayor actividad fásica del detrusor en el monitoreo urodinámico ambulatorio

que se correlacionó con la presencia de cambios en las vías urinarias superiores. Por lo tanto, se postuló de que **la presión alta de final de llenado (y por lo tanto la distensibilidad baja) observada en un cistometrograma convencional puede ser de hecho un artificio relacionado con actividad fásica elevada en el monitoreo urodinámico ambulatorio que se convierte a una distensibilidad baja por el llenado más rápido (y no fisiológico) de un cistometrograma convencional** (Neal, 1994).

Estudios de la evacuación/obstrucción del tracto de salida vesical

En los estudios en los hombres y las mujeres normales que tienen obstrucción del tracto de salida vesical y se sometieron a una prostatectomía se observaron presiones miccionales y velocidades de flujo significativamente mayores, y volúmenes evacuados menores en el monitoreo urodinámico ambulatorio comparados con la urodinámia convencional (Neal, 1994; Robertson y col., 1994). **Se postuló que el llenado más rápido con un cistometrograma convencional estira las fibras musculares del detrusor, lo que puede afectar en forma adversa la contractilidad** (Neal, 1994).

Se utilizó un monitoreo urodinámico ambulatorio para determinar la presencia de obstrucción del tracto de salida vesical en hombres sintomáticos. Robertson y col. (1996) no observaron diferencia importante alguna en la clasificación de los pacientes como obstruidos o no obstruidos (sobre la base del nomograma de Schafer y el factor de resistencia uretral de Griffiths) entre el monitoreo urodinámico ambulatorio y los estudios de presión-flujo convencionales. Por otra parte, Rosario y col. (1999), al determinar si el monitoreo urodinámico ambulatorio podría reclasificar a los pacientes con una obstrucción limítrofe en los estudios de presión-flujo convencionales (mediante el nomograma de Schafer), observaron que podrían reclasificar al 24% de sus pacientes en obstruidos o no obstruidos. Estos autores además sugirieron que no había papel clínico alguno para el monitoreo urodinámico ambulatorio en la evaluación de rutina de los hombres en los que sospecha obstrucción del tracto de salida vesical sino más bien, que el beneficio principal del monitoreo urodinámico ambulatorio se halla en los pacientes que presentan un intervalo ambiguo en los estudios de presión-flujo convencionales.

Videourodinamia

El término *videourodinamia* describe la técnica en la que los parámetros que acabamos de describir se muestran en forma simultánea con una imagen radioscópica de las vías urinarias inferiores. Es la forma más sofisticada de evaluación de los pacientes que tienen una disfunción compleja de las vías urinarias.

Equipamiento y técnica

Cuando se realiza una videourodinámia, el cistometrograma y los estudios de presión-flujo se conducen de la misma forma en que se describió antes. La única diferencia es que el estudio se lleva a cabo sobre una mesa de radioscopia y el medio para el llenado es un agente de contraste radiológico. El tiempo del screening radioscópico se mantiene en un nivel mínimo para reducir la exposición a la radiación; en la práctica, se utiliza por un período total de menos de 20 segundos. Se puede utilizar una mesa de radioscopia oscilante porque facilita la colocación de los catéteres y otras manipulaciones con el paciente en decúbito dorsal, y luego se la puede inclinar hasta la posición erecta para repetir la cistometría o el estudio miccional. Una inserción en el asiento del inodoro facilita el screening radioscópico de la micción en posición sentada, lo que es ideal en las mujeres. Un sistema alternativo utiliza un brazo en C radioscópico y un sistema de silla oscilante hecha a medida (fig. 25-20). La figura 25-21 es un diagrama de bloques que muestra el video básico y la regulación urodinámica que permite proyectar en forma simultánea los datos urodinámicos y radiológicos en un monitor de televisión para obtener imágenes en tiempo real y para la cinta de video o el almacenamiento digital para su revisión ulterior. Los sistemas más modernos son computarizados, lo que permite realizar un análisis complejo.

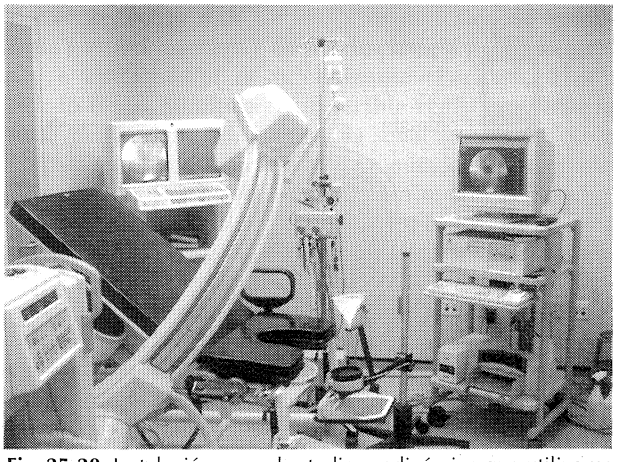


Fig. 25-20. Instalación para el estudio urodinámico que utiliza un brazo en C radioscópico y una silla oscilante fabricada para ese fin.

Aplicabilidad clínica

El agregado de un video simultáneo mejora la evaluación urodinámica de la mayoría de los pacientes. Sin embargo, debido a los requerimientos agregados del hardware, la prueba tiende a estar disponible solo en centros académicos o médicos y a reservarse para la investigación de problemas más complejos.

La indicación principal para la videourodinamia es cuando se necesita la evaluación simultánea de la estructura y la función de las vías urinarias para establecer un diagnóstico (McGuire y col., 1996a). Analizamos a continuación algunos ejemplos clínicos.

Obstrucción compleja del tracto de salida vesical. Aunque los estudios de presión-flujo pueden demostrar si hay obstrucción del tracto de salida vesical, no pueden determinar la localización de la obstrucción.

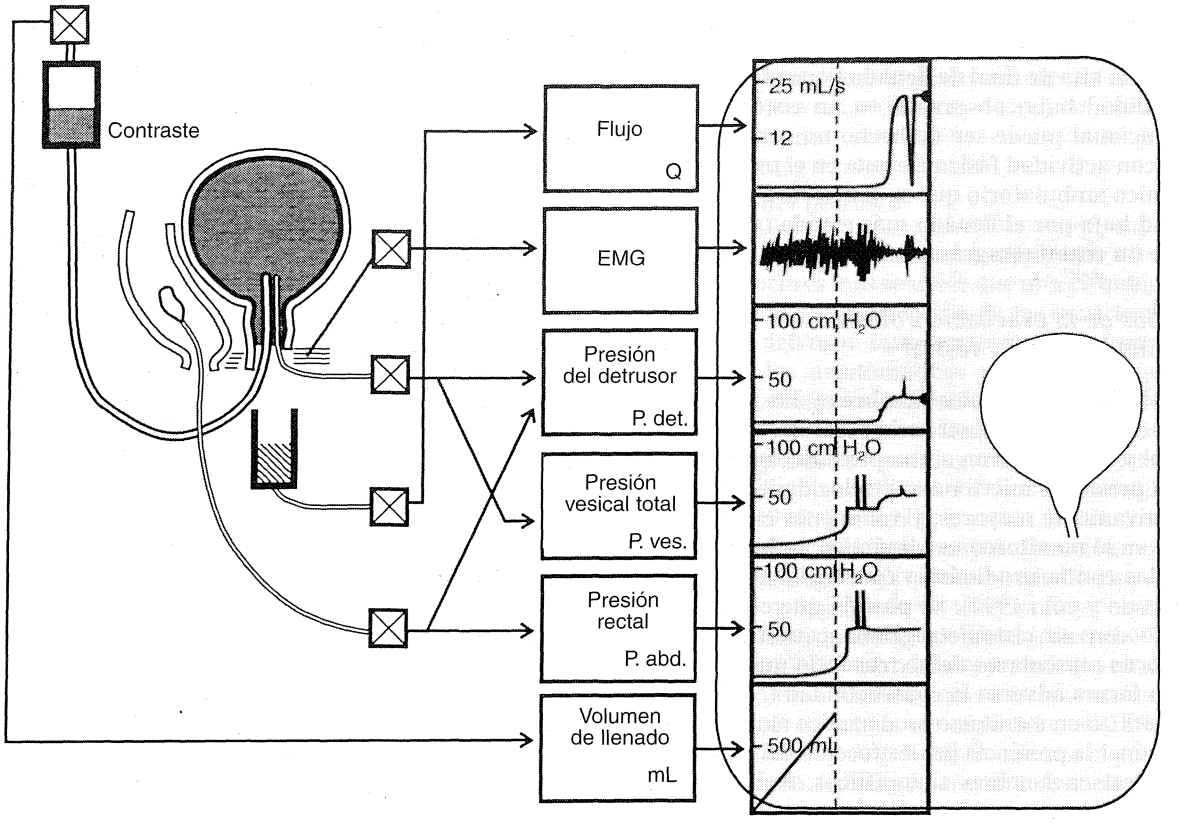
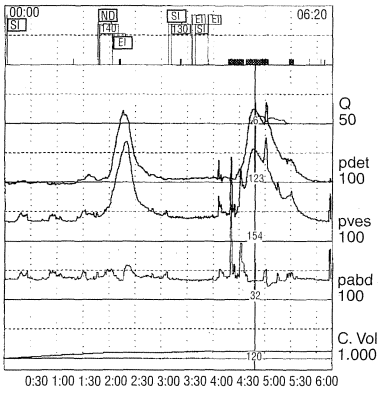


Fig. 25-21. El diagrama de bloques muestra una evaluación videourodinámica. Los datos urodinámicos electrónicos se proyectan en la pantalla junto con el cistograma registrado al mismo tiempo. EMG, electromiograma; Pabdo, presión abdominal; Pdet, presión del detrusor; Pves, presión intravesical; Qmáx, velocidad de flujo máximo.

El screening radioscópico simultáneo del tracto de salida vesical durante la micción y mientras se registran los datos de presión-flujo ayuda a identificar el sitio en el cuello vesical, la uretra prostática o el mecanismo esfinteriano distal (fig. 25-22). Es en particular útil en la identificación de la disfunción del cuello vesical, como ocurre en los hombres jóvenes con síntomas de las vías urinarias inferiores (Webster y Older, 1980a), y en la identificación de la disinergia de los mecanismos esfinterianos proximal y distal en los pacientes neurogénicos. En las mujeres en las que se sospecha obstrucción del tracto de salida vesical se sugerió la videourodinamia como medio diagnóstico (Nitti y col., 1999).



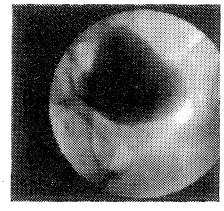


Fig. 25-22. Estudio videourodinámico en un hombre con síntomas miccionales y de almacenamiento de las vías urinarias inferiores. El cistometrograma de llenado (*izquierda*) muestra inestabilidad del detrusor de alta presión. El estudio de la micción (véase el marcador de acontecimientos vertical) muestra indicios de obstrucción con una presión del detrusor (Pdet) de 123 cm H_2O en una Qmáx de 6 mL/s. La imagen radioscópica (*derecha*) en este instante muestra una fosa prostática estrechada. Qmáx, velocidad de flujo máximo.

Evaluación de la incontinencia. El examen fibroscópico de la mujer incontinente en la posición de pie ayuda a identificar la presencia y el grado de hipermovilidad del cuello vesical, el grado de debilidad de la uretra proximal, y el grado y el tipo de cistocele presente. Aunque todos ellos pueden identificarse con un cistograma simple, **la presencia de un cuello vesical abierto en la radiografía tiene poca importancia sin el conocimiento del comportamiento del detrusor en ese momento. En presencia de una contracción del detrusor un cuello vesical abierto es una respuesta normal, mientras que en ausencia de contracción del detrusor en una mujer con incontinencia de esfuerzo puede ser un signo de deficiencia del esfínter intrínseco.** Solo mediante el registro simultáneo del comportamiento del detrusor es posible realizar esa distinción. El video también mejora la precisión de una medición de presión del punto de pérdida de Valsalva porque es más fácil observar una pérdida de agente de contraste en la radioscopia en el paciente de forma directa.

Disfunción de vejiga neurogénica. Aunque la urodinamia electrónica evalúa en forma adecuada la función del detrusor e identifica distensibilidad baja e hiperreflexia de la vejiga, el estudio de video simultáneo detecta la presencia de pérdida por la uretra o el reflejo, que pueden aumentar de manera artificial la distensibilidad vesical. Además, la videourodinamia ayuda a determinar el grado de hostilidad de las vías urinarias inferiores mediante el diagnóstico de la disinergia del esfínter proximal y distal, y la presencia de divertículos vesicales.

Identificación de patología asociada. La videourodinamia permite identificar y clasificar un proceso patológico que puede asociarse con una disfunción miccional compleja, con reflujo, divertículos, fístulas y cálculos. Otra vez, la radiografía simple también puede identificar este proceso, pero el registro simultáneo de las presiones vesicales permite determinar la importancia funcional y tomar decisiones terapéuticas (Scholtmeijer y Nijman, 1994). Por ejemplo, si se detecta reflujo en un cistouretrograma miccional, no se conoce la presión o el volumen vesical en los que se produce; es muy posible que el paciente nunca logre la presión o el volumen necesarios para producir este reflujo en circunstancias normales, por lo tanto, la importancia del reflujo puede ser mínima (McGuire y col., 1996a). Esto se puede determinar solo mediante el registro simultáneo de las presiones vesicales y las imágenes radioscópicas.

PRUEBAS ELECTROFISIOLÓGICAS

La electromiografía del esfínter estudia los potenciales bioeléctricos generados en el mecanismo del esfínter estriado distal. Estos exámenes se realizan en dos niveles diferentes de sofisticación, cada uno con objetivos distintos y requisitos diferentes de instrumentación. Los primeros, denominados *estudios cinetológicos*, suelen realizarse en el laboratorio urodinámico y examinan simplemente la actividad del esfínter durante el llenado y la evacuación vesicales. El segundo son las *pruebas neurofisiológicas*, que requieren una experiencia considerable y un equipo complejo, y están ideadas para examinar la integridad de la inervación del músculo. Sin embargo, **desde el punto de vista clínico la información más importante obtenida a partir de la electromiografía del esfínter es si hay coordinación o incoordinación entre el esfínter externo y la vejiga.**

Estudios cinetológicos

Los estudios cinetológicos pueden realizarse con distintos electrodos y métodos de exhibición. Los electrodos de superficie se colocan sobre la piel/mucosa que cubre el músculo de interés y, por lo tanto, recogen los potenciales producidos por los distintos músculos en la vecindad. Se prefieren los electrodos de aguja/alambre porque se colocan en el músculo de interés, lo que permite la detección de la actividad en las unidades motoras individuales. **Aunque en muchos pacientes los registros obtenidos desde el piso pelviano periuretral y el esfínter perianal son similares, puede registrarse información diferente, sobre todo en los casos de lesión de la médula espinal inferior y en los de cirugía pelviana previa o enfermedad desmielinizante (Perkash, 1980). Por lo tanto, siempre es preferible registrar desde el área periuretral**. En general, la señal se registra sobre un oscilógrafo de tira o en una computadora, o se amplifica y se registra como sonido en un monitor de audio. Muchos urodinamistas controlan en forma simultánea tanto los registros visuales como los audiovisuales para mejorar la interpretación.

Al comienzo de la cistometría, antes de que empiece el llenado vesical, se solicita al paciente que demuestre el control voluntario del esfínter contrayéndolo y relajándolo en forma activa. La capacidad para hacerlo implica tractos piramidales intactos. A continuación, se evalúa el reflejo bulbocavernoso comprimiendo el glande peniano o el clítoris, o traccionando de la sonda Foley. Una salva de actividad EMG es un resultado positivo e implica un arco sacro intacto. Luego se inicia el llenado; a medida que éste prosigue, hay un reclutamiento progresivo de la actividad del esfínter, que se muestra por un aumento de la amplitud y la frecuencia de descarga (véase fig. 25-13). Inmediatamente antes del inicio de la micción cesa la actividad esfinteriana y se mantiene así mientras dura la micción. Una vez que la vejiga está vacía, se reanuda la actividad electromiográfica del esfínter. **La falta de relajación del esfínter o si se mantiene relajado por completo durante la micción es anormal** (Abrams y col., 1988). **Cuando se produce en los pacientes con enfermedad neurológica, se denomina *disinergia detrusor-esfínter*; esto es típico en los pacientes con lesión de la médula espinal en los que hay una interrupción de las vías espinobulboespinales que coordinan en condiciones normales el detrusor y el esfínter.** La actividad inapropiada del esfínter durante la micción tiene distintos patrones, que varían desde la contracción creciente hasta la falta de relajación (fig. 25-23). En los trastornos neurológicos se observan formas de las ondas electromiográficas anormales, además de la disinergia detrusor-esfínter. Éstas implican potenciales de fibrilación, potenciales polifásicos complejos y descargas repetitivas complejas, pero requieren un equipamiento más especializado para su observación. Se las analiza más adelante.

En ausencia de enfermedad neurológica, no es posible utilizar el término disinergia detrusor-esfínter. En cambio, se utiliza *hiperactividad del piso pelviano* o *micción disfuncional*. Por lo general se trata de un problema conductual y a menudo se observa en niños con disfunción miccional y en mujeres normales en términos neurológicos con problemas miccionales. Puede tener una etiología inflamatoria o de dolor pelviano. Además, **si un paciente tiene una contracción vesical inestable durante la cistometría de llenado, la respuesta normal del esfínter externo es contraerse en un intento por evitar la incontinencia. Esto presentará el mismo aspecto que la disinergia detrusor-esfínter en un estudio electromiográfico pero, obviamente, tiene una importancia diferente, porque es un acontecimiento voluntario. Los pacientes con enfermedad de Parkinson pueden mostrar un cuadro electromiográfico similar**

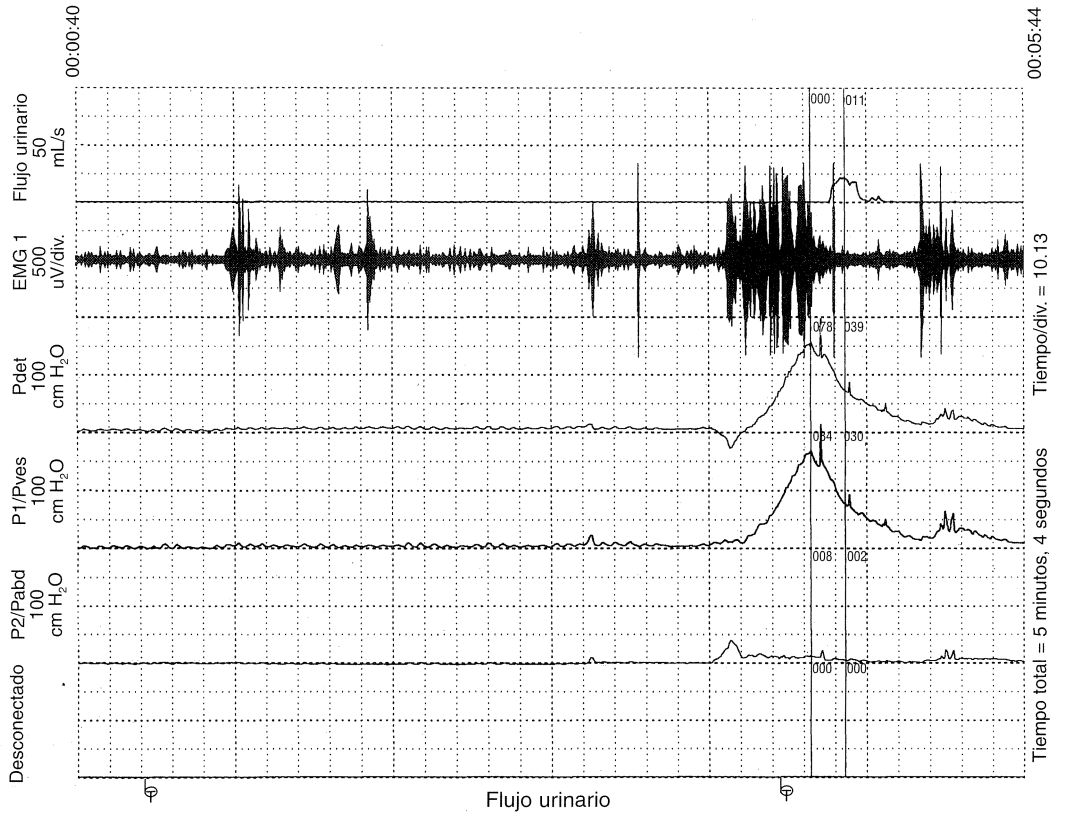


Fig. 25-23. Cistometrograma de llenado en un hombre con una lesión suprasacra completa de la médula espinal. Se muestra la hiperreflexia del detrusor por la contracción involuntaria, que se acompaña por una contracción disinérgica del esfínter externo (vésae el aumento de la actividad electromiográfica). A medida que la contracción del detrusor se inhibe, la respuesta disinérgica en el esfínter disminuye y se produce el flujo, pero la evacuación es ineficiente. EMG, electromiograma; Pabd, presión abdominal; Pdet, presión del detrusor; Pves, presión intravesical.

que se denominó *bradicinesia esfinteriana*: hay una demora en la relajación del esfínter al inicio de la micción debido a hipertonía del músculo esquelético (Pavlakis y col., 1983).

Las desviaciones del patrón electromiográfico normal durante un estudio cinetológico no implican necesariamente la presencia de enfermedad neurológica y pueden presentarse como resultado de dificultades de registro técnico. Por lo común no se observa un silencio eléctrico total durante el estudio miccional, y los incrementos de la actividad en el EMG a menudo son secundarios al esfuerzo del paciente durante la micción.

Los estudios cinetológicos no diagnostican neuropatía pero pueden detallar sus efectos. Estos exámenes están indicados en todo paciente en el que se sospecha incoordinación entre esfínter y vejiga. Por lo tanto, los sujetos con una lesión de la médula espinal, con trastornos neurológicos (p. ej., enfermedad de Parkinson, disrafismo espinal, esclerosis múltiple y atrofia multisistémica), o disfunción miccional después de una cirugía pelviana radical o una cirugía espinal, los niños con disfunción miccional y cambios de las vías superiores, y las mujeres jóvenes con retención urinaria son candidatos apropiados. En este último grupo hay pruebas de que la actividad involuntaria de las fibras musculares que impide la relajación del esfínter puede tener una etiología hormonal asociada con poliquistosis ovárica (Fowler y col., 1988). Sin embargo, la electromiografía debe interpretarse a la luz de los síntomas del paciente, los hallazgos físicos, y las investigaciones urológicas y urodinámicas (Abrams y col., 1988). Excepto en los sujetos que tienen una historia miccional inusual, una evaluación neurológica estándar del periné y las extremidades inferiores suele ser suficiente para descartar la mayoría de los problemas neurológicos (O'Donnell, 1998). Por lo tanto, hay un papel limitado para los estudios cinetológicos en la evaluación urodinámica de rutina de los pacientes incontinentes con obstrucción en los que la neuropatía no se sugiere por otros hallazgos clínicos. Más aun, **a menudo los estudios videourodinámicos proporcionan tanta información como sea necesaria para determinar la coordinación entre vejiga y esfínter (que puede visualizarse mediante radioscopia) y permiten tomar decisiones de manejo** (Shah, 1994; McGuire y col., 1996b).

Registros neurofisiológicos

Los estudios electrofisiológicos requieren instrumentación más sofisticada y la experiencia del investigador, y **están ideados para diagnosticar y detallar realmente**

la presencia de neuropatía o miopatía. Los potenciales generados durante la actividad esfinteriana pueden registrarse con un electrodo de aguja especializado insertado en forma directa en el músculo a evaluar. Los potenciales de acción de la unidad motora (PUM) en la salud y la enfermedad difieren y, dentro de ciertas limitaciones, el observador experto puede utilizar estos exámenes para determinar si se presenta una neuropatía.

En condiciones normales, el PUM registrado desde el músculo esfínter uretral distal tiene una forma de onda bifásica o trifásica con una amplitud de 50 a 300 mV y una frecuencia de descarga de 10 a 100 descargas por segundo (fig. 25-24A). De forma simple, cuando la motoneurona o el nervio que corresponde a un músculo están dañados, las fibras musculares que perdieron su inervación son reinervadas por nervios sanos adyacentes. El PUM resultante cambia desde una forma de onda simple hasta una que es más grande en amplitud, complejidad y duración; éstos se denominan *potenciales polifásicos* (véase fig. 25-24B). Se deben presentar como mínimo cinco deflexiones en el trazado para que un PUM se denomine polifásico (Abrams y col., 1988). Se considera que éstos representan el mayor número de fibras musculares por unidad motora que sigue a la reinervación. El músculo normal puede tener hasta el 15% de su actividad en forma de estos potenciales polifásicos; sin embargo, cuando la cantidad de actividad polifásica es significativamente mayor, está implicada una neuropatía. Otros hallazgos que sugieren neuropatía son los potenciales de fibrilación, que son espontáneos, de baja amplitud y corta duración, y las ondas agudas positivas, que son potenciales bifásicos asociados con potenciales de fibrilación.

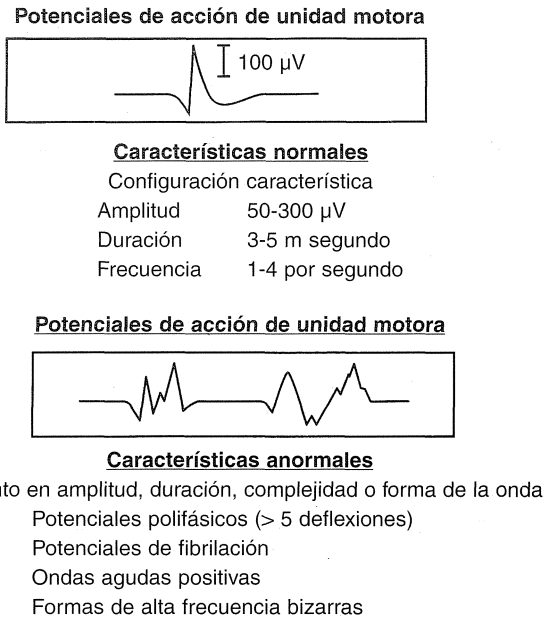


Fig. 25-24. A. Diagrama de un potencial de acción de unidad motora normal del esfínter masculino estriado periuretral. **B.** El diagrama de un potencial de acción de la unidad motora anormal muestra una forma completa.

Los estudios neurofisiológicos se encuentran más allá de la experiencia de la mayoría de los laboratorios de urodinamia y pocas veces están indicados. Su papel se halla en el diagnóstico de la neuropatía o la miopatía oculta. **En el paciente con hallazgos neurológicos fran-**

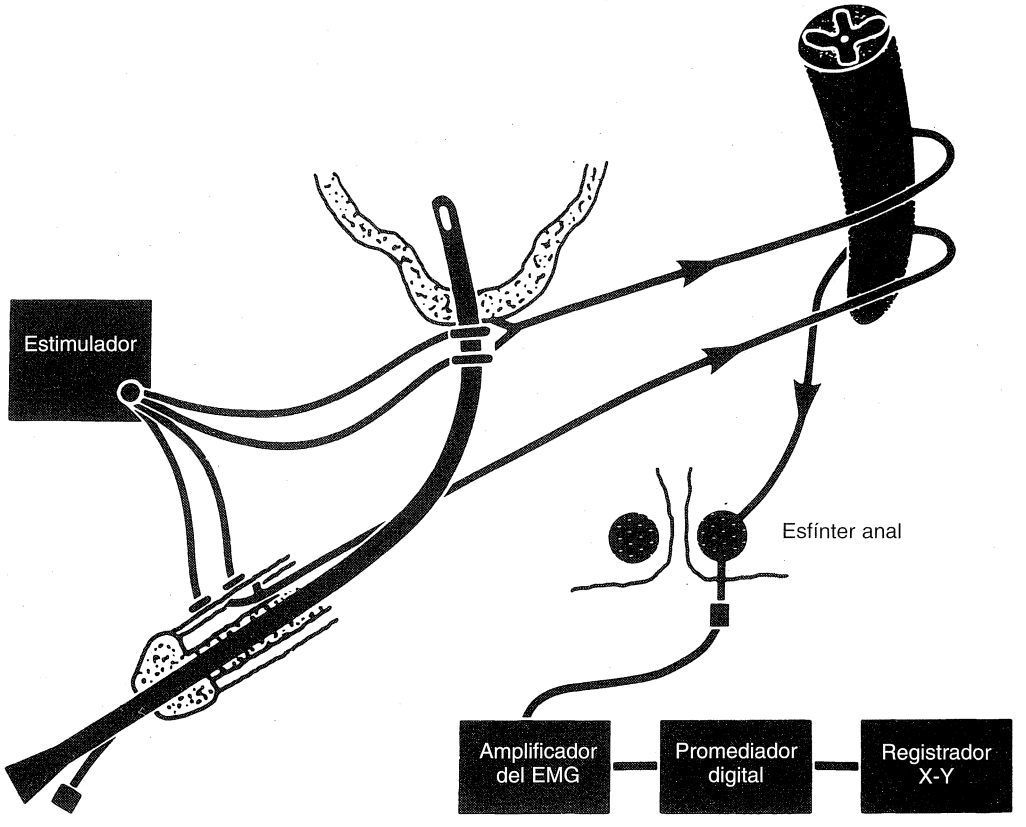


Fig. 25-25. Diagrama de los estudios de conducción nerviosa realizados para evaluar la integridad del arco reflejo sacro. EMG, electromiograma.

cos con disfunción vesical, el diagnóstico puede deducirse sin otros estudios. En estos casos, todo lo que está indicado es un estudio cinetológico para identificar el patrón de disfunción. Los estudios de PUM tienen un papel en la evaluación del paciente con disfunción vesical de causa desconocida en los que se sospecha neuropatía. También se utilizan en situaciones medicolegales en un intento por correlacionar los síntomas miccionales y la disfunción sexual con lesiones previas.

Estudios de la conducción nerviosa

Los estudios de conducción nerviosa se realizan mediante la estimulación de un nervio periférico y el monitoreo del tiempo que tarda en aparecer una respuesta en su músculo inervado (fig. 25-25). El período desde la estimulación hasta la respuesta se denomina la *latencia*. **Los estudios de conducción nerviosa son una prueba de la integridad de un arco reflejo y pueden ser indicadores relativamente sensibles de la presencia de enfermedad neurológica** (Galloway y col., 1985). En la práctica neurológica estos exámenes se realizan más a menudo como determinaciones de la latencia del reflejo bulbocavernoso. Requieren instrumentación compleja e interpretación cuidadosa del examinador. Se presentan respuestas anormales en distintas situaciones y son en particular diagnósticas en los pacientes con diabetes y neuropatías periféricas. En los sujetos con lesiones del cono medular o de la cola de caballo pueden hallarse latencias normales, prolongadas o ausentes, y no son infrecuentes las respuestas asimétricas. Los pacientes con lesiones suprasacras pueden tener latencias normales o bajas (26 a 30 ms) debido a la pérdida de vías nerviosas inhibidoras desde los centros superiores.

Los estudios de respuestas evocadas constituyen un medio de evaluar las vías neuronales aferentes mediante la aplicación de un estímulo en un nervio periférico (p. ej., nervio peniano dorsal/nervio pudendo) y el registro de la actividad cortical. Como tales, se los utiliza para evaluar la integridad de las vías periféricas, espinales y del SNC. También requieren instrumentación sofisticada que utiliza técnicas de promediación y su realización está limitada a centros especializados.

Inconvenientes de la electromiografía

La mayoría de los artificios del registro electromiográfico es secundaria a un potencial registrado que no surge de la despolarización del músculo estriado a estudiar. Las causas son artefactos o luces fluorescentes de la sala (voltaje de línea de 60 ciclos), una descarga a tierra incorrecta, un aislamiento defectuoso y el movimiento del paciente (que produce una línea basal oscilante).

BIBLIOGRAFÍA

Abrams P: New words for old: Lower urinary tract symptoms for "prostatism." BMJ 1994a;308:929-930.

Abrams P: In support of pressure-flow studies for evaluating men with lower urinary tract symptoms. Urology 1994b;44:153-155.

Abrams P: Objective evaluation of bladder outlet obstruction. Br J Urol 1995;76:11-15.

Abrams P: Bladder outlet obstruction index, bladder contractility index and bladder voiding eficiency: Three simple indices to define bladder voiding function. Br J Urol 1999;84:14-15.

Abrams PH, Griffiths DJ: The assessment of prostatic obstruction from urodynamic measurements and from residual urine. Br J Urol 1979; 51:129-134.

Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL, Andersen JT: The standardization of terminology of lower urinary tract function. Scand J Urol Nephrol Suppl 1988;114:5-19.

Abrams PH, Torrens M: Urine flow studies. Urol Clin North Am 1979; 6:71-79.

Appell RA: Sphincter insufficiency: Testing and treatment. Curr Opin Urol 1997;7:197-204.

Amundsen CL, Guralnick ML, Webster GD: Variations in strategy for the treatment of urethral obstruction after a pubovaginal sling procedure. J Urol 2000;164:434-437.

Amundsen C, Lau M, English SF, McGuire EJ: Do urinary symptoms correlate with urodynamic findings? J Urol 1999;161;1871-1874.

Andersen JT: Prostatism: Clinical, radiological and urodynamic aspects. Neurourol Urodyn 1982;1:2-59.

Ashlund K, Rentzhogh L, Sandstromb G: Effects of ice cold saline and acid solution in urodynamics. Proceedings of the 18th Annual Meeting of the International Continence Society, Oslo, Norway, 1988, pp 1-2.

Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al (AUA Measurement Committee): The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. J Urol 1992;148:1549-1557.

Barry MJ, Girman CJ, O'Leary MP, et al: Using repeated measures of symptom score, uroflowmetry and prostate specific antigen in the clinical management of prostate disease. J Urol 1995;153:99-103.

Bass JS, Leach GE: Bladder outlet obstruction in women. Probl Urol 1991;5:141

Blaivas JG: Multichannel urodynamic studies in men with benign prostatic hyperplasia: Indications and interpretation. Urol Clin North Am 1990; 17:543-552.

Blaivas JG, Labib KB, Michalik SJ: Failure of bethanecol denervation supersensitivity as a diagnostic aid. J Urol 1980 123:199.

Blaivas JG, Zayed AA, Labib KB: The bulbocavernosus reflex in urology: A prospective study of 299 patients. J Urol 1981;126:197-199.

Bloom DA, Knetchel JM, McGuire EJ: Urethral dilation improves bladder compliance in children with myelomeningocele and high leak point pressures. J Urol 1990;144:430-433.

Bors EH, Blinn KA: Spinal reflex activity for the vesical mucosa in paraplegic patients. Arch Neurol Psychiatry 1957;78:339.

Brown M, Wickham JEA: The urethral pressure profile. Br J Urol 1969; 41:211-217.

Bump RC, Coates KW, Cundiff GW, et al: Diagnosing intrinsic sphincter deficiency: Comparing urethral closure pressure, urethral axis, and Valsaiva leak point pressures. Am J Obstet Gynecol 1997,177:303-309.

Bump RC, Copeland WE, Hurt WG, Fantl JA: Dynamic urethral pressure/profilometry pressure transmission ratio determination in stress-incontinent and stress-continent subjects. Am J Obstet Gynecol 1988; 159:749-755.

Bump RC, Elser DM, Theofrastus JP, McClish DK: Valsalva leak point pressures in women with genuine stress incontinence: Reproducibility, effect of catheter caliber, and correlations with other measures of urethral resistance. Am J Obstet Gynecol 1995;173:551-557.

Chaikin DC, Blaivas JG, Rosenthal JE, Weiss JP: Results of pubovaginal sling for stress incontinence: A prospective comparison of instruments for outcome analysis. J Urol 1999;162:1670-1673.

Chancellor MB, Blaivas JG, Kaplan SA, Axelrod S: Bladder outlet obstruction versus impaired detrusor contractility: The role of uroflow. J Urol 1991;145:810-812.

Chancellor MB, Rivas DA: American Urological Association symptom index for women with voiding symptoms: Lack of index specificity fot benign prostatic hyperplasia. J Urol 1993;150:1706-1709.

Chancellor MB, Rivas DA, Keeley FX, et al: Similarity of the American Urologic Association symptom index among men with benign prostate hyperplasia (BPH), urethral obstruction not due to BPH and detrusor hyperreflexia without outlet obstruction. Br J Urol 1994; 74:200-203.

Combs AJ, Horowitz M: A new technique for assessung detrusor leak point pressure in patients with spina bifida. J Urol 1996;156:757-760.

Combs AJ, Nitti VW: Significance of rectal contractions noted on multichannel urodynamics. Neurourol Urodyn 1995;14:73-80.

Creighton SM, Pearce JM, Robson I, et al: Sensory urgency: How full is your bladder? Br Obstet Gynecol 1991;98:1287-1289.

Cummings JM, Boullier JA, Parra RO, Wozniak-Petrofsky J: Leak point pressures in women with urinary stress incontinence: Correlation with patient history. J Urol 1997;157:818-820.

Dajani AS, Bisno AL, Chung KJ, et al: Prevention of bacterial endocarditis: Recommendations of the American Heart Association. JAMA 1990; 264:2919-2922.

Decter RM, Harpster L: Pitfalls in determination of leak point pressure. J Urol 1992;148:588-591.

De la Rosette JJ, Wibes WP, Schafer W: Relationships between lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: Results from the ICS-BPH study. Neurourol Urodyn 1998;17:99-108.

Desmond AD, Ramayya GR: Comparison of pressure flow studies with micturitional urethral pressure profiles in the diagnosis of urinary outflow obstruction. Br J Urol 1988;61:224-229.

Donovan JJ, Abrams P, Peters TJ: The ICS-BPH Study: The psychometric validity and reliability of the ICS*male* questionnaire. Br J Urol 1996; 77:554-562.

Donovan JJ, Kay HE, Peters TJ, et al: Using the ICS*QoL* to measure the impact of lower urinary tract symptoms on quality of life: Evidence from the ICS-BPH study. Br J Urol 1997;80:712-721.

DuBeau CE, Sullivan MP, Cravalho E, et al: Correlation between micturitional urethral pressure profile and pressure-flow criteria in bladder outlet obstruction. J Urol 1995;154:498-503.

Einhoming G: Simultaneous recording of intravesical and intraurethral pressure. Acta Chir Scand 1961;276:1-6.

Faerber GJ, Vashi AR: Variations un Valsalva leak point pressure with increasing vesical volume. J Urol 1998;159:1909-1911.

Farrar DJ, Osbome JL, Stephenson TP, et al: A urodynamic view of bladder outflow obstruction in the female: Factors influencing the results of treatment. Br J Urol 1975;47:815-822.

Feneley MR, Dunsmuir WD, Pearce J, et al: Reproducibility of uroflow measurement: Experience during a double-blind placebo-controlled study of doxazosin in benign prostatic hyperplasia. Urology 1996; 47:658-663.

Flood HD, Ritchey ML, Bloom DA, et al: Outcome of reflux in children with myelodysplasia managed by bladder pressure monitoring. J Urol 1994,152:1574-1577.

Fowler CJ, Christmas TJ, Chapple CR, et al: Abnormal eletromyographic activity of the urethral sphincter, voiding dysfunction, and polycystic ovaries: A new syndrome? BMJ 1988;297:1436-1438.

Galloway NTM, Chisholm GD, McInnes A: Patterns and significance of the sacral evoked response (the urologist's knee jerk). Br J Urol 1985;57:145-147.

Gardy M, Kozminski M, DeLancey J, et al: Stress uncontinence and cystoceles. J Urol 1991;145:1211-1213.

Geirsson G, Lindstrom S, Fall M: The bladder cooling reflex and the use of cooling as stimulus to the lower urinary tract. J Urol 1999; 162:1890-1896.

Gerstenberg TC, Anderson JT, Klarskov P, et al: High flow intravesical obstruction in men: Symptomatology, urodynamics and the results of surgery. J Urol 1982;127:943-946.

Ghoniem GM, Walters F, Lewis V: The value of the vaginal pack test in large cystoceles. J Urol 1994;152:931-934.

Gleason D, Reilly B: Gas cystometry. Urol Clin North Am 1979;6:85-88.

Glenning PP: Urinary voiding patterns of apparently normal women. Aust N Z J Obstet Gynecol 1985;25:62-65.

Griffiths DJ: The mechanics of the urethra and micturition. Br J Urol 1973;45:497-507.

Griffiths DJ: Urodynamic assessment of bladder function. Br J Urol 1977; 49:29-36.

Griffiths DJ: Pressure-flow studies of micturition. Urol Clin North Am 1996;23:279-297.

Griffiths D, Hofner K, van Mastrigt R, et al: Standardization of terminology of lower urinary tract function: Pressure-flow studies of voiding, urethral resistance, and urethral obstruction. Neurourol Urodyn 1997;16:1-18.

Griffiths D, van Mastrigt R, Bosch R: Quantification of urethral resistance and bladder function during voiding, with special reference to the effects of prostate size reduction on urethral obstruction due to benign prostatic hyperplasia. Neurourol Urodyn 1989;8:12-27.

Grino PB, Bruskewitz R, Blaivas JG, et al: Maximum urinary flow rate by uroflowmetry: Automatic or visual unterpretation. J Urol 1993; 14:339-341.

Groutz A, Blaivas JG, Chaikin DC: Bladder outlet obstruction in women: definition and characteristics. Neurourol Urodyn 2000a;19:213-220.

Groutz A, Blaivas JG, Fait G, et al: The significance of the American Urological Association Symptom Index score in the evaluation of women with bladder outlet obstruction. J Urol 2000b;163:207-211.

Haab F, Zimmem PE, Leach GE: Female stress urinary incontinence due to intrinsic sphincter deficiency: Recognition and management. J Urol 1996;156:3-17.

Haylen BT, Ashby D, Suthers JR: Maximum and average urine flow rates in normal male and female populations–the Liverpool nomograms. Br J Urol 1989;64:30-38.

Haylen BT, Parys BT, Anyagbunam WI, et al: Urine flow rates in male and female urodynamic patients compared with the Liverpool nomograms. Br J Urol 1990;65:483-487.

Heritz DM, Blaivas JG: Evaluation of urinary tract dysfunction. In Raz S (ed): Female Urology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 89-96.

Heslington K, Hilton P: A comparison of ambulatory monitoring and conventional cystometry in asymptomatic female volunteers. Neurourol Urodyn 1995;14:534-535.

Hofner K, Kramer AE, Tan HK, et al: CHESS classification of bladder-outflow obstruction. A consequence in the discussion of current concepts. World J Urol 1995;13:59-64.

Hsu THS, Rackley RR. Appell RA: The supine stress test: A simple method to detect intrinsic urethral sphincter dysfunction. J Urol 1999; 162:460-463.

Hung CT, Lin AT, Chen KK, Chang LS: The subjective assessment and pressure-flow study of outcome of surgical treatment for patients with proslafism and high voiding pressure. Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei) 1995;56:186-191.

James ED, Flack FC, Caldwell KPS, Martin MR: Continuous measurement of urine loss and frequency in incontinent patients. Br J Urol 1971;43:233-237.

Jensen KM-E: Clinical evaluation of routine urodynamic investigation in prostatism. Neurourol Urodyn 1989;8:545-578.

Jensen KM-E, Jorgensen JB, Morgensen P: Urodynamics in prostatism: I. Prognostic value of uroflowmetry. Scand J Urol Nephrol 1988a; 22:109-117.

Jensen KN-E, Jorgensen JB, Morgensen P: Urodynamics in prostatism: II. Prognostic value of pressure-flow study combined with stop-flow test. Scand J Urol Nephrol Suppl 1988b;144:72-77.

Jorgensen JB, Jensen KN-E: Uroflowmetry. Urol Clin Nonh Am 1996; 23:237-242.

Jorgensen JB, Mortensen T, Hummelmose T, et al: Mechanical versus visual evaluation of urinary flow curves and patterns. Urol Int 1993; 51:15-18.

Khoury JM, Marson L, Carson CC 3rd: A comparative study of the Abrams-Griffiths nomogram and the linear passive urethral resistance relation to determine bladder outlet obstruction. J Urol 1998;159: 758-760.

Klingler HC, Madersbacher S, Djavan B, et al: Morbidity of the evaluation of the lower urinary tract with transurethral multichannel pressure-flow studies. J Urol 1998;159:191-194.

Krum H, Louis WJ, Brown DJ, Howes LG: A study of the atpha-l adrenoreceptor blocker prazosin in the prophylactic management of autonomic dysreflexia in high spinal cord injury patients. Clin Autonom Res 1992:2:83-88.

Lapides J, Friend CR, Ajemian EP, Reus WF: A new test for neurogenic bladder. J Urol 1962;88:245-247.

Lecamwasam HS, Sullivan MP, Desirreddi N, et al: Voidung profilometry as a diagnostic aid in patients with prostatism: Assessment with post-therapeutic symptom evaluation. Neurourol Urodyn 1994;13: 391-392.

Lemack GE, Zimmem PE: Pressure flow analysis may aid in identifying women with outflow obstruction. J Urol 2000,163:1823-1828.

Lim CS, Abrams P: The Abrams-Griffiths nomogram. World J Urol 1995;13:34-39.

Lloyd LK: Monitoring the upper tracts in neurogenic bladder dysfunction. Probl Urol 1989;3:72.

Lloyd LK, Kuhlemeier KV, Fine PR, et al: Prediction of pyelocaliectasis in follow-up of patients with spinal cord injury. Br J Urol 1987;59: 122-126.

Madersbacher S, Pycha A, Klimgler CH, et al: The International Prostate Symptom Score in both sexes: A urodynamics-based comparison. Neurourol Urodyn 1999;18:173-182.

Marshall VR, Ryall RL, Austin ML, Sunclair GR: The use of urinary flow rates obtained from voided volumes less than 150 mL in the assessment of voiding ability. Br J Urol 1983;55:28-33.
Massey JA, Abrams PA: Obstructed voiding in the female. Br J Urol 1988;61 :36-39.
McGuire EJ: Urodynamic evaluation of stress incontinence. Urol Clin North Am 1995;22:551-555.
McGuire EJ, Cespedes RD, Cross CA, O'Connell HE: Videourodynamic studies. Urol Clin North Am 1996a;23:309-321.
McGuire EJ, Cespedes RD, O'Connell HE: Leak-point pressures. Urol Clin North Am 1996b;23:253-262.
McGuire EJ, Fitzpatrick CC, Wan J, et al: Clinical assessment of urethral sphincter function. J Urol 1993;150:1452-1454.
McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM: Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. J Urol 1981;126: 205-209.
McInerney PD: The practice of urodynamics. In Mundy AR, Stephenson TP, Wein AJ (eds): Urodynamics: Principles, Practice and Application, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1994, pp 101-110.
McLennan MT, Bent AE: Supine empty stress test as a predictor of low Valsalva leak point pressure. Neurourol Urodyn 1998;17:121-127.
McLoughlin J, Gill KP, Abel PD, Williams G: Symptoms versus flow rates versus urodynamics in the selection of patients for prostatectomy. Br J Urol 1990;66:303-305.
Meyer S, DeGrandi P, Schmidt N, et al: Urodynamic parameters in patients with slight and severe genuine stress incontinence: Is the stress profile useful? Neurourol Urodyn 1994;13:21-28.
Mosso O, Pellicani P: Sur les functions de la vessie. Arch Ital Biol 1882;1:97-128.
Neal DE: Ambulatory urodynamics. In Mundy AR, Stephenson TP, Wein AJ (eds): Urodynamics: Principles, Practice and Application, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1994, pp 133-144.
Nielsen KK, Nording J, Hald T: Critical review of the diagnosis of prostatic obstruction. Neurourol Urodyn 1994;13:201-217.
Nitti VW: Cystometry and abdominal pressure monitoring. In Nitti VW (ed): Practical Urodynamics. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 38-51.
Nitti VW, Combs AJ: Correlation of Valsalva leak point pressure with subjective degree of stress urinary incontinence in women. J Urol 1996;155:281-285.
Nitti VW, Combs AJ: Urodynamics: when, why and how. In Nitti VW (ed): Practical urodynamics. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 15-26.
Nitti VW, Raz S: Obstruction following anti-incontinence procedures: Diagnosis and treatment with transvaginal urethrolysis. J Urol 1994; 152:93-98.
Nitti VW, Tu LM, Gitlin J: Diagnosing bladder outlet obstruction in women. J Urol 1999;161:1535-1540.
Norris JP, Staskin DR: History, physical examination, and classification of neurogenic voiding dysfunction. Urol Clin North Am 1996;23: 337-343.
O'Donnell P: Electromyography. In Nitti VW (ed): Practical Urodynamics. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 65-71.
O'Leary MP: Evaluating symptoms and functional status in benign prostate hyperplasia. Br J Urol 1995;76:25-28.
Papa Petros PE, Elmsten U: Tests for detrusor instability in women. Acta Obstet Gynecol Scand 1993;72:661-667.
Pavlakis AJ, Siroky MB. Goldstein I, Krane RJ: Neurourologic findings in Parkinson's disease. J Urol 1983;129:80-83.
Pel JJM, van Mastrigt R: Non-invasive measurement of bladder pressure using an external catheter. Neurourol Urodyn 1999;18:455-475.
Perez LM, Khoury JM, Webster GD: The value of urodynamic studies in infants less than one year of age with spinal dysraphism. J Urol 1992;148:584-587.
Perez LM, Webster GD: The history of urodynamics. Neurourol Urodyn 1992;11:1.
Perkash I: Urodynamic evaluation: Periurethral striated EMG vs. perianal striated EMG. Paraplegia 1980;18:275-282.
Petrou SP, Kollmorgen TA: Valsalva leak point pressure and bladder volume. Neurourol Urodyn 1998;17:3-7.
Raz S: Objective assessment of bladder response to ice water test. J Urol 1973; 109:603-604.
Rees DLP, Whitefield HN, Islam AKMS, et al: Urodynamic findings in adult females with frequency and dysuria. Br J Urol 1976;47:853-860.
Reynard JM, Lim C, Swami S, Abrams P: The obstructive effect of a urethral catheter. J Urol 1996;155:901-903.
Reynard JM, Yang Q, Donovan JL, et al: The ICS-BPH Study: Uroflowmetry, lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. Br J Urol 1998;82:619-623.
Richardson DA: Value of the cough pressure profile in the evaluation of patients with stress incontinence. Am J Obstet Gynecol 1986;155: 808-811.
Robertson AS, Griffiths C, Neal DE: Conventional urodynamics and ambulatory monitoring in the definition and management of bladder out-flow obstruction. J Urol 1996;155:506-511.
Robertson AS, Griffiths CJ, Ramsden PD, et al: Bladder function in healthy volunteers: Ambulatory monitoring and conventional urodynamic studies. Br J Urol 1994;73:242-249.
Rollema HJ, van Mastrigt R: Improved indication and followup in transurethral resection of the prostate using the computer program CLIM: A prospective study. J Urol 1992;148:111-116.
Romanzi LJ, Polaneczky M, Glazer HI: Simple test of pelvic muscle contraction during pelvic examination: Correlation to surface electromyography. Neurourol Urodyn 1999;18:603-612.
Rosario DJ, MacDiarmid SA, Radley SC, Chapple CR: A comparison of ambulatory and conventional urodynamic studies in men with borderline outlet obstruction. Br J Urol 1999;83;400-409.
Schafer W: The contribution of the bladder outlet to the relation between pressure and flow rate during micturition. In Hinman F Jr (ed): Benign Prostatic Hypertrophy. New York, Springer-Verlag, 1983, pp 470-496.
Schafer W: Urethral resistance? Urodynamic concepts of physiological and pathological bladder outlet function during voiding. Neurourol Urodyn 1985;4:161-201.
Schafer W: Principles and clinical application of advanced urodynamic analysis of voiding function. Urol Clin North Am 1990;17:553-566.
Schafer W: Analysis of bladder-outlet function with the linearized passive urethral resistance relation. linPURR. and a disease-specific approach for grading obstruction: From complex to simple. World J Urol 1995; 13:47-58.
Schafer W, Noppeney R, Rubben H, Lutzeyer W: The value of free flow rate and pressure/flow studies in the routine investigation of BPH patients. Neurourol Urodyn 1988;7:219-221.
Scholtmeijer RJ, Nijman RJM: Vesicoureteric reflux and videourodynamic studies: Results of a prospective study after three years of follow-up. Urology 1994;43:714-718.
Serels SR, Rackley RR, Appell RA: Surgical treatment for stress urinary incontinence associated with Valsalva induced detrusor instability. J Urol 2000;163:884-887.
Sethia KK, Smith JC: The effect of pH and lignocaine on detrusor instability. Br J Urol 1987;60:516-518.
Shah PJR: The assessment of patients with a view to urodynamics. In Mundy AR, Stephenson TP, Wein AJ (eds): Urodynamics: Principles, Practice and Application, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1994, pp 85-94.
Sirls LT, Kirkemo AK, Jay J: Lack of correlation of the American Urological Association symptom 7 index with urodynamic bladder outlet obstruction. Neurourol Urodyn 1996;15:447-457.
Siroky MB: Interpretation of urinary flow rates. Urol Clin North Am 1990;17:537-542.
Siroky MB, Krane RJ: The history and examination in neuro-urology. In Krane RJ, Siroky MB (eds): Clinical Neuro-urology, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1991, pp 275-284.
Siroky MB, Olsson CA, Krane RJ: The flow rate nomogram: I. Development. J Urol 1979;122:665-668.
Spangberg A: Estimation of urethral resistance by curve fitting in the pressure-flow plot. Theory and experience in normal men and men with benign prostatic hypertrophy. World J Urol 1995;13:65-69.
Spangberg, Terio H, Engberg A, Ask P: Quantification of urethral function based on Griffiths' model of flow through elastic tubes. Neurourol Urodyn 1989:8:29-52.
Steele GS, Sullivan MP, Yalla SV: Urethral pressure profilometry: Vesicourethral pressure measurements under resting and voiding conditions. In Nitti VW (ed): Practical Urodynamics. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 108-130.
Stephenson TP: The interpretation of conventional urodynamics. In Mundy AR, Stephenson TP, Wein AJ (eds): Urodynamics: Principles, practice and Application, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1994, pp 111-132.

Stohrer M, Goepel M, Kondo A, et al: The standardization of terminology in neurogenic lower urinary tract dysfunction with suggestions for diagnostic procedures. Neurourol Urodyn 1999;18:139-158.

Sullivan MP, Comiter CV, Yalla SV: Micturitional urethral pressure profilometry. Urol Clin North Am 1996;23:263-78.

Susset JG: Cystometry. In Krane RJ, Siroky MB (eds): Clinical Neurourology, 2nd ed. Boston, Little. Brown, 1991, pp 163-184.

Swift JE, Ostergard DR: A comparison of stress leak point pressure and maximum urethral closure pressure in patients with genuine stress urinary incontinence. Obstet Gynecol 1995;85:704-708.

Swithinbank LV, James M, Shepherd A, Abrams P: Role of ambulatory urodynamic monitoring in clinical urological practice. Neurourol Urodyn 1999:18:215-222.

Thyberg M, Ertgaard P, Gylling M, Granerus G: Effect of nifedipine on cystometry-induced elevation of blood pressure in patients with reflex urinary bladder after high level spinal cord injury. Paraplegia 1994;32:308-313.

van Mastrigt R: Urodynamic analysis using an on-line computer. Neurourol Urodyn 1987:6:206-207.

van Waalwijk van Doom E, Anders K, Khullar V, et al: Standardisation of ambulatory urodynamic monitoring: Report of the standardisation sub-committee of the International Continence Society for ambulatory urodynamic studies. Neurourol Urodyn 2000;19:113-125.

van Waalwijk van Doorn ESC, Meier AHP. et al: Ambulatory urodynamics: Extramural testing of the lower and upper urinary tract by Holter monitoring of cystometrogram, uroflowmetry, and renal pelvic pressures. Urol Clin North Am 1996;23:345-371.

Victor A, Larsson G, Asbrink AS: A simple patient-administered test for objective quantification of the symptom of urinary incontinence. Scand J Urol Nephrol 1987;21:277-279.

Walker RMH, di Pasquale B, Hubregtse M, St Clair Carter S: Pressure-How studies in the diagnosis of bladder outlet obstruction: A study comparing suprapubic and transurethral techniques. Br J Urol 1997; 79:693-697.

Walker RMH, Patel A, St Clair Carter S: Is there a clinically significant change in pressure-flow study values after urethral instrumentation in patients with lower urinary tract symptoms? Br J Urol 1998;81:206-210.

Wang SC, McGuire EJ, Bloom DA: Urethral dilation in the management of urologic complications of myelodysplasia. J Urol 1989;142: 1504-1505.

Webb RJ, Griffiths CJ, Ramsden PD, Neal DE: Ambulatory monitoring of bladder pressure in low compliance neurogenic bladder difunction. J Urol 1992;148:1477-1481.

Webb RJ, Styles RA, Griffiths CJ, et al: Ambulatory monitoring of bladder pressures in patients with low compliance as a result of neurogenic bladder dysfunction. Br J Urol 1989;64:150-154.

Webster GD, Koefoot RB: The after contraction in urodynamic micturition studies. Neurourol Urodyn 1983;2:213-218.

Webster GD, Kreder KJ: Voiding dysfunction following cystourethropexy: its evaluation and management. J Urol 1990;144:670-673.

Webster GD, Older RA: Video urodynamics. Urology 1980a;16:106-114.

Webster GD, Older RA: Value of subtracted bladder pressure measurement in routine urodynamics. Urology 1980b;16:656-660.

26
DISFUNCIÓN NEUROMUSCULAR DE LAS VÍAS URINARIAS INFERIORES Y SU MANEJO

Alan J. Wein

OBJETIVOS Y RESEÑA GENERAL

PATRONES GENERALES DE LA DISFUNCIÓN MICCIONAL NEUROPÁTICA

Resumen

Plasticidad

ENFERMEDAD EN EL TRONCO ENCEFÁLICO Y POR ENCIMA DE ÉL

Enfermedad cerebrovascular
Accidente cerebrovascular del tronco encefálico

Demencia

Lesión encefálica traumática

Tumor encefálico

Ataxia cerebelosa

Hidrocefalia a presión normal

Parálisis cerebral

Enfermedad de Parkinson

Atrofia multisistémica; síndrome de Shy-Drager

ENFERMEDADES QUE AFECTAN PRINCIPALMENTE LA MÉDULA ESPINAL

Esclerosis múltiple

Enfermedades difusas diversas del SNC que producen disfunción miccional
Enfermedad de Lyme
Paraplejía espástica hereditaria
Paraparesia espástica tropical
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
Encefalomielitis diseminada aguda
Siringomielia
Mielopatía por esquistosomas
Distrofia simpática refleja
Otros trastornos

Lesión de la médula espinal
Epidemiología, morbilidad, conceptos generales
Shock medular
Lesión de la médula espinal suprasacra
Lesión de la médula espinal sacra
Correlación neurológica y urodinámica
Hiperreflexia autonómica
Reflujo vesicoureteral
Lesión de la médula espinal en las mujeres
Lesión de la médula espinal y cáncer de vejiga

Mielopatía cervical

Mielitis transversa

Disrafismo neuroespinal

Tabes dorsal, anemia perniciosa

Poliomielitis

ENFERMEDAD DISTAL A LA MÉDULA ESPINAL

Discopatía

Estenosis espinal

Cirugía pelviana radical

Infecciones por herpesvirus

Diabetes mellitus

Síndrome de Guillain-Barré

TRASTORNOS DIVERSOS RELACIONADOS DE MANERA DEFINITIVA, PROBABLE O POSIBLE CON UNA DISFUNCIÓN NEUROMUSCULAR

Disinergia detrusor-esfínter

Micción disfuncional

Disfunción del cuello vesical

Obstrucción del tracto de salida vesical en las mujeres

Micción de baja presión/bajo flujo en hombres más jóvenes: la vejiga perezosa

Retención urinaria; síndrome de Fowler en mujeres jóvenes

Retención urinaria posoperatoria

Hipertiroidismo

Esquizofrenia

Gastroparesia

Miastenia gravis

Síndrome de Isaacs

Encefalopatía de Wernicke

Adrenomieloneuropatía

Esclerosis sistémica (esclerodermia)

Síndrome de Ehlers-Danlos

Distrofia miotónica

Radiación

La vejiga desfuncionalizada

Envejecimiento

Endometriosis vesical

TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN MICCIONAL NEUROMUSCULAR

TRATAMIENTO PARA FACILITAR EL LLENADO VESICAL/ALMACENAMIENTO DE ORINA

Inhibición de la contractilidad vesical/reducción de la aferencia sensitiva/aumento de la capacidad vesical

- Terapia conductual
- Tratamiento farmacológico
  - Agentes anticolinérgicos: fármacos específicos
  - Fármacos con acciones mixtas
  - Antagonistas del calcio
  - Abridores de los canales del potasio
  - Inhibidores de las prostaglandinas
  - Agonistas β-adrenérgicos
  - Antagonistas α-adrenérgicos
  - Antidepresivos tricíclicos
  - Dimetilsulfóxido
  - Inhibidores polisinápticos
  - Reducción de la aferencia sensitiva
  - Otros agentes farmacológicos
  - Otros mecanismos de entrega de fármacos
  - Tratamiento farmacológico de la hiperactividad en las neovejigas aumentadas o intestinales
- Sobredistensión vesical
- Electroestimulación /neuromodulación
- Acupuntura y electroacupuntura
- Interrupción de la inervación
  - Muy central (bloqueo subaracnoideo)
  - Menos central (rizotomía sacra, rizotomía sacra selectiva)
  - Desnervación vesical periférica y perivesical
  - Cistoplastia de ampliación
- Incremento de la resistencia en el tracto de salida
  - Terapia conductual
  - Electroestimulación
  - Agentes farmacológicos
  - Compresión mecánica no quirúrgica
  - Procedimiento de suspensión quirúrgica y cabestrillos: compresión o cierre quirúrgico
- Prevención del problema
  - Agentes similares a la hormona antidiurética
  - Diuréticos
  - Cateterismo intermitente limpio
  - Cateterismo continuo
  - Derivación urinaria
  - La vejiga artificial
  - Dispositivos colectores externos
  - Productos absorbentes

Tratamiento para facilitar la evacuación vesical

- Aumento de la presión intravesical/contractilidad vesical
  - Compresión externa, maniobra de Valsalva
  - Promoción o iniciación de contracciones reflejas
  - Tratamiento farmacológico
  - Cistoplastia de reducción
  - Mioplastia vesical
  - Electroestimulación
- Disminución de la resistencia del tracto de salida
  - En un sitio de obstrución anatómica
  - En el nivel del esfínter liso
  - En el nivel del esfínter estriado
- Prevención del problema

OBJETIVOS Y RESEÑA GENERAL

Este capítulo comienza resumiendo, en general, las anomalías del ciclo de la micción producidas por diferentes tipos de enfermedad, lesión o disfunción neuromuscular. Se consideran ciertos factores secundarios que pueden modificar el tipo de disfunción miccional observado y que, una vez establecido, puede producir la persistencia de una anomalía del llenado/almacenamiento o de la micción/evacuación, aun después de que desaparecieron o se controlaron el factor o los factores precipitantes iniciales. Se describen luego en detalle los tipos específicos de disfunción miccional secundarios a las categorías más frecuentes de enfermedad, lesión o disfunción neuromuscular. En condiciones ideales, en cualquiera de estas exposiciones, se deben describir los estados esperados de los siguientes parámetros:

1. Actividad de detrusor (normal, hiperactivo/hiperrefléxico, arrefléxico, contractilidad deteriorada).
2. Distensibilidad del detrusor (normal, disminuida, aumentada).
3. Actividad del esfínter liso (sinérgica, disinérgica).
4. Actividad del esfínter estriado (sinérgica, disinérgica, bradicinética, deterioro del control voluntario, tono fijo).
5. Sensibilidad (normal, ausente, deteriorada).

En el cuadro 26-1 se intenta resumir muchas de estas disfunciones sobre la base del tipo más frecuente de patrón que es el resultado de una enfermedad/lesión/disfunción dada, en la medida en que concierne a los parámetros que acabamos de mencionar. Esta clasificación

Cuadro 26-1. *Patrones más frecuentes de disfunciones miccionales típicas observadas con distintos tipos de enfermedad o lesión neurológica*

Trastorno	*Actividad del detrusor*	*Distensibilidad*	*Esfínter liso*	*Esfínter estriado*	*Otros*
Accidente cerebrovascular	+	N	S	S ± VC	Puede haber una menor sensación de los episodios de las vías urinarias
Tumor encefálico	+	N	S	S	Puede haber una menor sensación de los episodios de las vías urinarias
Parálisis cerebral	+	N	S	S D (25%) ± VC	
Enfermedad de Parkinson	+ A	N	S	S Bradicinesia	
Síndrome de Shy-Drager	+ A	N ↓	O	S	El esfínter estriado puede mostrar desnervación
Esclerosis múltiple	+ (5-30%) A	N	S	S D (30 -65%)	Las cifras de disinergia se refieren al porcentaje de los afectados con hiperreflexia del detrusor
Lesión de la médula espinal					
Suprasacra	+	N	S	D	El esfínter liso puede ser disinérgico si la lesión está por encima de T7
Sacra	–	N ↓ (se puede desarrollar)	CNR O (se puede desarrollar)	F	
Hiperreflexia autonómica	+	N	D	D	
Mielodisplasia	– +	N ↓ (se puede desarrollar)	O	F	Los hallazgos varían ampliamente en diferentes series El esfínter estriado comúnmente muestra cierta evidencia de desnervación
Tabes, anemia perniciosa	A –	N ↑	S	S	El problema primario es la pérdida de sensación. El detrusor puede descompensarse en forma secundaria a sobredistensión
Discopatía	–	N	CNR	S	El esfínter estriado puede mostrar evidencia de desnervación y tono fijo
Cirugía pelviana radical	A –	↓ N	O	F	
Diabetes	A – +	N ↑	S	S	Contribuye la pérdida sensitiva, pero también existe una neuropatía motora Algunas series recientes comunican predominio de contracciones involuntarias

Actividad del detrusor: A, alterada; +, contracción involuntaria; –, arreflexia.
Distensibilidad: N, normal; ↓, disminuida; ↑, aumentada.
Esfínter liso: S, sinérgico; D, disinérgico; O, abierto, incompetente en reposo; CNR, competente, no relajante.
Esfínter estriado: S, sinérgico; D, disinérgico; ±VC, el control voluntario puede estar alterado; F, tono fijo.

Cuadro 26-2. *Tratamiento para facilitar el almacenamiento de orina/llenado vesical*

Relacionado con la vejiga (inhibición de la contractilidad vesical, disminución de las aferencias sensitivas o aumento de la capacidad vesical)
- Terapia conductual
  - Educación
  - Restricción de líquidos
  - Entrenamiento vesical
  - Evacuación vesical cronometrada o micción estimulada
  - Fisioterapia del piso pelviano ± biorretroalimentación
- Terapia farmacológica
  - Agentes anticolinérgicos
  - Fármacos con acciones mixtas
  - Antagonistas del calcio
  - Agentes que abren los canales del potasio
  - Inhibidores de las prostaglandinas
  - Agonistas β-adrenérgicos
  - Antagonistas α-adrenérgicos
  - Antidepresivos tricíclicos; inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina
  - Dimetilsulfóxido de dimetilo (DMSO)
  - Inhibidores polisinápticos
  - Capsaicina, resiniferatoxina y agentes similares
- Sobredistensión vesical
- Electroestimulación y neuromodulación
- Acupuntura y electroacupuntura
- Interrupción de la inervación
  - Muy central (bloqueo subaracnoideo)
  - Menos central (rizotomía sacra, rizotomía sacra selectiva)
  - Motora y sensitiva periférica
- Cistoplastia de ampliación (intestino, autólogo, ingeniería tisular)

Relacionada con el tracto de salida (aumento de la resistencia del tracto de salida)
- Terapia conductual
- Electroestimulación
- Terapia farmacológica
  - Agonistas α-adrenérgicos
  - Antidepresivos tricíclicos; inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina
  - Antagonistas, agonistas β-adrenérgicos
  - Estrógenos
- Dispositivos oclusivos o de sostén vaginales y perineales; tapones uretrales
- Compresión periuretral no quirúrgica
  - Polytef®, colágeno, durasfera periuretrales
- Suspensión vesicouretral ± reparación de prolapso (femenino)
- Procedimientos de cabestrillo ± reparación de cabestrillo (femenino)
- Cierre del tracto de salida vesical
- Esfínter urinario artificial
- Reconstrucción del tracto de salida vesical
- Mioplastia

Evitación del problema
- Agentes similares a la hormona antidiurética
- Diuréticos de acción corta
- Cateterismo intermitente
- Dispositivos de recolección externa
- Productos absorbentes
- Cateterismo continuo
- Derivación urinaria

abreviada no pretende ser exhaustiva sino que indica simplemente que, en su mayor parte, un individuo con una anomalía neurológica específica, y una disfunción miccional debida a ella, tiene el tipo de disfunción que se muestra.

El capítulo concluye con una consideración detallada de los distintos tipos de terapia disponible para el manejo de la disfunción miccional. Acorde con la preferencia de un tipo funcional de clasificación de la disfunción miccional y su tratamiento (véase cap. 24, Fisiopatología y clasificación de la disfunción miccional), se los considera dentro de una clasificación funcional del tratamiento, que se resume en los cuadros 26-2 y 26-3. Aunque la mayoría de los tratamientos son aplicables a todos los tipos de dis-

Cuadro 26-3. *Tratamiento para facilitar la evacuación vesical/micción*

Relacionado con la vejiga (aumento de la presión intravesical o facilitación de la contractilidad vesical)
- Compresión externa, Valsalva
- Promoción o iniciación de contracción refleja
  - Zonas o maniobras gatillo
  - "Entrenamiento" vesical; drenaje corriente
- Terapia farmacológica
  - Agentes parasimpaticomiméticos
  - Prostaglandinas
  - Bloqueantes de la inhibición
    - Antagonistas α-adrenérgicos
    - Antagonistas de los opiáceos
- Cistoplastia de reducción
- Mioplastia vesical
- Electroestimulación
  - Directamente a la vejiga o la médula espinal
  - Directamente a las raíces nerviosas
  - Intravesical (transuretral)
  - Neuromodulación

Relacionado con el tracto de salida (aumento de la resistencia del tracto de salida)
- En el sitio de la obstrucción anatómica
  - Terapia farmacológica: disminuir el tamaño o el tono de la próstata
    - Antagonistas α-adrenérgicos
    - Inhibidores de la 5 α-reductasa
    - Agonistas/antagonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante
    - Antiandrógenos
  - Prostatectomía, prostatomía (diatermia, calor)
  - Incisión o resección del cuello vesical
  - Reparación o dilatación de estrechez uretral
  - Tutor intrauretral
  - Dilatación con balón de estrechez/contractura
- En el nivel del esfínter liso
  - Terapia farmacológica
    - Antagonistas α-adrenérgicos
    - Agonistas β-adrenérgicos
  - Resección o incisión transuretral
  - Plástica en Y-V
- En el nivel del esfínter estriado
  - Terapia conductual ± biorretroalimentación
  - Psicoterapia
  - Terapia farmacológica
    - Benzodiazepinas
    - Baclofén
    - Dantroleno
    - Antagonistas α-adrenérgicos
    - Toxina botulínica A (inyección)
  - Sobredilatación uretral
  - Esfinterotomía quirúrgica
  - Tutor uretral
  - Interrupción del nervio pudendo

Evitación del problema
- Cateterismo intermitente
- Cateterismo continuo
- Derivación urinaria (conducto)

función miccional, algunos se consideran con gran detalle en otro sitio del texto y cuando están indicados de ese modo, y en este capítulo solo aparece una breve sinopsis. Los tipos de disfunción miccional pediátrica y su manejo se cubren de manera específica en el capítulo 64, Disfunción miccional en los niños – neurogénica y no neurogénica.

Es interesante e informativo considerar lo **que ha cambiado y qué información nueva se agregó en esta área desde la última edición de *Urología de Campbell*** (Wein, 1998). Hay algunos temas que cambiaron muy poco, excepto por el agregado de artículos "yo también", sobre todo revisiones retrospectivas detalladas del/de los tipo/s de disfunción miccional observada con esta o esa enfermedad. Sin embargo, surgió información en verdad nueva y se produjo en efecto el desarrollo de nuevos conceptos con relación a ciertas áreas, y se intentó destacar las que son relevantes para el tema que es asunto de este capítulo. Al observar la información que se acumuló desde la última vez que se escribió este capítulo, estas áreas son:

- Neurofisiología y neurofarmacología de las vías urinarias inferiores, que incluye el concepto de plasticidad y los efectos, tal vez asociados, de la obstrucción del tracto de salida, isquemia y otros estímulos.
- Neuromodulación y otros usos de la electroestimulación para facilitar tanto el llenado/almacenamiento de las vías urinarias inferiores como su evacuación/micción.
- Ingeniería de los tejidos y otras formas de cistoplastia para facilitar el llenado/almacenamiento.
- Manejo de la disinergia neurogénica del esfínter estriado mediante métodos distintos de esfinterotomía.
- Terapias farmacológicas para facilitar el llenado/almacenamiento.

Por último, como apología de otras personas en el campo cuyos trabajos no fueron citados en forma específica o no con tanta frecuencia como se hubiera podido, por favor, obsérvese que en general no se eligieron las citas, salvo cuando se lo anota, debido a la publicación inicial o al pensamiento original sobre un tema particular sino fundamentalmente debido a su revisión o al contenido de la información.

PATRONES GENERALES DE LA DISFUNCIÓN MICCIONAL NEUROPÁTICA

RESUMEN

Por lo general las lesiones neurológicas separadas afectan las fases de llenado/almacenamiento y evacuación/micción de la función de las vías urinarias inferiores de una forma relativamente constante. Esta forma depende: 1) del/de las área/s del sistema nervioso afectadas, 2) de la/s función/es fisiológica/s y el contenido y la localización del/de las área/s afectada/s y 3) de si la lesión o el proceso son destructivos o irritativos. La disfunción aguda producida puede diferir, por diversas razones, de la crónica.

Las lesiones neurológicas que se encuentran por encima del tronco encefálico que afectan la micción por lo general producen contracciones vesicales involuntarias con sinergia de músculo estriado y liso. Por lo general la sensibilidad y la función del esfínter estriado voluntario están preservadas. Sin embargo, puede producirse arreflexia, ya sea inicialmente o como una disfunción permanente.

Los pacientes que tienen lesiones completas de la médula espinal entre el nivel medular T6 y S2 una vez que se recuperan del shock medular, en general muestran contracciones vesicales involuntarias sin sensación, sinergia del esfínter liso, pero con disinergia del esfínter estriado. Los que presentan lesiones por encima de T6 pueden experimentar, además, disinergia del esfínter liso e hiperreflexia autonómica (véase más adelante).

Los pacientes que presentan **un traumatismo importante de la médula espinal por debajo de S2** por lo general manifiestan contracciones vesicales involuntarias por sí solos. La arreflexia del detrusor es inicialmente la regla después del shock medular y, según el tipo y la extensión de la lesión neurológica, pueden aparecer distintas formas de menor distensibilidad durante el llenado. Se puede producir un área de esfínter liso abierto, pero nunca se determinó si esto se produce por descentralización/desfuncionalización (ambos o ninguno). Pueden producirse distintos tipos de disfunción del esfínter estriado, pero por lo general el área retiene un tono esfinteriano de reposo residual (no el mismo que la disinergia) y no se encuentra bajo control voluntario.

Las disfunciones que se producen con la **interrupción del arco reflejo periférico** pueden ser muy similares a aquéllas de la lesión de la médula espinal distal. A menudo se desarrolla una arreflexia del detrusor, puede generarse una baja distensibilidad, el área del esfínter liso puede ser relativamente incompetente, y la del esfínter estriado puede mostrar un tono residual fijo no pasible de relajación voluntaria. La verdadera neuropatía periférica puede ser motora o sensitiva con las secuelas esperadas habituales, al menos al inicio.

PLASTICIDAD

Cuando se utiliza en el contexto de la disfunción miccional, la *plasticidad* se refiere al fenómeno en el que los **órganos blanco pueden influir por sí mismos en el entorno que regula y controla su función**. Estos cambios inducidos pueden verse reflejados en ciertos niveles: 1) estructural, 2) metabólico y 3) neurológico. Además, los cambios neurológicos pueden reflejarse entonces en algunos niveles: 1) morfológico, 2) neuroquímico, 3) eléctrico y 4) organizativo. Cada uno de estos cambios puede estudiarse en distintos niveles diferentes, desde la in-

vestigación del producto final (p. ej., las manifestaciones clínicas) hasta las correlaciones moleculares iniciales y los factores que los inducen o afectan. Las manifestaciones clínicas crónicas que nosotros asociamos con una disfunción miccional particular pueden ser de hecho los resultados finales de los fenómenos que caen bajo el título "plasticidad". Hasta cierto punto los cambios pueden ser reversibles y por lo tanto la plasticidad puede explicar la persistencia después de los síntomas clínicos una vez que se eliminó o corrigió el estímulo inicial para la disfunción. Tal vez los **cambios más obvios que se presentan como resultado de la plasticidad son: 1) los trastornos crónicos en la organización nerviosa del reflejo miccional que se producen después de la sección medular completa por encima del nivel de S2** y **2) las alteraciones en la organización nerviosa periférica luego del daño o la transección de la inervación parasimpática periférica** de las vías urinarias inferiores. Los detalles específicos están contenidos en las secciones relevantes de este capítulo.

Lo que es menos obvio como fenómeno relacionado con la plasticidad son muchos de los cambios que se registran después de la obstrucción del tracto de salida vesical. Los cambios más obvios son los relacionados con el contenido de músculo y colágeno. Sin embargo, por sí solos se inician por acontecimientos moleculares que terminan por producir una mayor síntesis de proteínas contráctiles y el crecimiento del tejido vesical hipertrófico (Levin y col., 1995). El estímulo inicial podría ser el estiramiento por sobredistensión (Cheng y col., 1999) o la isquemia, también por distensión (Chen y col., 1996). La compensación de las células de músculo liso vesicales para superar inicialmente la mayor demanda asociada con la obstrucción se asocia con alteraciones en la expresión y la función de muchas proteínas involucradas en el acoplamiento excitación/contracción y la generación de fuerzas activas del músculo liso vesical (Chacko y col., 1999). Aunque los estudios urodinámicos reflejan obstrucción, en general se preserva una evacuación satisfactoria. Asimismo se producen cambios en la composición de la matriz extracelular, que se presume que también son consecuencia de un estímulo de estiramiento inicial. Aumenta el cociente entre el colágeno de tipo 3 y el colágeno de tipo 1, y también la localización de los cambios del colágeno de tipo 3 (dentro de algunos haces musculares y alrededor de ellos) (Macarak y Howard, 1999). El aumento del tejido conectivo podría relacionarse con un incremento de ciertos factores de crecimiento que emanan del músculo liso o con una disminución en la actividad de ciertas vías metabólicas que contribuyen con la degradación de distintas formas de colágeno (Borer y col., 1999). También se postuló la hipótesis de que la isquemia, que puede ser causada por obstrucción o aterosclerosis, contribuye con el remodelamiento y la fibrosis de la matriz extracelular (Azadzoi y col., 1999).

También se postuló que la obstrucción del tracto de salida vesical se asocia con desnervación parcial, debido al daño de la inervación intrínseca del músculo liso vesical por una combinación de presión e isquemia (Turner y Brading, 1997). Con la aparición de todos estos posibles cambios adversos, parece casi un milagro que la vejiga pueda mantener su función, pero lo hace durante períodos variables bajo circunstancias diferentes. Sin embargo, llega un punto en que la capacidad de llenar/almacenar y vaciarse se afecta de manera adversa, pero no siempre en la misma medida. Los cambios en el llenado/almacenamiento parecen relacionarse sobre todo con alteraciones en la matriz extracelular, lo que conduce a una menor distensibilidad y a la aparición de hiperactividad vesical. Esta hiperactividad podría ser de origen miógeno (causada por una desnervación parcial; véase Turner y Brading, 1997) o podría ser neurógena y relacionada con otra faceta de la plasticidad. La neuroplasticidad aferente mediada por el factor de crecimiento nervioso se presenta en forma experimental en respuesta a la obstrucción del tracto de salida vesical, fenómeno inhibido por la autoinmunización contra el factor de crecimiento nervioso (Steers y col., 1996). La capacidad para vaciarse puede comprometerse por factores relacionados con mecanismos neurógenos o miógenos. Los segundos podrían incluir una inversión de los cambios compensatorios que se producen inicialmente (véase Chacko y col., 1999) o una ruptura de la estructura y la función de las proteínas que permiten que las células de músculo liso capten, almacenen y liberen calcio, lo que afecta la activación del aparato contráctil por el calcio (Zderic y col, 1998; Chacko y col, 1999).

En este momento, no es posible revertir ciertos factores precipitantes para la iniciación de la disfunción miccional, como la transección medular y la lesión de los nervios periféricos. Por lo tanto, no sorprende que los cambios resultantes de la neuroplasticidad inducida por estas lesiones sean permanentes. Sin embargo, **hay casos en los que la "causa" iniciadora de una disfunción miccional particular puede eliminarse y aun así los síntomas no desaparecen por completo. Éste puede ser otro caso en el que la neuroplasticidad es un factor importante.** Por ejemplo, los síntomas miccionales irritativos no se suspenden en cierto porcentaje de pacientes con obstrucción del tracto de salida vesical que se someten a una corrección quirúrgica. Chai y col. (1998) observaron una mayor incidencia de pruebas de agua helada positivas en los pacientes con obstrucción del tracto de salida vesical, lo que indica la presencia de un circuito reflejo primitivo capaz de mediar un reflejo miccional anormal. Dado que la prueba de agua helada está mediada por fibras aferentes C, los hallazgos sostienen la hipótesis de que la obstrucción del tracto de salida vesical se asocia con una neuroplasticidad aferente, detectable en este caso por la cistometría del agua helada. Más aun, la persistencia de esta plasticidad nerviosa aferente después de aliviada la obstrucción podría explicar al menos una proporción de los fracasos terapéuticos sintomáticos después de una redución urodinámicamente exitosa del tracto de salida.

Vizzard (1999, 2000a, 2000b, 2000c) ha escrito mucho acerca de distintos aspectos de la neuroplasticidad, de manera específica sobre el papel que pueden tener esos cambios en la disfunción de las vías urinarias inferiores después de la lesión de la médula espinal distal y la cistitis inducida por sustancias irritantes (ciclofosfamida). Los cambios en la expresión de proteínas en la médula espinal

por factores neurotróficos vesicales transportados de forma retrógrada podrían desempeñar un papel en las propiedades neuroquímicas, electrofisiológicas y organizativas de las vías urinarias inferiores observadas en ambos trastornos y podrían explicar, en el último caso, la persistencia de las anomalías sintomáticas, urodinámicas o de ambos tipos después de retirar el estímulo irritativo (p. ej., en los pacientes con cistitis intersticial). Los que tienen interés especial en este tema deben consultar los artículos originales de Vizzard y las referencias asociadas.

ENFERMEDAD EN EL TRONCO ENCEFÁLICO Y POR ENCIMA DE ÉL

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

La enfermedad cerebrovascular es con frecuencia provoca la muerte y es una de las causas más comunes de discapacidad en los Estados Unidos y Europa. El accidente cerebrovascular (ACV) es su manifestación más devastadora, con una incidencia anual en los Estados Unidos citada como de alrededor de 550.000 (Blaivas y col., 1998) y de 83 a 160 por cada 100.000 habitantes (Blaivas y Chancellor, 1995a). Se comunicó que la prevalencia de accidente cerebrovascular en las personas mayores de 65 años es de alrededor de 60 por 1.000 y, en las personas mayores de 75, 95 por 1.000 (Khan y col., 1990). Cerca del 75% de las víctimas de accidente cerebrovascular sobrevive (Blaivas y col., 1998a) y, de éstas, solo el 10% queda sin alteraciones; el 40% tiene una discapacidad residual leve, un 40% una discapacidad importante y un 10% requiere institucionalización (Arunable y Badlani, 1993). La trombosis, la oclusión y la hemorragia son las causas más frecuentes de accidente cerebrovascular, lo que conduce a la isquemia y el infarto de un área de tamaño variable en el encéfalo, por lo general alrededor de la cápsula interna. Los efectos sobre la micción dependen de la localización y el tamaño del daño.

Después del período agudo inicial puede producirse una retención de orina por arreflexia del detrusor. La neurofisiología de este "shock cerebral" no está clara. Después de un grado variable de recuperación de la lesión neurológica, un déficit fijo puede volverse aparente en algunas semanas o meses. **La expresión a largo plazo más frecuente de la disfunción de las vías urinarias inferiores después del ACV es la hiperreflexia del detrusor** (Wein y Barrett, 1988; Khan y col., 1990; Fowler, 1999). **La sensación es variable pero la desenervación clásica implica que por lo general está intacta y por lo tanto el paciente tiene urgencia miccional y polaquiuria con urgencia. La respuesta apropiada es tratar de inhibir la contracción vesical involuntaria mediante la contracción voluntaria forzada del esfínter estriado. Cuando esto puede lograrse, solo aparece urgencia miccional y polaquiuria; en caso contrario, se presenta urgencia miccional con incontinencia.**

La incidencia aguda y crónica exacta de cualquier disfunción miccional después del ACV, y específicamente de la incontinencia, no es discernible con facilidad. La prevalencia citada de incontinencia urinaria al ingreso hospitalario para accidente cerebrovascular varía del 3 al 79%, al alta del 25 al 28%, y algunos meses más tarde, del 12 al 19% (Brittain y col., 1998). Sobre la base de su propia experiencia y la de otros, Sakakibara y col. (1999) estimaron que cierto grado de disfunción miccional aparece en el 20 al 50% de los pacientes con lesiones encefálicas focales, como tumores y ACV. Estos autores citaron la polaquiuria nocturna como la manifestación más frecuente, que afecta al 36% de sus pacientes. Se presentó incontinencia de urgencia en el 29%, "dificultad miccional" en el 25%, urgencia miccional sin incontinencia en el 25%, polaquiuria diurna en el 13% y enuresis en el 6%. Se registró la retención aguda solo en el 6%. Fowler (1999) citó estudios que muestran que la presencia de incontinencia urinaria dentro de los 7 días de un accidente cerebrovascular es un indicador pronóstico más poderoso de supervivencia disminuida y dependencia funcional que la depresión del sensorio.

En todas las descripciones previas de la disfunción miccional después del ACV se citó la preponderancia de la hiperreflexia del detrusor con actividad esfinteriana coordinada. Es difícil reconciliar esto con la tasa de incontinencia relativamente alta que aparece, aun si se considera la probabilidad de que un porcentaje de estos pacientes tuviera un problema de incontinencia antes del ACV. Tsuchida y col. (1983) y Khan y col. (1990) hicieron contribuciones tempranas importantes en esta área al correlacionar los cuadros urodinámico y de la TC después del ACV. Estos autores comunicaron que **los pacientes que solo tenían lesiones en los ganglios basales y el tálamo presentaban una función normal**. Esto significa que cuando se sensó una contracción vesical inminente o su inicio, estos pacientes podían contraer de manera voluntaria el esfínter estriado o disminuir en grado considerable el efecto de un reflejo miccional anormal. **La mayoría de los pacientes con afectación de la corteza cerebral, la cápsula interna o ambas no pudo contraer enérgicamente el esfínter estriado bajo estas circunstancias.** Aunque los autores denominaron este trastorno "relajación desinhibida del esfínter", en realidad no lo es, pero por cierto el término implica que hay una anomalía profunda en estos individuos en el circuito cerebral a corticoespinal necesario para el control voluntario del esfínter estriado. En algunos estudios más sofisticados en los que se utilizó tomografía por emisión de positrones (TEP) (Blok y col., 1997) se localizaron áreas en el encéfalo importantes para la evacuación –en la protuberancia medioposterior y las circunvoluciones frontal inferior y del cíngulo anterior derechas (en los individuos diestros). En los pacientes con una micción infructuosa, el tegmento protuberancial ventrolateral estaba activado y, por inferencia, se asumió que era importante para el

control del esfínter estriado. Es preciso destacar que el área protuberancial activa durante la micción en estos estudios es homóloga a la denominada región M descrita en los gatos (véase cap. 23, Fisiología y farmacología de la vejiga y la uretra), y el área protuberancial era activa en los pacientes con micción infructuosa homóloga en forma similar a la región L del gato (Fowler, 1999). Al estudiar los resultados de la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) en un grupo de pacientes geriátricos con incontinencia urinaria establecida, Griffiths (1998) observó incontinencia de urgencia en un 50% y en el 50% de éstos hubo una menor sensación de llenado vesical, más en los hombres que en las mujeres. La incontinencia de urgencia verdadera con reducción de la sensación vesical se asoció con subperfusión global de la corteza cerebral, sobre todo de las áreas frontales, en especial a la derecha. **Por lo tanto, hay dos mecanismos posibles para la incontinencia asociada con contracciones vesicales involuntarias en los pacientes que sufrieron accidente cerebrovascular:** 1) el deterioro del control del esfínter estriado y 2) la falta de apreciación del llendo vesical y la contracción vesical inminente. La última situación corresponde a la clasificación de Fall y col. (véase cap. 24, Fisiopatología y clasificación de la disfunción miccional) de una vejiga hiperactiva desinhibida.

Algunos autores describen una disinergia del esfínter estriado en el 5 al 21% de los pacientes con enfermedad encefálica y disfunción miccional (Sakakibara y col., 1999). Esto es incompatible con el circuito nervioso aceptado. Yo estoy de acuerdo con los que piensan que **en esta situación no se produce una disinergia verdadera del esfínter estriado. En realidad, puede registrarse una seudodisinergia** durante las pruebas urodinámicas de estos pacientes (Wein y Barrett, 1982). Esto se refiere a una "descarga" del esfínter electromiográfico (EMG) durante la cistometría de llenado secundaria a un intento de inhibición de una contracción vesical involuntaria mediante la contracción voluntaria del esfínter estriado. **Por lo general el ACV no afecta la función del esfínter liso.** La hipocontractilidad o la arreflexia del detrusor pueden persistir después del ACV. La incidencia exacta de arreflexia como causa de los síntomas miccionales crónicos luego del ACV no se conoce. En nuestra población de pacientes es rara, pero algunas estimaciones la ubican hasta en el 20% (Arunable y Badlani, 1993). En un grupo de varones con accidente cerebrovascular e incontinencia, Linsenmeyer y Zorowitz (1992) observaron que el 35% tenía contracciones vesicales involuntarias con pruebas urodinámicas de obstrucción del tracto de salida vesical, y el 6% presentaban arreflexia del detrusor. En las mujeres de este grupo, el 13% tenía contracciones involuntarias con un volumen grande de orina residual y el 19%, arreflexia. **Las velocidades de flujo bajas y los volúmenes grandes de orina residual en un hombre con síntomas de prostatismo previos al ACV en general indican obstrucción prostática**, pero se aconseja una evalución urodinámica completa antes de someter a un paciente a una reducción mecánica del tracto de salida, sobre todo para excluir hiperactividad del detrusor con deterioro de la contractilidad como causa de los síntomas.

En el sistema funcional de clasificación (véase cap. 24, Fisiopatología y clasificación de la disfunción miccional), el tipo más frecuente de disfunción miccional después del accidente cerebrovascular sería la falta de almacenamiento secundaria a la hiperactividad vesical. El tratamiento, en ausencia de obstrucción del tracto de salida vesical importante o deterioro importante de la contractilidad asociados, está dirigido a disminuir la contractilidad vesical y aumentar la capacidad vesical (véase cuadro 26-2).

En el caso de estos pacientes es necesario considerar otros factores modificadores importantes. Por lo general es un problema en los ancianos, algunos de los cuales tienen procesos patológicos preexistentes en las vías urinarias inferiores. Antes, el trastorno puede haber sido manejable, pero es factible que la dificultad adicional torne intolerable la situación. Como lo señala Andrews (1994), otros aspectos del daño encefálico pueden afectar la rehabilitación y el control general de la disfunción de las vías urinarias inferiores. Éstos pueden ser deterioro cognoscitivo, disfagia, comportamiento inapropiado o agresivo, deterioro de la movilidad y baja motivación. Por último, la totalidad de la disfunción miccional puede verse comprometida por los regímenes terapéuticos que se concentran en la hiperactividad del detrusor aislada (p. ej., tratamiento anticolinérgico o antiespasmódico). Muchos de estos pacientes están deprimidos, y a menudo aparece confusión y desorientación, lo que agrava el problema. El tratamiento farmacológico enérgico de la hiperreflexia del detrusor con agentes que atraviesan la barrera hematoencefálica puede empeorar estos problemas asociados del sensorio.

Accidente cerebrovascular del tronco encefálico

Sakakibara y col. (1996d) estudiaron a 39 pacientes con un accidente cerebrovascular del tronco encefálico. Diecinueve tenían síntomas miccionales. Los problemas principales fueron polaquiuria nocturna y dificultad miccional en 6, retención urinaria en 8 e incontinencia urinaria en 3. Los trastornos fueron más frecuentes después del daño por hemorragia que por infarto. No se presentaron síntomas en los pacientes que tenían lesiones estrictamente mesencefálicas, pero se manifestaron en el 18% de los individuos con un accidente cerebrovascular bulbar y en el 35% de los que tenían lesiones protuberanciales. Once pacientes estaban sintomáticos y se sometieron a un estudio urodinámico. Se observó hiperreflexia del detrusor en 8 y baja distensibilidad en 1. Lo que fue interpretado como disinergia del esfínter estriado se comunicó en 5 pacientes, y se registró una relajación desinhibida del esfínter en 3 casos. Los autores arribaron a la conclusión de que las lesiones de la protuberancia dorsolateral que afectan el núcleo reticular protuberancial, la formación reticular y el locus coerulus eran principalmente responsables de los trastornos de la micción en los pacientes con lesiones del tronco encefálico y que estos hallazgos corroboraban la presencia de un centro protuberancial de la micción en los seres humanos, que correspondía a los centros protuberanciales del almacenamiento y la micción comunicados en estudios en animales.

DEMENCIA

La demencia es un complejo patológico poco conocido, que comprende, atrofia y pérdida de sustancia gris y blanca del encéfalo, sobre todo los lóbulos frontales. Aparecen problemas con la memoria y la ejecución de tareas que requieren elaboración intelectual. Los trastornos asociados son enfermedad vascular difusa, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad de Jakob-Creutzfeldt, sífilis, traumatismo cefálico y encefalitis. **Cuando se produce disfunción miccional, el resultado suele ser la incontinencia. Es difícil determinar si la fisiopatología y las consideraciones son similares a las del paciente con accidente cerebrovascular o si la incontinencia refleja una situación en la que el individuo simplemente perdió la conciencia de que es conveniente el control urinario voluntario.** Aun cuando la persona tenga un control voluntario del esfínter, estos individuos pueden orinar cuando y dónde les plazca, porque su intelecto no les dicta por qué no deben hacerlo. Esa actividad puede ser causada por hiperreflexia del detrusor o un reflejo miccional por otra parte normal, pero cronometrado en forma inapropiada. Es obvio que el tratamiento es difícil sin deseo de mejoría. Además, la terapeútica que inhibe los receptores encefálicos muscarínicos puede estar contraindicada en la enfermedad de Alzheimer si las teorías actuales acerca de su etiología son válidas (pérdida colinérgica cortical).

LESIÓN ENCEFÁLICA TRAUMÁTICA

La lesión encefálica traumática se citó como la forma más frecuente de deterioro neurológico grave como resultado de un traumatismo (Blaivas y Chancellor, 1995a). **Cuando se presenta disfunción miccional, puede haber un período inicial de arreflexia del detrusor. En las lesiones que se encuentran por encima del centro protuberancial de la micción, las contracciones vesicales involuntarias constituyen la manifestación más frecuente de disfunción crónica de las vías urinarias inferiores. En los pacientes que tienen lesiones más aisladas del tronco encefálico con afectación por debajo del centro protuberancial de la micción, puede producirse además disinergia del esfínter estriado del detrusor.**

TUMOR ENCEFÁLICO

Se comunicó que tanto tumores encefálicos primarios como metastáticos se asocian con trastornos de la función vesical. Cuando se produce una disfunción, se relaciona con el área localizada afectada más que con el tipo de tumor. **Las áreas afectadas más a menudo por una disfunción miccional asociada son las caras superiores del lóbulo frontal** (Blaivas, 1985). **Cuando se presenta una disfunción evacuatoria, en general implica hiperreflexia del detrusor e incontinencia urinaria. Estos individuos pueden tener una conciencia muy disminuida de todos los acontecimientos de las vías urinarias inferiores y, en ese caso, son incapaces por completo incluso de intentar la supresión del reflejo miccional. Por lo general, la actividad del esfínter liso y estriado es sinérgica. Puede hallarse seudodisinergia** durante las pruebas urodinámicas. Fowler (1999) revisó la literatura sobre lesiones del lóbulo frontal y el control vesical. La autora cita casos de resección de un tumor que alivia los síntomas miccionales durante un período, lo que plantea el interrogante de si el fenómeno de la hiperreflexia vesical asociada con tumores era positivo (que activa algún sistema) más que negativo (que libera un sistema del control). **También se describió retención urinaria en los pacientes con lesiones ocupantes de la corteza frontal**, en ausencia de otros déficit neurológicos destacables asociados (Lang y col., 1996). **Los tumores de la fosa posterior pueden asociarse con disfunción evacuatoria** (32% al 70%, sobre la base de las referencias citadas por Fowler, 1999). **La retención o la dificultad evacuatoria son la regla**, y pocas veces se comunica incontinencia.

ATAXIA CEREBELOSA

Este grupo de enfermedades comprende la degeneración patológica del sistema nervioso que por lo general afecta el cerebelo, pero con una posible extensión al tronco encefálico, la médula espinal y las raíces nerviosas dorsales (Leach y col., 1982). Se presenta coordinación escasa, hiporreflexia osteotendinosa, disartria, dismetría y movimientos coreiformes debido a la afectación cerebelosa. **Por lo general la disfunción evacuatoria se manifiesta por incontinencia, que suele asociarse con hiperreflexia del detrusor y sinergia esfinteriana. También puede presentarse retención o un volumen grande de orina residual. Esto es consecuencia en primer término de arreflexia del detrusor, pero puede asociarse con disinergia del esfínter estriado del detrusor, que se presume secundaria a afectación de la médula espinal.** Sakakibara y col. (1998b) comunicaron síntomas miccionales en 184 pacientes con degeneración espinocerebelosa. Veintinueve (15,8%) mostraron incontinencia urinaria de esfuerzo. Aunque 20 de los 29 también tenían hiperactividad del detrusor o baja distensibilidad u orina residual, o una combinación de estos trastornos, 9 no presentaron ninguno de estos hallazgos. Los autores especulan que al menos en algunos de estos pacientes fueron responsables las lesiones medulares que afectaban el núcleo de Onuf y, en consecuencia, la función del nervio pudendo.

HIDROCEFALIA A PRESIÓN NORMAL

Esta enfermedad es una demencia y una ataxia progresivas que aparecen en pacientes con una presión normal del líquido cefalorraquídeo y ventrículos cerebrales distendidos pero sin pasaje de aire sobre las convexidades cerebrales en la neumoencefalografía (Blaivas, 1985). Cuando se produce una disfunción evacuatoria, en general es incontinencia secundaria a hiperreflexia del detrusor con sinergia del esfínter.

PARÁLISIS CEREBRAL

Parálisis cerebral es el nombre aplicado a una lesión no progresiva del encéfalo en el período prenatal o perinatal (algunos indican hasta los 3 años) que produce discapacidad neuromuscular, complejos sintomáticos específicos de disfunción cerebral o ambos. Por lo general la etiología es la infección o un período de hipoxia. Los niños afectados muestran desarrollo retardado de la motricidad gruesa, rendimiento motor anormal, tono muscular alterado, postura anormal y reflejos exagerados. **La mayoría de los niños y los adultos que solo tienen una parálisis cerebral presentan control urinario y lo que parece ser un llenado/almacenamiento y una evacuación normales. La incidencia real de disfunción miccional es algo vaga, porque las pocas series disponibles comunican hallazgos sobre todo en los que se presentan con síntomas miccionales**. Andrews (1994) estima que un tercio o más de los niños con parálisis cerebral tiene esta afectación. Sin embargo, cuando un adulto con parálisis cerebral se presenta con un cambio agudo o subagudo en el estado miccional, es más probable que no se relacione con la parálisis cerebral.

Reid y Borzyskowski (1993) describieron los hallazgos en 27 pacientes de 3 a 20 años con parálisis cerebral derivados por disfunción miccional. La incontinencia (74%), la polaquiuria (56%) y la urgencia miccional (37%) fueron los síntomas de presentación más frecuentes, y la hiperreflexia del detrusor fue la anomalía urodinámica más común (87% de los que se sometieron a urodinamia), y el 25% de ellos mostró una disinergia aparente del esfínter estriado. Mayo (1992) informó los casos de 33 pacientes con parálisis cerebral derivados para evaluación, de los cuales 10 eran mayores de 20 años. La dificultad para orinar fue el síntoma predominante en un 50% de los sujetos, pero el 50% de éstos también tenía hiperreflexia y urgencia miccional cuando la vejiga estaba llena. Se consideró que la causa de la dificulad para iniciar la micción voluntaria era un problema en la relajación del piso pelviano y no una disinergia verdadera del esfínter estriado. La incontinencia fue el síntoma principal de presentación en el otro 50%, asociado en 14 de 16 con hiperreflexia del detrusor; por otra parte, todos mostraban una evacuación normal. Se comunicó menor sensación en 17 de 23 pacientes menores de 20 años y en 4 de 10 mayores de 20. Las manifestaciones más graves, como retención, solo se observaron en los adultos, lo que condujo al autor a sugerir que la dificultad para orinar puede progresar en la vida adulta.

Reid y Brozyskowski (1993) destacaron que la incontinencia puede mejorar en grado significativo en la mayoría de los pacientes con parálisis cerebral y que, en su experiencia, el retraso intelectual no constituye una barrera para el manejo exitoso. Sin embargo, un problema especial que se encuentra en algunos de estos individuos que torna muy difícil su manejo es un grado grave de retardo mental, de modo que toda evaluación o tratamiento que requiere cooperación es casi imposible. Con estos individuos a veces lo mejor que se puede hacer es controlar las vías urinarias con una ecografía renal, medir los niveles de creatinina en suero y obtener una estimación de la orina residual posmiccional, ya sea por cateterismo o ecografía, y proceder en concordancia. **En los individuos con parálisis cerebral que muestran disfunción importante, el tipo de daño que se debería sospechar a partir de las anomalías urodinámicas más frecuentes parece localizarse desde el punto de vista de la anatomía por encima del tronco encefálico. Esto suele reflejarse en una hiperreflexia del detrusor y esfínteres coordinados. Sin embargo, puede haber daño medular,** y tal vez explique los casos de parálisis cerebral que parecen tener pruebas de disinergia del esfínter estriado o un tipo más distal de lesión del eje neural.

ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo de causa desconocida que afecta en mayor medida las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra, pero también las poblaciones heterogéneas de neuronas en otros sitios (Long y Lozano, 1998). El sitio más importante de la patología es la pars compacta de la sustancia nigra, el origen del tracto nigroestriado dopaminérgico hacia el núcleo caudado y el putamen. **La deficiencia dopaminérgica en la vía nigroestriada explica la mayoría de las características motoras clínicas clásicas de la enfermedad de Parkinson**. Los signos clásicos principales de la enfermedad son temblor, rigidez esquelética y bradicinesia, un complejo sintomático a menudo denominado *parkinsonismo*.

Hay causas de parkinsonismo fuera de la enfermedad de Parkinson, y en una excelente revisión reciente Long y Lozano (1998) analizaron sus características clínicas distintas, como: 1) atrofia multisistémica (que implica degeneración estriatonígrica, atrofia oliopontocerebelosa idiopática y síndrome de Shy-Drager), 2) parálisis supranuclear progresiva, 3) degeneración corticobasal, 4) el denominado parkinsonismo vascular y 5) la demencia con cuerpos de Lewis. **La combinación de asimetría de los síntomas y signos, la presencia de un temblor de reposo y una buena respuesta a la levodopa diferencian mejor la enfermedad de Parkinson del parkinsonismo producido por otras causas, aunque ninguno de éstos es individualmente específico de la enfermedad de Parkinson en forma individual. El "patrón oro" para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson es el examen neuropatológico**. Además del patrón característico de pérdida de poblaciones seleccionadas de neuronas, hay prolongaciones neuronales o neuritas positivas para ubiquitina en degeneración (**neuritas de Lewy**) en todas las regiones del tronco encefálico afectadas. El cuerpo de Lewy es una inclusión hialina eosinofílica intracitoplasmática que se observa en forma constante en las poblaciones neuronales selectivamente vulnerables, aunque no es específico de la enfermedad de Parkinson, y se encuentra en pequeña cantidad en otros trastornos neurodegenerativos. En términos generales, la enfermedad de Parkinson afecta ambos sexos por igual. La prevalencia se cita en el 0,3% de la población general y en el 3% de las personas mayores de 65 años (Long y Lazano, 1998).

Se presenta disfunción miccional en el 35 al 70% de los pacientes con enfermedad de Parkinson (Berger y col., 1990; Sotolongo y Chancellor, 1993; Blaivas y col., 1998a; Wein y Rovner, 1999). Pueden hallarse anomalías preexistentes del detrusor o el tracto de salida, y la sintomatología puede verse afectada por los distintos tipos de tratamiento para la enfermedad primaria. **Cuando se presenta una disfunción miccional, los síntomas suelen ser (50 al 75%) urgencia miccional, polaquiuria, nocturia e incontinencia de urgencia. El resto de los pacientes tiene síntomas "obstructivos" o una combinación de ellos. El hallazgo urodinámico más frecuente es hiperreflexia del detrusor.** La fisiopatología de la hiperreflexia del detrusor más ampliamente propuesta (Fowler, 1999) es que los ganglios basales en condiciones normales tienen un efecto inhibidor sobre el reflejo miccional, que concluye por la pérdida celular en la sustancia nigra. Aún no se estableció si los receptores dopaminérgicos D_1 o D_2 (o ambos) son primariamente responsables. **El esfínter liso es sinérgico. Hay cierta confusión en relación con la interpretación del EMG. Puede detectarse actividad involuntaria esporádica en el esfínter estriado durante la contracción vesical involuntaria hasta en el 60% de los pacientes, sin embargo, no produce obstrucción y no puede denominarse disinergia verdadera, que por lo general no se presenta. Puede haber seudodisinergia, así como retardo en la relajación del esfínter estriado (bradicinesia) al inicio de la micción voluntaria,** y ambos pueden malinterpretarse como disinergia verdadera. **La detección de un escaso control voluntario del esfínter estriado es importante, porque Staskin y col. (1988) mostraron que predispone a una mayor incidencia de incontinencia posprostatectomía. También puede observarse un deterioro de la contractilidad del detrusor**, ya sea en la forma de contracciones de baja amplitud, poco sostenidas o una combinación de ellas. La arreflexia del detrusor es relativamente infrecuente en la enfermedad de Parkinson.

Un problema importante al tratar al paciente de sexo masculino con enfermedad de Parkinson es determinar si hay obstrucción del tracto de salida vesical secundaria al agrandamiento prostático y si está indicada la prostatectomía u otras medidas mecánicas para disminuir la resistencia de la uretra prostática. Es importante destacar que las consideraciones bajo estas circunstancias son diferentes respecto de un paciente con una disfunción miccional después de un ACV que también tiene una obstrucción del tracto de salida vesical. En general, la contractilidad del detrusor no parece estar alterada en los sujetos de sexo masculino con ACV e hiperactividad vesical involuntaria y, en ausencia de disinergia verdadera (esencialmente inexistente), los bajos volúmenes de flujo y los grandes volúmenes de orina residual por lo general indican obstrucción prostática. La reducción del tracto de salida en estos pacientes con síntomas en primer término evacuatorios ("obstructivos") suele ser beneficiosa, al igual que los que presentan síntomas de llenado/almacenamiento ("irritativos"). En el último grupo, se produce una mejoría porque aumenta la capacidad vesical funcional, ya sea como resultado de una disminución en el volumen de orina residual o porque el médico se siente más cómodo para tratar a los pacientes que ahora no están obstruidos con agentes que disminuyen la contractilidad vesical. **Los pacientes con enfermedad de Parkinson y síntomas idénticos no parecen estar tan bien después de la prostatectomía**. Pueden aparecer contracciones vesicales poco sostenidas, a veces con una relajación lenta del esfínter, como consecuencia de la enfermedad neurológica; y en estos individuos la prostatectomía es posible que no propicie cambio alguno o que empeore los síntomas miccionales. Además, el tipo de problema de control de esfínteres que predispone a la incontinencia posprostatectomía en los pacientes con enfermedad de Parkinson (véase antes) en general no se observa después del accidente cerebrovascular. Sin embargo, Fowler (1999) señaló que la reputación de un mal resultado después de la cirugía prostática en los pacientes con enfermedad de Parkinson puede haber sido causada por la inclusión de pacientes con atrofia multisistémica en el estudio que suele citarse para apoyar esa opinión.

Christmas y col. (1988) demostraron que la administración subcutánea de un agonista de los receptores dopaminérgicos (apomorfina) puede revertir de manera confiable y rápida los períodos de inmovilidad ("off") parkinsonianos (períodos de empeoramiento de los síntomas causados en mayor medida por la regulación de la dosis de fármacos previos y por la naturaleza imprevisible de las fluctuaciones motoras). Al repetir los estudios videourodinámicos durante la mejoría motora después de la administración de apomorfina, puede distinguirse la obstrucción del tracto de salida vesical secundaria a una hiperplasia prostática benigna de la disfunción miccional consecuencia de la enfermedad de Parkinson. Los autores también señalaron que la apomorfina podría ser útil en pacientes como los que tienen una disfunción miccional grave en fase off, y en los que presentan polaquiuria e incontinencia miccional nocturnas discapacitantes.

La disfunción miccional secundaria a la enfermedad de Parkinson desafía la clasificación de "rutina" dentro de cualquier sistema. Es más manifiesta por la falla del almacenamiento secundaria a la hiperactividad vesical, pero la afectación frecuente del control del esfínter estriado y la posibilidad de una hipocontractilidad del detrusor hacen obligatoria una evaluación uirodinámica detallada antes de implementar cualquier tratamiento, salvo el más simple y el más reversible. Los menúes terapéuticos (véanse cuadros 26-2 y 26-3) **son perfectamente aplicables, pero la enfermedad en sí puede imponer ciertas limitaciones sobre el uso de determinados tratamientos** (p. ej., movilidad limitada para un acceso rápido al lavabo, control insuficiente de las manos para efectuar un cateterismo intermitente limpio).

ATROFIA MULTISISTÉMICA; SÍNDROME DE SHY-DRAGER

El término ***atrofia multisistémica*** (degeneración estriatonígrica; atrofia olivopontocerebelosa de forma es-

porádica, síndrome de Shy-Drager) comprende varios síndromes neurodegenerativos, todos caracterizados por afectación extrapiramidal, cerebelosa, piramidal y autonómica coexistentes. **Las lesiones neurológicas implican pérdida celular y gliosis en áreas difusas, mucho más en la enfermedad de Parkinson, y es probable que esta naturaleza más difusa de la pérdida celular explique por qué pueden aparecer antes los síntomas vesicales que en la enfermedad de Parkinson y ser más graves, y por qué la erección también puede verse afectada** (Kirby y col., 1986; Beck y col., 1994; Chandiramani y col., 1997). Se identificaron áreas afectadas en cerebelo, sustancia nigra, globo pálido, caudado, putamen, olivas inferiores, columnas intermediolaterales de la médula espinal y núcleo de Oruf. Los hombres y las mujeres se afectan por igual, y el inicio es en la edad media de la vida. La atrofia multisistémica suele ser progresiva y se asocia con mal pronóstico. Algunos consideran que el síndrome de Shy-Drager es una atrofia multisistémica en estadio tardío (Chandiramani y col., 1997).

Las características clínicas del **síndrome de Shy-Drager** son hipotensión ortostática, anhidrosis y grados variados de disfunción cerebelosa y parkinsoniana. Es frecuente la disfunción miccional y eréctil. Chanriramani y col. (1997) compararon las características clínicas de 52 pacientes con atrofia multisistémica y 41 con enfermedad de Parkinson. **De los que presentaban atrofia multisistémica, en el 60% los síntomas urinarios precedieron a los de parkinsonismo o se presentaron con ellos. Entre los pacientes con enfermedad de Parkinson, el 94% había tenido un diagnóstico varios años antes del inicio de los síntomas urinarios**. En los individuos con atrofia multisistémica la incontinencia urinaria fue un síntoma importante en el 73% mientras que el 19% tuvo solo polaquiuria y urgencia sin incontinencia. El 66% de los pacientes con atrofia multisistémica tuvo un volumen importante de orina posmiccional (100 a 450 mL). En los que presentaban enfermedad de Parkinson la polaquiuria y la urgencia miccional fueron los síntomas predominantes en el 85%, mientras que la incontinencia fue el síntoma primario en el 15%. Solo en 5 de 32 pacientes con enfermedad de Parkinson en los que se midió el volumen de orina residual, éste fue importante. Once hombres con atrofia multisistémica se sometieron a una prostatectomía transuretral. Nueve de ellos tuvieron un deterioro ulterior de su incontinencia. Las 3 mujeres con atrofia multisistémica estaban incontinentes después de la reparación del piso pelviano. Cinco hombres con enfermedad de Parkinson se sometieron a prostatectomía, y 3 comunicaron un buen resultado. **El 93% de los hombres con atrofia multisistémica interrogados acerca de la función eréctil comunicó disfunción y en 13 de 27 de éstos la disfunción precedió al diagnóstico de atrofia multisistémica. Siete de los 21 hombres con enfermedad de Parkinson tenían falta de erección, pero en todos ellos este diagnóstico siguió al de enfermedad de Parkinson en 1 a 4 años.**

Los síntomas urinarios iniciales de la atrofia multisistémica son urgencia miccional, polaquiuria e incontinencia de urgencia, y se presentan hasta 4 años antes de establecer el diagnóstico, al igual que la insuficiencia eréctil. **A menudo se observa hiperreflexia del detrusor, como debería esperarse por las áreas afectadas del SNC, pero puede hallarse menor distensibilidad, lo que refleja la afectación espinal distal de las localizaciones de los cuerpos celulares de las neuronas autonómicas que inervan el tracto urinario inferior. A medida que la enfermedad progresa, puede presentarse dificultad para iniciar y mantener la micción, quizá por lesiones pontinas y de la médula sacra, y esto en general se asocia con mal pronóstico.** La cistouretrografía o los estudios videourodinámicos suelen poner en evidencia **un cuello vesical abierto (deficiencia del esfínter intrínseco)** y **muchos pacientes muestran indicios de desnervación del esfínter estriado** en la electromiografía de las unidades motoras. **Las anomalías de los esfínteres liso y estriado predisponen a las mujeres a la incontinencia esfinteriana y hacen peligrosa la prostatectomía en los hombres.** Berger y col. (1990) describieron una diferenciación urodinámica útil del síndrome de Shy-Drager de la enfermedad de Parkinson. Los pacientes parkinsonianos con disfunción miccional por lo general tienen hiperreflexia del detrusor y distensibilidad normal. Se observa un cuello vesical abierto solo en los sujetos con síndrome de Shy-Drager, excluidos los pacientes con enfermedad de Parkinson en los que se practicó una prostatectomíua. La evidencia EMG de desnervación del esfínter estriado es mucho más común en el síndrome de Shy-Drager.

El tratamiento de la disfunción miccional importante causada por la atrofia multisistémica es difícil y rara vez satisfactorio. La terapeútica de la hiperactividad del detrusor durante el llenado puede empeorar los problemas para iniciar la micción voluntaria o la contractilidad deteriorada durante la evacuación. Los pacientes en general tienen insuficiencia del esfínter y, pocas veces, por lo tanto, está indicado un procedimiento para reducir el tracto de salida. El tratamiento farmacológico de la incontinencia esfinteriana puede empeorar más los problemas evacuatorios. En general, el objetivo en estos pacientes es facilitar el almacenamiento y a menudo sería conveniente una cateterización intermitente. Lamentablemente, los individuos con enfermedad avanzada no son candidatos para este procedimiento.

ENFERMEDADES QUE AFECTAN PRINCIPALMENTE LA MÉDULA ESPINAL

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple es principalmente una enfermedad de adultos jóvenes y de mediana edad con una predilección dos veces mayor por las mujeres. Las tasas de prevalencia actuales para la esclerosis múltiple se detallan como de 1/1.000 para los norteamericanos, 2/1.000 para los europeos del norte y 20 a 40/100.000 para los familiares de primer grado de pacientes con esclerosis múltiple (Litwiller y col., 1999). **La enfermedad es consecuencia de una desmielinización nerviosa focal autoinmune en general caracterizada por respeto de los axones, en el encéfalo y la médula espinal.**

Esta desmielinización produce deterioro de la conducción saltatoria y de la velocidad de conducción en las vías axonales, lo que conduce a distintas anomalías neurológicas sometidas a exacerbación y remisión. Las lesiones, conocidas como placas, varían desde 1 mm hasta 4 cm, y están dispersas en toda la sustancia blanca del sistema nervioso (Chancellor y Blaivas, 1993). **El proceso desmielinizante afecta sobre todo las columnas corticoespinales laterales (piramidales) y reticuloespinales de la médula espinal cervical,** por lo tanto no sorprende que las disfunciones miccional y esfinteriana sean tan frecuentes. En los estudios de autopsia se observó evidencia casi constante de desmielinización en la médula espinal cervical, pero la afectación de la médula lumbar y sacra se presenta en alrededor del 40 y el 18%, respectivamente (Blaivas y Kaplan, 1988). Asimismo pueden producirse lesiones en la corteza cerebral y el mesencéfalo, lo que explica el deterioro intelectual o la euforia que también que pueden observarse (Kirby, 1994), hasta en el 43 al 65% de los pacientes (Litwiller y col., 1999).

Entre los pacientes con esclerosis múltiple, **el 50 al 90% manifiesta síntomas miccionales en algún momento.** En su excelente artículo de revisión, Litwiller y col. (1999) citan síntomas de polaquiuria y urgencia miccional en el 31 al 85% de los pacientes en distintas series, con porcentajes correspondientes de incontinencia hasta en el 37 al 72% y de síntomas obstructivos con retención urinaria en el 2 al 52%. **La afectación de las vías urinarias inferiores puede constituir el único síntoma inicial o ser parte del complejo sintomático de presentación hasta en el 10% de los pacientes**, por lo general en forma de retención urinaria aguda de etiología "desconocida" o como inicio agudo de urgencia miccional y polaquiuria, secundarias a hiperreflexia.

La hiperreflexia del detrusor es la anomalía urodinámica más frecuente detectada y se presenta en el 34 al 99% de los casos en las series comunicadas (Blaivas y Kaplan, 1988; Chancellor y Blaivas, 1993; Sirls y col., 1994, Litwiller y col., 1999). **De los pacientes con hiperreflexia, el 30 al 65% tiene disinergia coexistente del esfínter estriado. Hasta el 60% de los que presentan hiperreflexia pueden tener un deterioro de la contractilidad del detrusor** (Mayo y Chetner, 1992), fenómeno que puede complicar en grado considerable los esfuerzos terapéuticos. **También puede presentarse arreflexia vesical;** los informes de su frecuencia varían pero por lo general promedian el 5 al 20%. En general, **el esfínter liso es sinérgico**. Chancellor y Blaivas (1993) revisaron los hallazgos urodinámicos en numerosas series de pacientes con esclerosis múltiple y disfunción miccional, y resumieron la incidencia de **tres patrones básicos: 1) hiperreflexia del detrusor, sinergia del esfínter estriado del 26 al 50% (promedio 38%); 2) hiperreflexia del detrusor, disinergia del esfínter estriado del 24 al 46% (promedio, 29%); 3) arreflexia del detrusor del 19 al 40% (promedio, 26%)**. Litwiller y col. (1999) tabularon 22 referencias, y comunicaron aproximadamente los mismos rangos. **También es posible ver grados relativos de flaccidez del esfínter causada por esclerosis múltiple,** un fenómeno citado en menos del 15% de los pacientes (Litwiller y col., 1999); este hallazgo podría predisponer y contribuir con la incontinencia esfinteriana. DeRidder y col. (1998) comunicaron debilidad de la contracción del piso pelviano casi en las 30 mujeres con esclerosis múltiple. Se presentó espasticidad del piso pelviano en todas las pacientes con disinergia del esfínter estriado, pero en ninguna con hiperreflexia aislada.

Dado que la sensación a menudo está intacta en estos pacientes, debemos tener cuidado en distinguir la seudodisinergia urodinámica de la disinergia verdadera del esfínter estriado. Blaivas y col. (1981) subclasificaron la disinergia verdadera del esfínter estriado en los sujetos con esclerosis múltiple e identificaron algunas variedades que son más problemáticas que otras. Por ejemplo, en una mujer con esclerosis múltiple, un período breve de disinergia del esfínter estriado durante la contracción del detrusor pero que no conduce a una presión intravesical excesiva durante la micción, un volumen sustancial de orina residual o hipertrofia secundaria del detrusor puede ser relativamente inconsecuente, mientras que las variedades que son más sostenidas –lo que conduce a presiones vesicales elevadas de larga duración- son las más asociadas con complicaciones urológicas. Giannantoni y col. (1998) revisaron 116 de sus pacientes y llegaron a la conclusión de que había una relación importante entre la amplitud máxima de las contracciones vesicales involuntarias y el deterioro de las vías urinarias superiores. Chancellor y Blaivas (1993) destacaron **los parámetros más importantes que predisponen a los pacientes con esclerosis múltiple a complicaciones urológicas importantes: 1) disinergia del esfínter estriado en los hombres, 2) presión de llenado del detrusor elevada (> 40 cm H_2O) y 3) un catéter permanente**.

La clasificación funcional más frecuente aplicable a los pacientes con disfunción miccional secundaria a la esclerosis múltiple sería por lo tanto insuficiencia del almacenamiento secundaria a hiperactividad del detrusor. Esto suele complicarse con una disinergia del esfínter estriado, con efectos variados sobre la capacidad para evacuar. Sin embargo, es obvio que es posible que haya otras anomalías y otros déficit combinados. Una vez que se detalló una disfunción, las opciones terapéuticas

deben ser obvias a partir del menú terapéutico (véanse cuadros 26-2 y 26-3).

El manejo farmacológico agresivo y anticipatorio puede obviar las complicaciones más importantes. Sirls y col. (1994) comunicaron que solo el 7% (yo calculo un 10,4%) de sus pacientes requirió intervención quirúrgica debido a la falta de un manejo farmacológico agresivo, y que ninguno desarrolló hidronefrosis con ese tratamiento. Los regímenes utilizados fueron: 1) fármacos para disminuir la hiperactividad del detrusor más cateterización intermitente (57%); 2) estos agentes aislados (13%); 3) cateterización intermitente aislada (15%) y 4) terapia conductual.

ENFERMEDADES DIFUSAS DIVERSAS DEL SNC QUE PRODUCEN DISFUNCIÓN MICCIONAL

Enfermedad de Lyme

Los síntomas neurológicos asociados de la enfermedad de Lyme (neuroborreliosis) caen ampliamente en tres síndromes: 1) encefalopatía, 2) polineuropatía y 3) leucoencefalitis. La espiroqueta de Lyme también puede invadir la vejiga en sí (pocas veces). Chancellor y Blaivas (1993) describieron siete pacientes que también tenían disfunción de las vías urinarias inferiores. Cinco tuvieron hiperreflexia del detrusor, ninguno presentó disinergia y dos tenían arreflexia del detrusor. En dos mujeres la retención urinaria fue el síntoma de presentación de la enfermedad de Lyme. Otros síntomas subjetivos observados fueron urgencia miccional, polaquiuria, nocturia e incontinencia de urgencia. El seguimiento a los 6 meses hasta los 2 años después del tratamiento mostró urgencia miccional y polaquiuria residual en tres pacientes.

Paraplejía espástica hereditaria

La paraplejía espástica hereditaria es un trastorno transmitido genéticamente, por lo general autosómico dominante, menos comúnmente autosómico recesivo y pocas veces ligado al sexo. Hay un patrón de desmielinización central con pérdida axonal y espasticidad progresiva de las extremidades inferiores, en general con debilidad muscular. Bushman y col. (1993) comunicaron tres pacientes, dos de los cuales tenían hiperreflexia del detrusor (uno con disinergia del esfínter estriado), uno que tenía distensibilidad disminuida en grado significativo y uno con su función urodinámica normal, salvo para una presión uretral máxima alta de significado dudoso.

Jensen y col. (1998) comunicaron las características miccionales de 11 pacientes con paraplejía espástica pura autosómica dominante ligada al cromosoma 2p21-p24. Se seleccionaron de seis de ocho familias con el trastorno, y los autores comentaron que se presentaron síntomas de las vías urinarias inferiores en 16 de 44 miembros de las familias afectados de manera definitiva. Un paciente tenía un catéter permanente, por lo tanto, no fue posible hacer una descripción precisa de los síntomas. En los otros pacientes, los síntomas predominantes fueron urgencia miccional y polaquiuria, y 6 de estos 10 individuos experimentaron incontinencia de urgencia en forma regular. Desde el punto de vista urodinámico, 3 pacientes mostraron hiperreflexia del detrusor, 6 una actividad normal del detrusor y 1 hiporreflexia con una primera sensación retardada. En 7 pacientes se obtuvieron registros EMG satisfactorios del esfínter y todos fueron normales. Los volúmenes de orina residual posmiccional estaban elevados en 8 de 10 casos. El reflejo bulbocavernoso estaba ausente en 6 sujetos y era verdaderamente normal solo en 1. Los autores comentaron que la frecuencia de los síntomas urinarios en sus pacientes (36%) se correlacionó bien con otras comunicaciones en la literatura médica. Propusieron que los síntomas de las vías urinarias inferiores (y la disfunción intestinal y sexual) en los pacientes con estos trastornos son causados por una combinación de afectación del sistema nervioso somático y autónomo, lo que apoya un compromiso multisistémico.

Paraparesia espástica tropical

La paraparesia espástica tropical es sobre todo una mielopatía causada por un retrovirus (virus de la leucemia de células T humana 1 [HTLV-I]) similar al HIV. En los casos típicos la debilidad de las extremidades inferiores y el dolor dorsal son los síntomas primarios, pero se presenta disfunción miccional hasta en el 60% de los afectados (Walton y Kaplan, 1993). Eardley y col. (1991) estudiaron seis de estos pacientes con disfunción miccional. Dos tenían arreflexia del detrusor, y tres hiperreflexia, uno de ellos con disinergia. Walton y Kaplan (1993) observaron que cuatro de cinco pacientes consecutivos tenían hiperreflexia del detrusor y disinergia del esfínter estriado, mientras que uno presentaba hiperreflexia y sinergia. El tipo de disfunción miccional depende de que el daño se produzca en mayor medida hacia los tractos espinales descendentes, los núcleos sacros o la eferencia sacra. La enfermedad debe distinguirse de otros trastornos mielopáticos asociados con disfunción miccional, como esclerosis múltiple.

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

La infección por HIV puede afectar tanto el sistema nervioso central como el periférico, y por lo tanto no es inesperado que se presenten síntomas de disfunción del tracto urinario inferior, aunque hay cierto desacuerdo acerca de la prevalencia global de esos síntomas en esta población. Khan y col. (1992) fueron de los primeros en comunicar acerca de los tipos de disfunciones miccionales observados en los pacientes con SIDA. Estos autores informaron 11 de estos casos. Se presentó retención urinaria en 6. Sobre la base de la evaluación urodinámica, 3 tenían hiperreflexia del detrusor, 4 arreflexia del detrusor, 2 detrusor hipocontráctil y 2 obstrucción del tracto de salida secundaria a hiperplasia prostática benigna. Hermieu y col. (1996) estudiaron en forma prospectiva 39 pacientes con infección por HIV y síntomas miccionales. Los síntomas clínicos fueron polaquiuria, urgencia miccional e incontinencia en el 41% de los pacientes, retención urinaria aguda en el 28%, disuria

y polaquiuria en el 18% y flujo disminuido en el 13%. Diecisiete de los pacientes presentaban contracciones vesicales involuntarias; y, de éstos, 8 tenían disinergia del esfínter estriado o falta de relajación del esfínter durante la micción, 5 pacientes tenían arreflexia del detrusor, 4 lo que se denominó *uretra hipertónica*, 3 hipersensibilidad y 5 una evaluación urodinámica normal. Los autores caracterizaron las disfunciones vesicales en términos generales como incapacidad para orinar en el 41% de los casos y polaquiuria/urgencia miccional/incontinencia en el 41%. **Comentaron que la aparición de trastornos miccionales neurogénicos anuncia un mal pronóstico.** Kane y col. (1996) detallaron las características urodinámicas de 18 pacientes positivos para HIV, 13 con SIDA, que se presentaron con disfunción miccional. Los principales síntomas de presentación fueron polaquiuria diurna en 8 casos retención en 3, nocturia en 2, y realizar esfuerzo para orinar, sensación de evacuación incompleta, incontinencia, chorro cortado y dolor inguinal en un paciente cada uno. Cinco sujetos (28%) mostraron hiperreflexia del detrusor, 5 disinergia del esfínter del detrusor y 1 (6%) arreflexia del detrusor. Los autores destacaron que hay una correlación entre infección por citomegalovirus, polirradiculopatía y arreflexia del detrusor, comunicados también por otros. Asímismo hay otras causas frecuentes de disfunción miccional, porque 4 pacientes tenían obstrucción del tracto de salida secundaria a hiperplasia prostática benigna y en 1 paciente fue secundaria a una estrechez uretral. **¿Qué frecuencia global tienen los problemas miccionales en los pacientes con infección por HIV y SIDA?** Gyrtrup y col. (1995) investigaron en forma prospectiva la función miccional en 77 hombres y 4 mujeres con infección por HIV o SIDA que asistieron de manera consecutiva a una clínica ambulatoria. Ocho (10%) tenían problemas miccionales subjetivos moderados, mientras que 2 (2%) presentaban problemas graves. **Los autores creyeron que solo en el 4% de los casos la naturaleza del trastorno justificaba el examen urodinámico y arribaron a la conclusión de que los síntomas miccionales urinarios son solo un problema global leve en una población de pacientes con HIV/SIDA, y que la disfunción vesical neuropática es rara y se presenta en mayor medida en los estadios tardíos de la enfermedad.**

Encefalomielitis diseminada aguda

La encefalomielitis diseminada aguda es un trastorno desmielinizante inflamatorio agudo del SNC de etiología desconocida. A veces también se conoce como encefalomielitis parainfecciosa o posinfecciosa. Los sitios de las lesiones son multifocales y pueden incluir la sustancia blanca cerebral, el cerebelo, el tronco encefálico y la médula espinal. Se revisaron los registros de 11 pacientes con encefalomielitis diseminada aguda comentados por Sakakibara y col. (1996a). Nueve pacientes se habían presentado con retención urinaria; los otros 2 tenían urgencia miccional, polaquiuria, nocturia y dificultad para orinar, 1 también tenía enuresis e incontinencia de urgencia. Es difícil correlacionar los hallazgos urodinámicos con los síntomas de presentación, porque en 4 de los pacientes los estudios se realizaron considerablemente después del inicio de la enfermedad. Durante el período de seguimiento, 7 de los 9 individuos que originariamente tenían retención pudieron orinar. Cinco tenían dificultad para orinar, y 4 desarrollaron síntomas irritativos. Seis de los pacientes terminaron por presentar una recuperación neurológica casi completa, pero los síntomas miccionales persistieron en 3. Los autores arribaron a la conclusión de que los tipos supranuclear y nuclear de disfunción de los nervios pelvianos y pudendos eran responsables de los trastornos miccionales en los pacientes con esta enfermedad y que la disfunción miccional era muy frecuente.

Siringomielia

La siringomielia es un trastorno crónico de la médula espinal que se caracteriza por una pérdida sensitiva disociada y amiotrofia braquial. Por lo general afecta la médula espinal cervical pero puede extenderse hacia caudal. Se comunicó disfunción miccional en el 9 al 25% de los pacientes. Sakakibara y col. estudiaron a 14 pacientes con siringomielia desde el punto de vista urológico. Once de éstos tenían síntomas urinarios (dificultad miccional en 8, retención en 3, polaquiuria nocturna y diurna en 3, incontinencia en 2 y urgencia miccional y enuresis en 1). Los síntomas urinarios aparecieron en cualquier momento desde los 2 meses hasta los 13 años después de los síntomas neurológicos iniciales. Los estudios urodinámicos mostraron hiperreflexia del detrusor en 7, disinergia del esfínter del detrusor en 4, arreflexia del detrusor en 4 y "relajación desinhibida del esfínter" en 2. Es interesante que los registros EMG de las unidades motoras revelaron hallazgos compatibles con desnervación del esfínter estriado en 5 de 6 pacientes. Los autores arribaron a la conclusión de que los tipos supranuclear y nuclear de disfunción de los nervios autonómicos y somáticos periféricos son responsables de la disfunción miccional observada. También es interesante que el estado miccional mejoró en forma gradual en 4 de 6 pacientes después de los cortocircuitos siringosubaracnoideos.

Mielopatía por esquistosomas

Además de producir disfunción miccional secundaria a obstrucción del cuello vesical y deterioro de la contractilidad muscular como resultado de la infiltración del músculo liso vesical en sí, la esquistosomiasis pocas veces puede producir afectación de la médula espinal, ya sea como una masa intratecal granulomatosa o como una mielitis transversa aguda (Razdan y col., 1997). Se comunicaron dos de estos pacientes que se presentaron con incontinencia urinaria como síntoma urológico principal. Ambos tenían hiperreflexia del detrusor; uno sin disinergia y con debilidad motora mínima y el otro con disinergia del esfínter estriado y un nivel sensitivo T11. Se consideró que los hallazgos en el primer paciente eran característicos de una lesión medular o cerebral parcial y que el segundo tenía una mielopatía transversa suprasacra. En el primer paciente, los síntomas urinarios se presentaron alrededor de 2 meses después de la exposición y lue-

go del desarrollo de síntomas sistémicos; en el segundo caso, se desarrollaron luego de unos 5 años del diagnóstico inicial.

Distrofia simpática refleja

La distrofia simpática refleja es un síndrome discapacitante caracterizado por dolor intenso con cambios autonómicos, como trastornos vasomotores. El trastorno suele seguir a una lesión traumática. La etiología y la patogenia exacta son poco claras. La prevalencia de disfunción miccional en los pacientes con distrofia simpática refleja se desconoce, pero debe ser más que una aparición rara, porque Chancellor y col. (1996) pudieron recoger 20 pacientes consecutivos con distrofia simpática refleja verificada neurológicamente derivados por síntomas miccionales, ninguno de los cuales existía antes del traumatismo inicial que indujo la distrofia simpática refleja. Siete de los casos se presentaron con retención urinaria, aunque algunos de éstos se habían sometido a distintos tipos de cirugía ideados para tratar los síntomas de la distrofia. Cinco se presentaron con incontinencia de urgencia, 1 de los cuales tenía también incontinencia de esfuerzo. Seis tenían urgencia como síntoma primario, 1 polaquiuria diurna y 1 nocturia grave. Se demostró hiperreflexia del detrusor en 8 pacientes, disinergia del esfínter del detrusor en 1, arreflexia del detrusor en 8 e hipersensibilidad en el llenado en 3. Dado que los autores excluyeron a los pacientes con desarrollo agudo de disfunción miccional después de una cirugía dorsal y con discos herniados, e incluyeron solo a los que desarrollaron síntomas miccionales simultáneos con los progresivos de distrofia simpática refleja, debemos arribar a la conclusión de que **puede desarrollarse una disfunción importante de las vías urinarias inferiores como resultado directo de este problema o una asociación con él, aunque la relación causa-efecto se desconoce.**

Otros trastornos

Algunos otros trastornos se asociaron con disfunción miccional, la mayoría comunicados como casos individuales o pequeños grupos de casos. Éstos se asocian con síntomas neurológicos típicos de la afectación medular y, en algunos casos, también neuropatía periférica. Remitimos al lector interesado a los artículos relevantes sobre amiloidosis (Sakamoto y Wheeler, 1997), enfermedad corporal por poliglucosano del adulto (Gray y col., 1988), enfermedad de Behçet (Theodorou y col., 1999) y neurofibromatosis (Brownlee y col., 1998).

LESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL

Epidemiología, morbilidad, conceptos generales

La lesión de la médula espinal puede ser consecuencia de actos de violencia, fractura o luxación de la columna vertebral secundaria a accidentes de vehículo a motor o buceo, lesiones vasculares, infección, prolapso del disco o hiperextensión súbita o grave por otras causas. La transección anatómica completa es rara, y el grado de déficit neurológico varía con el nivel y la gravedad de la lesión. **Los segmentos de la columna vertebral (hueso) se numeran por el nivel vertebral**, y éstos tienen una relación diferente con el nivel segmentario de la médula espinal en distintas localizaciones. **La médula espinal sacra comienza aproximadamente en el nivel de la columna vertebral T12 a L1. Termina en la cola de caballo cerca del nivel de la columna vertebral L2.** Pueden producirse lesiones en varios niveles, incluso con una lesión inicial única es posible que el daño medular no se limite a un único segmento medular y pueda extenderse en dirección cefálica, caudal o ambas.

Stover y Fine (1987) revisaron la epidemiología y otros aspectos generales de la lesión de la médula espinal. La tasa anual se comunicó en 30 a 32 lesiones de la médula espinal nuevas por millón de personas en riesgo en los Estados Unidos; la prevalencia fue de alrededor de 906 por millón. Esto coincide en trazos gruesos con la estimación de DeVivo (1997) de unos 10.000 casos nuevos de lesión de la médula espinal en los Estados Unidos por año. DeVivo (1997) comunicó los mecanismos más frecuentes de la lesión, recogidos por el National Spinal Cord Injury Statistical Center, como accidentes automovilísticos (35,9%), violencia (29,5%), caídas (20,3%) y lesiones relacionadas con deportes (7,3%). Los hombres representan el 71 al 80% de los pacientes con lesión de la médula espinal. La edad promedio en el momento de la lesión es 31,5 años. Stover y Fine (1987) comunicaron que los pacientes con cuadriplejía incompleta constituían el grupo más grande de pacientes con lesión de la médula espinal en el momento de la hospitalización (28%), seguidos por las paraplejías completas (26%), las cuadriplejías completas (24%) y las paraplejías incompletas (18%). Esto parece haber cambiado poco durante la década de 1990. La mayoría se presenta en el nivel T12 de la columna vertebral o por encima de él. **Aunque los primeros datos (Hackler, 1977) indicaron que la enfermedad renal era la causa principal de muerte, al menos en el paciente parapléjico, un estudio retrospectivo de más de 5.000 pacientes que sufrieron una lesión de la médula espinal entre 1973 y 1980 mostró que las causas principales de muerte en ese momento eran neumonía, accidentes y suicidio** (Stover y Fine, 1987). **Estas cifras parecen indicar una mejoría clara en los cuidados urológicos de estos pacientes.**

La función controlada y coordinada de las vías urinarias inferiores depende de un eje nervioso intacto. La contractilidad vesical y la aparición de contracciones reflejas dependen de una médula espinal sacra intacta y sus conexiones aferentes y eferentes (véase cap. 23, Fisiología y farmacología de la vejiga y la uretra). **En general, las lesiones medulares completas por encima de esta área, pero por debajo del área de la eferencia simpática, producen hiperreflexia del detrusor, sensibilidad ausente por debajo del nivel de la lesión, sinergia del esfínter liso y disinergia del esfínter estriado. Las lesiones en el nivel medular T7 o T8 (el nivel T6 de la columna vertebral) o por encima de él también pueden producir disinergia del esfínter liso. Sin embargo, aunque la correlación entre los hallazgos neurológicos**

y urodinámicos es buena, no es perfecta, y un examen neurológico no sustituye una evaluación urodinámica en estos pacientes cuando se determinan los factores de riesgo y el tratamiento (véase más adelante).

Hay una cantidad impresionante de literatura que se elabora en forma continua sobre la base de la neurobiología de la médula espinal y su alteración aguda y crónica después de la lesión. Estos temas no se consideran aquí de manera específica, ni tampoco las ramificaciones de la información en relación con la mejoría de la función medular después de una lesión. Se pueden hallar revisiones recientes de Olson (1997), Fawcett (1998) y Kakulas (1999). La disfunción sexual y reproductiva en el paciente con lesión de la médula espinal es un tema que merece mucha atención en el plan global de rehabilitación. Los conceptos generales y específicos pertinentes de la disfunción sexual y reproductiva y su normalización en este grupo pueden hallarse en el capítulo 45, Fisiología de la erección peniana y fisiopatología de la disfunción eréctil y el priapismo; 46, Fisiopatología, evaluación y manejo no quirúrgico de la disfunción eréctil y el priapismo; y 48, Función y disfunción sexual femenina. Otras revisiones excelentes sobre las características específicas de la función sexual en la lesión de la médula espinal pueden hallarse en Bennett y col. (1988), Stone y MacDermott (1989), y Smith y Bodner (1993) y sobre infertilidad en Linsenmeyer y Perkash (1991), Rajaskaran y Monga (1999), y Rutkowski y col. (1999).

Shock medular

Después de una lesión de la médula espinal importante, se produce un período de menor excitabilidad de los segmentos medulares en el nivel de la lesión y por debajo de él, denominado "shock medular". Está ausente la actividad refleja somática y hay parálisis muscular flácida por debajo de este nivel. Aunque la enseñanza clásica se refiere a la arreflexia generalizada por debajo del nivel de la lesión durante días a meses, Thomas y O'Flynn (1994) confirmaron que es posible que la mayoría de los reflejos somáticos periféricos de los segmentos medulares sacros (los reflejos anal y bulbocavernoso) no desaparezcan nunca o, cuando lo hacen, pueden retornar en minutos u horas de la lesión. Sin embargo, las funciones proximales en el nivel de la lesión pueden estar disminuidas también (Atkinson y Atkinson, 1996). Aunque la evolución del shock medular se conoce bien, del fenómeno real aún se sabe poco.

El shock medular implica una supresión de la actividad autónoma y de la somática, **y la vejiga es acontráctil y arrefléctica. Desde el punto de vista radiológico, la vejiga tiene un contorno liso sin indicios de trabeculación. El cuello vesical en general está cerrado y es competente**, a menos que haya existido una cirugía previa o en algunos casos de lesión toracolumbar y presumiblemente simpática (Sullivan y Yalla, 1992). El mecanismo del esfínter liso parece funcional. **Puede registrarse cierta actividad EMG del esfínter estriado, y la presión de cierre uretral máxima es menor que la normal, pero sigue manteniéndose en el nivel de la zona del esfínter externo; sin embargo, el reflejo de defensa normal está ausente y no hay control voluntario** (Fam y Yalla, 1988).

Dado que hay tono en el esfínter, **en general no se produce incontinencia urinaria** a menos que haya una sobredistensión grosera con rebasamiento. En las lesiones en evolución deben realizarse todos los intentos posibles para preservar la presión de almacenamiento vesical tan baja como sea posible y evitar cualquier medida que pudiera deteriorarla. **La retención urinaria es la regla,** y se precisa cateterismo para evitar este problema. **Aunque casi todos están de acuerdo en que el cateterismo intermitente es un método excelente de manejo durante este período y recomiendan su uso, Lloyd y col. (1986) comunicaron su propia experiencia y citan la de otros que indican que no hay diferencias en el resultado cuando se utiliza un catéter Foley de pequeño diámetro o un tubo suprapúbico en este estadio.**

Si la médula espinal distal está intacta pero solo está aislada de los centros superiores, suele haber un retorno de la contractilidad del detrusor. Al inicio, esta actividad refleja es poco sostenida y solo produce cambios de baja presión, pero la fuerza y la duración de estas contracciones involuntarias aumentan, y generan una micción involuntaria, por lo general con una evacuación vesical incompleta. **Este retorno de la actividad vesical refleja suele manifestarse por una micción involuntaria entre los cateterismos y se produce junto con la recuperación de los reflejos osteotendinosos de las extremidades inferiores.** Este período por lo común dura 6 a 12 semanas en las lesiones medulares suprasacras completas, pero puede durar hasta 1 a 2 años. Es factible que el período sea más corto en las lesiones suprasacras incompletas y de solo algunos días en ciertos pacientes.

Lesión de la médula espinal suprasacra

No hay acuerdo unánime sobre la neurobiología del desarrollo de la contracción vesical refleja en respuesta a la distensión vesical después de la lesión de la médula espinal suprasacra. de Groat y col. (1997) estudiaron este fenómeno y relacionaron los acontecimientos en gran medida en gatos. Mencionaron cuatro mecanismos posibles para la recuperación de esta micción y el desarrollo de reflejos vseicales evocados aferentes de las fibras C (véase también la descripción de Chancellor en el capítulo 23, Fisiología y farmacología de la vejiga y la uretra): 1) eliminación de las vías inhibitorias bulboespinales, 2) fortalecimiento de las sinapsis existentes o formación de conexiones sinápticas nuevas a partir de las ramificaciones axonales en la médula espinal, 3) cambios en la síntesis, la liberación o las acciones de los neurotransmisores y 4) alteraciones en los estímulos aferentes (ramificaciones axonales aferentes) desde los órganos periféricos. **El patrón característico que se produce cuando un paciente tiene una lesión completa por encima de la médula espinal sacra es la hiperreflexia del detrusor, la sinergia del esfínter liso (con las lesiones por debajo de la eferencia simpática) y la disinergia del esfínter estriado** (Sullivan y Yalla, 1992; Thomas y O'Flynn, 1994; Chancellor y Blaivas, 1995b). El examen neurológico muestra espasticidad del músculo

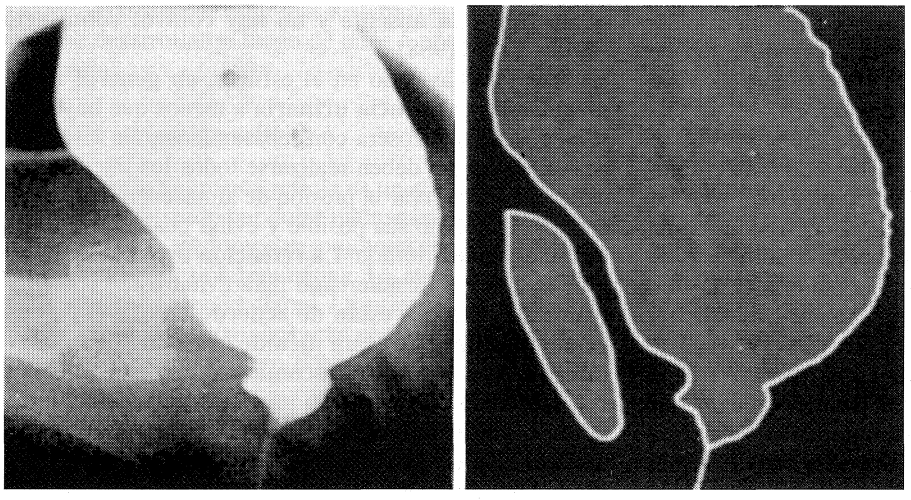


Fig. 26-1. Cistouretrograma en una mujer de 19 años con disinergia del esfínter estriado del detrusor, secundaria a una lesión completa de la médula espinal en el nivel vertebral T11. La imagen fue tomada durante una contracción vesical involuntaria con apertura exagerada del cuello vesical, causada por la obstrucción por debajo. (Tomado de Nordling J, Olesen KP. Basic ureographic and cystouretrographic patterns. En: Pollack HM [ed.]: Clinical Urography. Philadelphia, WB Saunders, 1990, pág. 1953.)

esquelético distal a la lesión, reflejos osteotendinosos hiperrefléxicos, y respuestas plantares anormales. Hay deterioro de la sensibilidad superficial y profunda. En las figuras 26-1 a 26-3 se tipifican los patrones cistouretrográfico y urodinámico.

La disinergia del esfínter estriado produce una obstrucción funcional con evacuación escasa y presión elevada del detrusor. En ocasiones, una evacuación vesical incompleta puede ser resultado de lo que parece ser una contracción poco sostenida o ausente del detrusor. Esto parece más común en las lesiones próximas al cono medular que en las más cefálicas. Puede ser resultado de una segunda lesión oculta o de arcos reflejos que funcionan en el nivel local, lo que conduce a una inhibición del detrusor por la contracción fuerte de los músculos estriados del piso pelviano, o a una pérdida de facilitación del detrusor mediada por los centros superiores, lo que suele producirse después del aumento inicial en la presión durante la contracción vesical (Thomas y O'Flynn, 1994). Una vez establecido el reflejo miccional, puede iniciarse o reforzarse por la estimulación de ciertos dermatomas, como al golpear el área suprapúbica (véase "Tratamiento"). **Las consecuencias urodinámicas y en las vías urinarias superiores de la disinergia del esfínter estriado varían con la gravedad** (las lesiones completas en general son peores que las incompletas, y la contracción continua durante la actividad del detrusor es peor que la intermitente) y la anatomía (en el hombre es peor que en la mujer). La duración de la contracción vesical también se relaciona con la estasis de las vías superiores (Linsenmeyer y col., 1998).

Aunque el tratamiento se considera en su totalidad en la parte final de este capítulo, **desde el punto de vista funcional la disfunción miccional más observada en la lesión de la médula espinal suprasacra representa tanto una falla del llenado/almacenamiento como una falla de la evacuación. Aunque la urodinamia es lo suficientemente "segura" en algunos individuos como para permitir solo una estimulación periódica de la actividad refleja vesical, muchos requerirán cierto tratamiento. Si las presiones vesicales tienen niveles bajos apropiados o si pueden tornarse bajas con el**

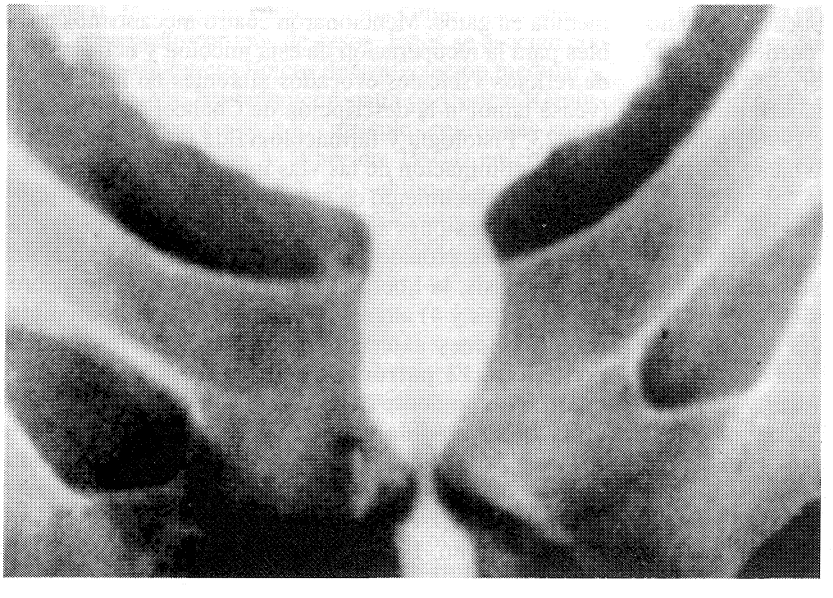
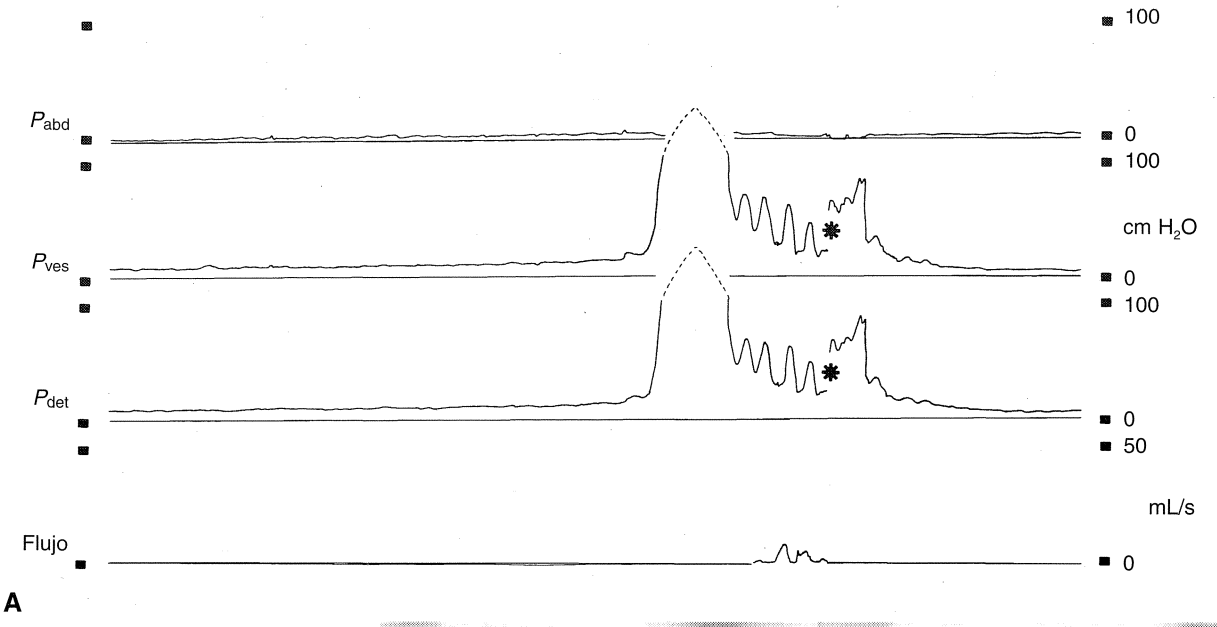


Fig. 26-2. Configuración cistouretrográfica típica de un esfínter liso sinérgico y un esfínter estriado disinérgico en un hombre durante una contracción vesical. (Tomado de Nanninga JB. Radiological appearances following surgery for neuromuscular diseases affecting the urinary tract. En: Pollack HM [ed.]: Clinical Urography. Philadelphia, WB Saunders, 1990, pág. 2003.)



A

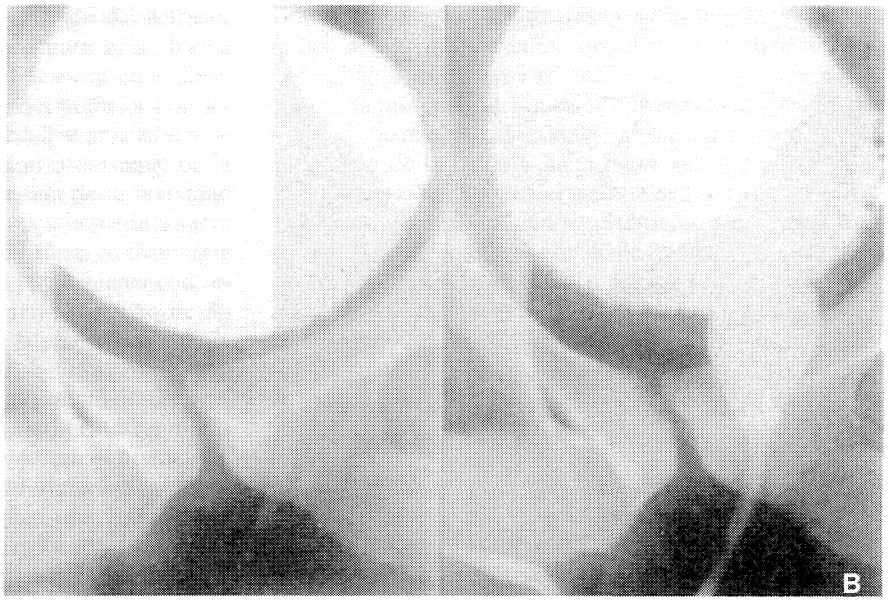
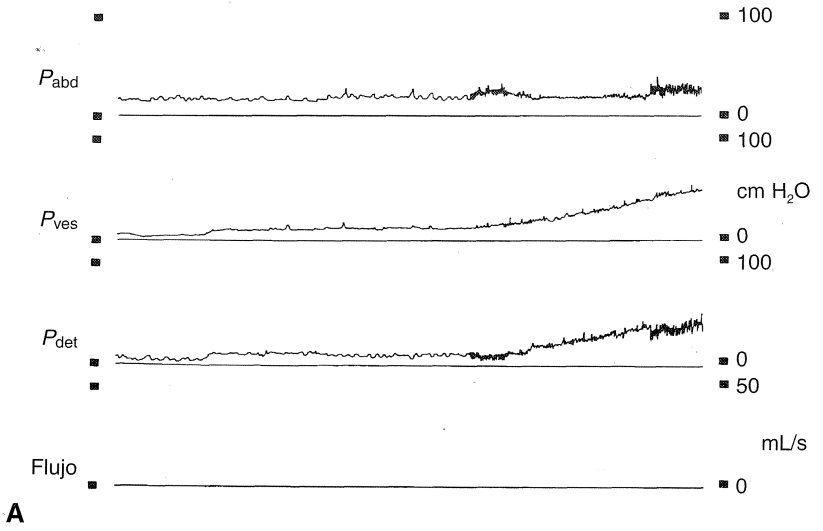


Fig. 26-3. B. Imágenes de video en puntos correspondientes de los trazados urodinámicos en **A**. Hiperreflexia del detrusor (Pdet de 150 cm H_2O) cuello vesical sinérgico, esfínter estriado disinérgico. El *asterisco* representa un cambio de rango de una escala de 0 a 100 cm H_2O. (**A** y **B**, Tomado de Lawrence WT, Thomas DC: Urodynamic techniques in the neurologic patient. En O'Reilly PH, George NJR, Weiss RM [eds]: Diagnostic Techniques in Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1990, pág. 360.)

manejo no quirúrgico o quirúrgico, el problema puede tratarse en mayor medida como una falla de la evacuación y puede continuarse el cateterismo intermitente cuando sea práctico, como una forma segura y eficaz de satisfacer muchos de los objetivos del tratamiento. Como alternativa, puede utilizarse la esfinterotomía externa o la colocación de tutores en los hombres para disminuir el punto de pérdida del detrusor hasta un nivel aceptable, y tratar así la disfunción fundamentalmente como de evacuación. La ineficiencia de almacenamiento resultante puede evitarse mediante una estimulación temporizada o con un dispositivo colector externo. En el paciente con una lesión de la médula espinal que sigue teniendo habilidad manual, el enfoque anterior que utiliza cateterismo intermitente se está volviendo predominante. **En la actualidad la electroestimulación de las raíces sacras anteriores con alguna forma de desaferentización también es una realidad** (véase "Tratamiento"). Como sucede con todos los pacientes con deterioro neurológico, se debe realizar una evaluación inicial cuidadosa y una evaluación periódica de seguimiento para identificar y corregir los siguientes factores de riesgo y las posibles complicaciones: sobredistensión vesical, almacenamiento a alta presión, alta presión del punto de pérdida del detrusor, reflujo vesicoureteral, formación de cálculos (vías inferiores y superiores) y complicaciones infecciosas, sobre todo en asociación con reflujo.

Lesión de la médula espinal sacra

Una vez que el paciente se recupera del shock medular, por lo general hay una depresión de los reflejos osteotendinosos por debajo del nivel de la lesión con grados variados de parálisis fláccida. La sensibilidad suele estar ausente por debajo del nivel de la lesión. **La arre-**



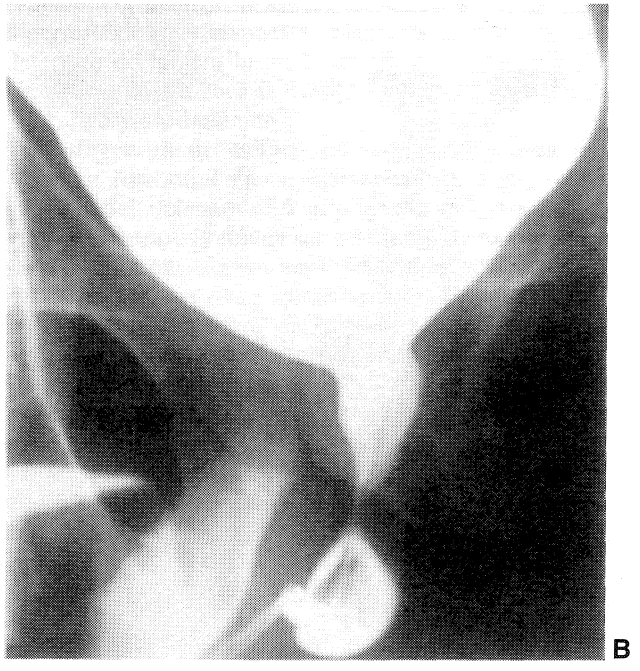


Fig. 26-4. Video (**B**) y estudio urodinámico (**A**) simultáneos de un hombre de 28 años cuya vejiga se llenó con 420 mL de material de contraste. Hay baja distensibilidad; el cuello vesical es incompetente y con el esfuerzo el mecanismo del esfínter distal no se abre: patrón observado a menudo en la lesión o la enfermedad de la médula espinal sacra o los nervios eferentes. (**A** y **B**, Tomado de Lawrence WT, Thomas DC: Urodynamic techniques in the neurologic patient. En O'Reilly PH, George NJR, Weiss RM [eds]: Diagnostic Techniques in Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1990, pág. 362.)

flexia del detrusor con una distensibilidad alta o normal es el resultado inicial común, pero puede aparecer menor distensibilidad, cambio observado en algunas lesiones neurológicas en la médula espinal sacra o distal a ella que es muy probable que represente una respuesta compleja a la descentralización neurológica que quizás afecte la reorganización y la plasticidad de las vías nerviosas (Fam y Yalla, 1988; Blaivas y col., 1998b; de Groat y col., 1997). **Es sorprendente que haya poco consenso sobre la evolución del aspecto o la función del área del cuello vesical o el esfínter liso después de la lesión de la médula espinal sacra. Los hallazgos clásicos en el tracto de salida se describen como un esfínter liso competente pero que no se relaja y un esfínter estriado que retiene cierto tono fijo pero que no está bajo control voluntario.** Las presiones de cierre se encuentran disminuidas en ambas áreas (Sullivan y Yalla, 1992; Thomas y O'Flynn, 1994). Sin embargo, en su manifestación avanzada el cuello vesical puede estar "abierto" (Kaplan y col., 1991). **El intento de orinar mediante esfuerzo o maniobra de Credé conduce a una "obstrucción" en el cuello vesical (si está cerrado) o en el área del esfínter distal mediante un tono fijo del esfínter** (Fam y Yalla, 1988; Thomas y O'Flynn, 1994).

En la figura 26-4 se ilustran los cuadros cistourográfico y urodinámico típicos de las fases tardías de una lesión completa. **Los factores de riesgo y las complicaciones posibles son los que describimos antes, con particular atención sobre la presión de almacenamiento, que puede conducir a una descompensación silenciosa de las vías urinarias superiores y al deterioro en ausencia de reflujo vesicoureteral. El tratamiento de un paciente así suele dirigirse a producir o mantener el almacenamiento de baja presión mientras evita la falla de la evacuación con un cateterismo intermitente cuando sea posible.** La estimulación farmacológica y eléctrica puede ser útil para promover la evacuación en ciertas circunstancias (véase "Tratamiento").

Correlación neurológica y urodinámica

Si bien suele ser correcta, la correlación entre los hallazgos neurológicos somáticos y los urodinámicos en los pacientes con lesión de la médula espinal suprasacra y sacra no es exacta. A este respecto es necesario considerar algunos factores. Primero, si una lesión es completa o incompleta es una cuestión de definición, y una lesión completa desde el punto de vista somático es posible que no se traduzca en una lesión completa desde el punto de vista anatómico y viceversa. En realidad, pueden haber numerosas lesiones en diferentes niveles, aun cuando lo que se ve desde el punto de vista somático puede reflejar un único nivel de lesión. Sin embargo, aun considerando estas situaciones no se explican todas estas discrepancias.

En un artículo clásico, Blaivas (1982) correlacionó los datos clínicos y urodinámicos de 550 pacientes con disfunción miccional. En 155 pacientes con lesiones neurológicas suprasacras completas e incompletas se observó una micción fisiológicamente normal en el 41%. Se demostró disinergia del esfínter estriado del detrusor en el 34% y, sorprendentemente (y al parecer de forma paradójica), se registró arreflexia del detrusor en el 25%. Otros autores observaron arreflexia del detrusor con lesión de la médula espinal o enfermedad suprasacra, y se postularon las causas como una lesión coexistente de la médula distal o una integración alterada de la actividad aferente en el nivel de las raíces sacras o la médula sacra (Light, 1985; Beric y Light, 1992). Se observó disinergia del esfínter estriado en el 45% de 118 pacientes con lesiones de la médula espinal suprasacra. Ninguno de 36 pacientes con lesiones neurológicas supraespinales tenía disinergia del esfínter estriado.

Por cierto, estos datos apoyan las conclusiones previas de que: 1) una micción coordinada está regulada por los centros neurológicos que se encuentran por encima de la médula espinal y 2) un diagnóstico de disinergia del esfínter estriado implica una lesión neurológica que interrumpe el eje nervioso entre la formación reticular pontomesencefálica y la médula espinal sacra. Los 27 pacientes con lesiones neurológicas por encima de la protuberancia que podían orinar lo hacían de manera sinérgica, con una relajación del esfínter estriado que precedía a la contracción del detrusor. Veinte de estos pacientes tenían hiperreflexia del detrusor, pero 12 de estos 20 presentaban control voluntario del esfínter estriado, **lo que apoya una tesis de vías nerviosas separadas que gobiernan el control voluntario de la vejiga y la musculatura estriada periuretral.** La mayoría de estos pacientes con hiperreflexia del detrusor secundaria a lesiones por encima de la protuberancia podían contraer de manera voluntaria el esfínter estriado, pero sin abolir la contracción vesical. Esto parece indicar que la inhibición de la contracción vesical por la actividad motora pudenda no es solo un reflejo sacro simple sino, más bien, un acontecimiento neurológico complejo. Veintidós de estos pacientes tenían indicios de deterioro neurológico sacro o infrasacro de la función vesical con control suprasacro de la función del esfínter estriado o viceversa; **esto proporciona una correlación clínica con las localizaciones anatómicas separadas del núcleo motor parasimpático y el núcleo pudendo en la médula espinal sacra** (véase cap. 23, Fisiología y farmacología de la vejiga y la uretra).

En un estudio ulterior del mismo centro se analizaron los resultados de la evaluación urodinámica en 489 pacientes consecutivos con lesión de la médula espinal congénita o adquirida, o enfermedad y se correlacionaron con el déficit neurológico diagnosticado (Kaplan y col., 1991). Aunque hubo una correlación general entre el nivel neurológico de la lesión y la función vesicouretral esperada, no fue absoluto ni específico. Veinte de 117 lesiones cervicales mostraron arreflexia del detrusor; 42 de 156 lesiones lumbares, disinergia del esfínter estriado del detrusor y 26 de 84 lesiones sacras, hiperreflexia del detrusor o disinergia del esfínter estriado del detrusor. Los pacientes se clasificaron sobre la base de la integridad de los dermatomas sacros (reflejos sacros intactos o no). Esto ayuda a explicar algunas de las discrepancias aparentes, pero no todas ellas. Entre los pacientes con lesiones medulares suprasacras que tenían arreflexia del detrusor, el 84% tenía signos anormales en la médula sacra (reflejo bulvocavernoso ausente, tono laxo del esfínter anal o anomalías EMG en el esfínter indicativas de degeneración de la motoneurona inferior). Todos los pacientes con lesiones medulares suprasacras que no tenían indicios de afectación de la médula sacra presentaban hiperreflexia del detrusor o disinergia del esfínter estriado del detrusor.

Los individuos también se clasificaron según las tres causas neurológicas más frecuentes para su lesión: traumatismo, mielomeningocele y estenosis espinal. De los 284 que presentaban traumatismo, todos los que tenían lesiones de la médula torácica presentaban hiperreflexia del detrusor o disinergia del esfínter del detrusor y signos negativos de la médula sacra. Por el contrario, en los pacientes con lesiones traumáticas que afectaban otras partes de la médula espinal, hubo una amplia contribución de los hallazgos urodinámicos y de signos de la médula sacra. Por ejemplo, de los pacientes con lesiones traumáticas de la médula lumbar, el 38% tenía arreflexia del detrusor y signos positivos de la médula sacra, el 25% disinergia del esfínter estriado del detrusor, un 25% hiperreflexia del detrusor y signos medulares sacros negativos, y el 14% hiperreflexia del detrusor o disinergia del esfínter estriado del detrusor y signos medulares sacros negativos. De los 25 pacientes con mielomeningocele lumbar, 20 tenían arreflexia del detrusor o disinergia del esfínter estriado del detrusor. Todos los pacientes con mielomeningocele lumbar y arreflexia del detrusor tenían signos medulares sacros positivos. De los 48 que presentaban mielomeningocele sacro, 37 tenían arreflexia del detrusor y 35 signos medulares sacros positivos. De los 54 individuos con estenosis espinal, todos los que presentaban lesiones de la médula cervical y torácica tenían hiperreflexia del detrusor o disinergia del esfínter estriado del detrusor y signos negativos en la médula sacra. Los pacientes con estenosis espinal lumbar no tuvieron ningún patrón constante de actividad del detrusor ni signos medulares sacros. Se observó un cuello vesical abierto en reposo en 21 pacientes. Todos tenían una lesión de la médula espinal lumbar o sacra. Dieciséis de éstos tenían le-

siones de la médula sacra y arreflexia del detrusor. Se observó una menor distensibilidad vesical en 54 pacientes, 41 de los cuales tenían una lesión de la médula sacra y 43 de los cuales presentaban arreflexia del detrusor.

Wyndaele (1997) correlacionó los datos neurológicos y urodinámicos en 92 pacientes con lesión de la médula espinal y llegó a la misma conclusión general: aunque hubo una correlación entre el nivel neurológico de la lesión y la función vesicouretral esperada, no fue absoluta ni específica, en especial en el grupo de pacientes con paraplejía como resultado de lesiones de la médula espinal en T10 a L2. En referencia a este último grupo, Pesce y col. (1997) informaron sobre 46 casos con lesión de la médula espinal completa por lesiones vertebrales entre T11 y L2. El 50% de los pacientes tenía arreflexia del detrusor y el 50% hiperreflexia; 16 del último grupo también presentaban disinergia del esfínter estriado. De 22 pacientes con lesiones por encima del nivel vertebral L1, el 8% mostró arreflexia y 14 hiperreflexia, de los cuales 9 manifestaron disinergia del esfínter. De 9 pacientes con una lesión entre T12 y L1, 3 mostraron arreflexia del detrusor y 6 hiperreflexia, de los cuales 4 tenían disinergia del esfínter estriado. De 15 pacientes con una lesión en L1 o más baja, el 3% presentó hiperreflexia del detrusor y disinergia del esfínter estriado.

Weld y Dmochowski (2000) concordaron en que la correlación entre los hallazgos neurológicos somáticos por imágenes de la columna vertebral y los hallazgos urodinámicos en los pacientes con lesión de la médula espinal no es exacta, sobre la base de su revisión de 243 paciente con lesión de la médula espinal postraumática que tenían estudios completos de la columna vertebral por TC o RM. Sin embargo, debemos destacar que su correlación entre el nivel de la lesión y los estudios urodinámicos era de hecho mejor que las comunicadas con anterioridad, muy probablemente debido a la determinación más exacta del nivel de la lesión y a la detección de varios niveles de lesión, atribuibles a la precisión de los estudios radiológicos por imágenes. Entre 196 pacientes con lesiones suprasacras, el 94,9% mostró hiperreflexia, disinergia del esfínter estriado o ambas, el 41,8% tuvo una baja distensibilidad vesical (definida como < 12,5 mL/cm de H_2O) y el 40,3% tuvo presiones del punto de pérdida del detrusor de más de 40 cm de H_2O. De los 14 pacientes con lesiones sacras, el 85,7% mostró arreflexia del detrusor; el 78,6%, baja distensibilidad y el 85,7%, presiones elevadas del punto de pérdida. De 33 individuos con lesiones suprasacras y sacras combinadas, el 68% mostró hiperreflexia del detrusor, disinergia del detrusor o ambas; el 27%, arreflexia; el 58%, baja distensibilidad y el 61%, presiones elevadas del punto de pérdida.

Todos estos datos indican, de la manera más eficaz posible, que **el manejo de las vías urinarias en estos pacientes debe basarse en los principios y los hallazgos urodinámicos más que en inferencias a partir de los antecedentes y la evaluación neurológicos. Asimismo, si bien la información en relación con las lesiones completas "clásicas" es en su mayor parte válida, no se deben extraer conclusiones neurológicas solo sobre la base de los hallazgos urodinámicos.**

Hiperreflexia autonómica

La hiperreflexia autonómica (disreflexia autonómica) es una emergencia potencialmente fatal propia del paciente con una lesión de la médula espinal. Fuentes de información excelentes incluyen las revisiones de Trop y Bennett (1991), Vaidyanathan y col. (1998), y Karlsson (1999). **La hiperreflexia autonómica representa una respuesta autonómica desordenada masiva aguda (sobre todo simpática) a estímulos específicos en pacientes con una lesión de la médula espinal por encima de T6 a T8 (la eferencia simpática).** Es más frecuente en las lesiones cervicales (60%) que en las torácicas (20%). El inicio después de la lesión es variable, por lo general después del shock medular, pero puede ser hasta años luego de la lesión. La viabilidad de la médula distal es un prerrequisito.

Desde el punto de vista sintomático, la hiperreflexia autonómica es un síndrome de actividad simpática exagerada en respuesta a estímulos por debajo del nivel de la lesión. **Los síntomas son cefalea opresiva, hipertensión y rubor del rostro y el cuerpo por encima del nivel de la lesión con sudoración. La bradicardia es un acompañante habitual, aunque puede presentarse taquicardia o arritmias. La hipertensión puede ser de gravedad variable**, desde producir una cefalea leve antes de que se produzca la micción hasta una hemorragia cerebral que puede ser fatal o una convulsión. **Los estímulos para esta respuesta exagerada suelen originarse en la vejiga o el recto y en general implican distensión, aunque otros estímulos desde estas áreas pueden ser precipitantes**. La precipitación puede ser resultado de una instrumentación simple en las vías urinarias inferiores, el cambio de un tubo, la obstrucción de un catéter o la retención de coágulos; en estos casos, los síntomas se resuelven con rapidez si se elimina el estímulo. Entre otras causas o factores exacerbantes se pueden incluir otra patología gastrointestinal, fractura de huesos largos, actividad sexual, electrocoagulación y úlceras por decúbito.

Siempre se produce disinergia del esfínter estriado, y la disinergia del esfínter liso por lo general también es parte del síndrome, al menos en los hombres. La fisiopatología es la de una estimulación nociceptiva de los impulsos aferentes que ascienden a través de la médula espinal y producen las eferencias motoras reflejas, que provocan espasmo arteriolar, pilomotor y visceral pelviano y sudoración. En condiciones normales los reflejos serían inhibidos por las eferencias secundarias desde el bulbo raquídeo, pero debido a la lesión de la médula espinal esto no ocurre por debajo del nivel de la lesión. Vaidyanathan y col. (1998) destacaron que la lesión de la médula espinal interrumpe el control de las neuronas preganglionares simpáticas porque se ha perdido la aferencia bulboespinal, y la regulación restante se logra mediante circuitos espinales que consisten en interneuronas aferentes de las raíces dorsales y espinales. Sin embargo, Karlsson (1999) señaló que es posible que los mecanismos patogénicos subyacentes no sean tan sencillos como parecían en principio. La amplitud de la reacción de la presión arterial indica la afectación de un gran

lecho vascular, tal vez más grande que el de la piel y el músculo esquelético. Puede ser que el lecho vascular esplácnico esté afectado también, ya sea desde el punto de vista de la vasoconstricción o simplemente por falta de capacidad para mostrar una vasodilatación compensadora. También puede estar involucrada una espasticidad aferente y eferente en el sistema nervioso simpático.

En condiciones ideales, todo procedimiento endoscópico en los pacientes susceptibles debe realizarse bajo anestesia espinal o general cuidadosamente controlada. En el período agudo, los efectos hemodinámicos de este síndrome pueden manejarse con bloqueo ganglionar o α-adrenérgico parenteral o con clorpromazina parenteral. **Se comunicó que la nifedipina sublingual es capaz de aliviar este síndrome cuando se administra por cistoscopia (10 a 20 mg) y de prevenirlo cuando se administra por boca 30 minutos antes de la cistoscopia (10 mg)** (Dykstra y col., 1987). Se presume que esto impide la contracción del músculo liso por medio de sus propiedades antagónicas de los canales del calcio y previene así el aumento en la resistencia vascular periférica que se observa normalmente con la estimulación simpática. **Sin embargo, el empleo de nifedipina sublingual se prohibió en nuestro centro médico particular, y sin duda también en algunos otros.** Se comunicó que la absorción sublingual de nifedipina es despreciable y que los resultados terapéuticos favorables obtenidos de esa administración es probable que sean causados por tragar el fármaco (van Harten y col., 1987). Estos autores indicaron que si se desea el inicio rápido de acción de la nifedipina, el paciente debe ser instruido para que muerda la cápsula y trague el contenido con agua, lo que logra así niveles plasmáticos terapéuticos del fármaco con rapidez. Antes de la electroeyaculación, Steinberger y col. (1990) recomendaban la profilaxis oral con 20 mg de nifedipina, y observaban que esto reducía mucho las elevaciones de la presión durante el tratamiento.

Chancellor y col. (1994c) comunicaron el uso de teratozina (un bloqueante α_1 selectivo) para el manejo a largo plazo (estudio de 3 meses) y la profilaxis. Una dosis nocturna de 5 mg reducía la gravedad, mientras que no se modificaba la función eréctil ni la presión arterial. Vaidyanathan y col. (1998) afirmaron el éxito del uso profiláctico de la teratozina. Estos autores trataron 18 adultos con tetraplejía y 3 con paraplejía con dosis crecientes graduadas del fármaco, que variaron finalmente de 1 a 10 mg diarios, y comunicaron la desaparición completa de los síntomas disrefléxicos en todos los pacientes. Solo 1 paciente, tetrapléjico, requirió la suspensión del fármaco debido a mareos persistentes. Esta profilaxis puede ser en particular importante en vista de que pueden producirse elevaciones significativas de la presión arterial sin otros síntomas de hiperreflexia autonómica (Linsenmeyer y col., 1996).

Sin embargo, la profilaxis no elimina la necesidad de un monitoreo cuidadoso durante los procedimientos de provocación. Hay pacientes con disreflexia grave intratable con profilaxis oral y corrección mediante procedimientos urológicos. Para estos individuos desafortunados se utilizaron algunos procedimientos neurológicos ablativos: simpatectomía, neurectomía sacra, rizotomía, cordectomía y ganglionectomía de la raíz dorsal (Trop y Bennett, 1991).

Reflejo vesicoureteral

Es sorprendente lo poco que se escribió acerca del reflujo vesicoureteral en el paciente con lesión de la médula espinal. La incidencia comunicada varía entre el 17 y el 25% de esos pacientes (Thomas y Lucas, 1990) y es más frecuente en los que presentan una lesión de la médula espinal suprasacra. Los factores contribuyentes son: 1) una presión intravesical elevada durante el llenado y la evacuación, y 2) la infección. El reflujo persistente puede conducir al daño renal crónico y puede ser un factor importante en la supervivencia a largo plazo de los pacientes con una lesión de la médula espinal. En la serie de pacientes con lesión de la médula espinal comunicada por Hackler y col. (1965) se presentó un reflujo persistente en el 60% de los pacientes que murieron por enfermedad renal. En los que solo tuvieron reflujo transitorio en un período de 5 a 15 años, el urograma fue normal en el 83%, o los cambios calicinales fueron solo mínimos.

El mejor tratamiento inicial para el reflujo en un paciente con disfunción miccional secundaria a enfermedad o lesión neurológica es normalizar la urodinamia de las vías urinarias inferiores tanto como sea posible. En función de las circunstancias clínicas, puede lograrse mediante farmacoterapia, dilatación uretral (en el paciente con mielomeningocele), neuromodulación, desaferentación, cistoplastia de aumento o esfinterotomía (Flood y col., 1994; Perkash y col., 1998). Si esto falla, no es fácil establecer si se debe operar a estos pacientes para corregir el reflujo o corregir el reflujo mientras se realiza otro procedimiento (p. ej., cistoplastia de ampliación), porque la corrección del reflujo en una vejiga a menudo engrosada es posible que no sea una tarea fácil. Es factible realizar una transureterostomía para el reflujo unilateral, pero incluso los urólogos experimentados tuvieron dificultades con el atrapamiento de cálculos ureterales, el reflujo recurrente y la obstrucción en la unión vesicoureteral luego de estos procedimientos en este grupo de pacientes (Van Arsdalen y Hackler, 1983). La inyección submucosa de colágeno y otras sustancias puede agregar una nueva dimensión al tratamiento de este problema difícil. **También debemos recordar el posible artificio que puede introducir un reflujo importante en los estudios urodinámicos. La capacidad vesical medida puede ser menor, y las presiones medidas con volúmenes de influjo dados pueden ser inferiores que después de la corrección del reflujo. Por lo tanto, es posible que se subestime la importancia aparente de la hiperactividad del detrusor.**

Lesión de la médula espinal en las mujeres

Se encuentra una dificultad especial en esta categoría de pacientes debido a la falta de un dispositivo colector externo apropiado. En general, puede lograrse una función correcta del reservorio vesical ya sea mediante fármacos o cirugía y las mujeres parapléjicas en general pueden dominar el cateterismo intermiten-

te aséptico. Aunque algunas mujeres cuadripléjicas pueden entrenarse en el autocateterismo intermitente para la mayoría no hay alternativa práctica alguna al cateterismo permanente (Lindan y col., 1987). McGuire y Savastano (1988) señalaron que es posible que el drenaje con un catéter permanente en las mujeres no se tolere bien como se indicó a veces, porque se puede desarrollar incontinencia importante alrededor del catéter y cambios en las vías urinarias superiores. Esta área se analiza mejor en la sección de "Tratamiento".

Para las pacientes con una lesión de la médula espinal que pueden efectuar cateterismo intermitente o que tienen cuidados médicos o familiares durante todo el día, es razonable la creación de una función adecuada del reservorio vesical. Para las que no se ubican en esta categoría, las alternativas son limitadas y difíciles. Bennett y col. (1995) compararon la incidencia de complicaciones mayores en un grupo de pacientes de sexo femenino con lesión de la médula espinal manejadas a largo plazo con: 1) cateterismo intermitente, 2) evacuación refleja y pañales para incontinencia, y 3) un catéter permanente. Hubo 10 complicaciones mayores en las 25 pacientes del grupo 2, y 58 en las 22 del grupo 3, comparadas con solo 4 complicaciones mayores en el grupo 1. Singh y Thomas (1997) observaron los resultados del tratamiento en un grupo de mujeres tetrapléjicas. Veintitrés de las 27 con lesiones completas utilizaron un catéter permanente, 3 se sometieron a una derivación y en 1 paciente la persona encargada del cuidado realizó un cateterismo intermitente. En 20 pacientes con lesiones incompletas, todas con buena recuperación funcional, 14 tenían catéteres permanentes, 3 pudieron realizar el cateterismo intermitente y 3 utilizaban la evacuación refleja con estímulos. De 37 pacientes con lesiones incompletas con buena recuperación funcional, solo 3 requirieron cateterismo permanente; 4 utilizaron cateterismo intermitente y la mayoría pudo utilizar la evacuación refleja con estímulos. Los autores señalaron también que el 55% de las mujeres con catéteres permanentes tenían cálculos vesicales, el 35% una pérdida alrededor del catéter, y el 33% una infección sintomática recurrente. Aunque solo se observaron cambios en las vías urinarias superiores en el 5%, es obvio que los autores consideran que, en su mayor parte, las pacientes de sexo femenino con disfunción miccional secundaria a una lesión de la médula espinal cervical que muestran una mala recuperación funcional representan fallas urológicas del manejo.

Lesión de la médula espinal y cáncer de vejiga

Se considera en la sección sobre uso del cateterismo permanente.

MIELOPATÍA CERVICAL

Por lo general la mielopatía cervical es causada por compresión, secundaria a espondilosis, osificación del ligamento longitudinal posterior o herniación de los discos cervicales (Sakakibara y col., 1995a; Mochida y col., 1996). Sakakibara y col. (1995) estudiaron 128 pacientes, de los cuales 95 tenían síntomas miccionales, 61 síntomas de irritación, 71 síntomas obstructivos y 25 incontinencia urinaria. Los estudios urodinámicos mostraron contracciones vesicales involuntarias en 61 pacientes y disinergia del esfínter del detrusor en 22. Por su parte, Mochida y col. (1996) comunicaron 60 casos que se sometieron a cirugía por mielopatía cervical, en 22 de los cuales (37%) se encontró disfunción vesical neuropática en el estudio urodinámico. De éstos, en 9 (41%) se halló hiperactividad del detrusor, pero 13 (59%) se caracterizaron por tener un detrusor subactivo. Dado que esto es extraño a lo que debería esperarse solo por la presencia de una patología cervical, se refuerza la necesidad de un estudio urodinámico para guiar en condiciones óptimas el tratamiento en los pacientes con vejiga neurogénica.

MIELITIS TRANSVERSA

La mielitis transversa aguda es un trastorno de evolución rápida con paraparesia y alteraciones sensitivas que suele estabilizarse en 2 semanas, no es progresivo, y le sigue una recuperación variable con cierto déficit neurológico residual. Aunque la recuperación es más variable, y el pronóstico en general es más favorable, el desarrollo y la naturaleza de la disfunción miccional es similar, nivel por nivel, al de la lesión de la médula espinal (Sakakibara y col., 1995b). Como en esta última afección, dado que la actividad de la vejiga y el tracto de salida durante el llenado/almacenamiento y la evacuación/micción no siempre corresponde a lo que "debería" ser, sobre la base del nivel de la patología, se necesitan estudios urodinámicos para guiar el tratamiento irreversible.

DISRAFISMO NEUROESPINAL

Estos temas se cubren en primer término en el capítulo 64, Disfunción miccional en los niños neurogénica y no neurogénica. Sin embargo, debemos mencionar ciertas consideraciones en relación con el adulto con estas anomalías. El término ***disrafismo espinal*** describe la constelación de anomalías que se produce cuando los elementos neurológicos y óseos de la columna no se fusionan con normalidad. El término **abarca la espina bífida quística y la espina bífida oculta. La *espina bífida quística* incluye el mielomeningocele (la forma más frecuente de disrafismo neuroespinal), meningocele y mielosquisis. La *espina bífida oculta* incluye diastematomielia, seno dérmico dorsal, lipomeningocele, lipoma intradural, filum terminal apretado y médula fijada por adherencias posoperatorias o durales.**

McGuire y Denil (1991) señalan que, secundario al progreso en el cuidado global de los niños con mielodisplasia, la disfunción urológica a menudo se convierte en un problema del adulto con esta enfermedad. En su experiencia, **el paciente mielodisplásico típico muestra una vejiga arrefléxica con un cuello vesical abierto. La vejiga en general se llena hasta que se alcanza la presión fija residual de reposo del esfínter externo y entonces se produce la pérdida. También se presenta incontinencia de esfuerzo**, relacionada con los cambios en la

presión intraabdominal. **Un porcentaje pequeño (10 al 15%) de pacientes muestran disinergia del esfínter estriado**, pero estos individuos presentan una función normal del cuello vesical que, si se controla la actividad refleja del detrusor, se asocia con continencia. **Después de la pubertad, los autores comunicaron que la mayoría de los pacientes mielodisplásicos observan una mejoría en la continencia,** pero a esa edad y más adelante están menos inclinados que los niños a tolerar cualquier grado de incontinencia. En los pacientes adultos **los problemas hallados en los niños mielodisplásicos** siguen pero a menudo se ven agravados por una cirugía previa, una disfunción de las vías urinarias superiores y alguna forma de derivación urinaria. **En las mujeres adultas, la estrategia terapéutica en general es aumentar la eficiencia de la presión de cierre del esfínter uretral que conduce a un cambio en la distensibilidad vesical. La terapia de inyecciones periuretrales para lograr la continencia puede reemplazar al cabestrillo pubovaginal y el esfínter artificial en esta circunstancia. Estos autores también señalan que la continencia en los individuos mielodisplásicos adultos de sexo masculino sigue las mismas reglas generales que en las mujeres, y los materiales inyectables pueden aportar buenos resultados también en este grupo.** Cuando la uretra tiene una dilatación muy amplia y está algo rígida, y ninguno de los procedimientos aislados brinda la coaptación suficiente, puede ser posible combinar un "cabestrillo prostático" con la inyección periuretral de colágeno. **Por supuesto, los individuos secos reciben autocateterismo intermitente**.

"Clásico" puede implicar diferentes hallazgos urodinámicos para diferentes grupos de médicos. **En ningún otro lado el fracaso del examen neurológico para predecir la conducta urodinámica es más obvio que en los pacientes con mielomeningocele.** Por ejemplo, Webster y col. (1986) clasificaron desde el punto de vista urodinámico gran cantidad de pacientes con mielomeningocele como sigue: el 62% tuvo hiperreflexia del detrusor, mientras que el 38% tuvo arreflexia del detrusor, 30 de 34 de éstos presentaron baja distensibilidad con una presión de llenado terminal elevada. El comportamiento del esfínter estriado se clasificó como sigue: disinergia verdadera del esfínter estriado del detrusor en el 15%, esfínter aparentemente inervado pero no relajado fijo en el 15% y cierta evidencia de desnervación del esfínter estriado en el 69%. Sin embargo, está claro que **cualquiera sea el patrón de disfunción miccional en el adulto, todos los autores concuerdan en que una directiva fundamental del tratamiento todavía es evitar las presiones de almacenamiento altas** (Persun y col., 1999).

Es posible que la disfunción miccional secundaria al disrafismo espinal oculto no esté presente en la infancia, y estos pacientes pueden derivarse cuando son adultos para síntomas tan mundanos como incontinencia o infección urinaria recurrente. Jakobsen y col. (1985) comunicaron siete de estos individuos cuya edad varió desde 10 hasta 51 años; también comunicaron el diagnóstico tardío de esta disfunción miccional. Yip y col. (1985). No hubo anomalía característica alguna y la disfunción específica dependió del nivel y la extensión de la lesión neurológica.

El **síndrome de la médula fijada** es secundario a adherencias resultantes del manejo quirúrgico de los trastornos de la médula espinal distal, o se trata de un trastorno primario causado por adherencias durales. No hay disfunción típica alguna y el tratamiento debe basarse en la evaluación urodinámica contemporánea. Es posible que la disfunción miccional no esté presente hasta los años adolescentes o más tarde (Kaplan WE y col., 1988a; Husmann, 1995). Giddens y col. (1999) señalaron que, mientras los niños a menudo desarrollan síntomas de médula fijada después de los brotes de crecimiento, en los adultos la sintomatología de presentación a menudo sigue a las actividades que estiran la columna vertebral, como los deportes o los accidentes automovilísticos. En los adultos, la presentación urológica puede incluir síntomas miccionales de irritación, incontinencia o retención. Estos autores comunicaron hallazgos neurourológicos o urodinámicos en un grupo de pacientes adultos. En el momento de la presentación, los hallazgos más frecuentes fueron urgencia miccional (67%) e incontinencia de urgencia (50%). La urodinamia previa al tratamiento en 18 pacientes mostró hiperreflexia del detrusor en 13 (72%), disinergia del esfínter del detrusor en 4 (22%), menor sensación en 4 (22%), menor distensibilidad en 3 (17%) y lo que se denominó *detrusor hipocontráctil* en 2 (11%). Es interesante destacar que los hallazgos urodinámicos posoperatorios solo mejoraron en 4 pacientes (29%) y no se modificaron en 10 (71%).

TABES DORSAL, ANEMIA PERNICIOSA

Aunque la **mielopatía sifilítica** está desapareciendo como problema neurológico mayor, la afectación de las columnas dorsales de la médula espinal y las raíces sacras posteriores **puede producir una pérdida de sensación vesical y volúmenes grandes de orina residual, y, por lo tanto, ser causa de "vejiga neurogénica secundaria"** (véase cap. 24, Fisiopatología y clasificación de la disfunción miccional). Aunque ésta representa la vejiga tabética "clásica" (Wheeler y col., 1986), Hattori y col. (1990) comunicaron algunos casos que solo tenían tabes como causa obvia de su disfunción miccional y una baja distensibilidad o hiperreflexia del detrusor. **Otra causa medular** de la "vejiga sensitiva" clásica es la ahora infrecuente **anemia perniciosa,** que producía este trastorno en virtud de la degeneración combinada subaguda de las columnas dorsolaterales de la médula espinal.

POLIOMIELITIS

Cuando se observa, la disfunción miccional en la poliomielitis es la de una "vejiga neurogénica motora" típica (véase cap. 24, Fisiopatología y clasificación de la disfunción miccional) con retención urinaria, arreflexia del detrusor y sensación intacta. Bors y Comarr (1971) comunicaron la incidencia de disfunción miccional en los pacientes con poliomielitis en el 4 al 42%.

ENFERMEDAD DISTAL A LA MÉDULA ESPINAL

DISCOPATÍA

Goldman y Appell (2000a) resumieron bien las consideraciones anatómicas y neurológicas aplicables a la disfunción miccional de la discopatía lumbar. En el adulto, los segmentos sacros de la médula espinal se encuentran en el nivel de los cuerpos vertebrales L1 y L2. En este extremo distal de la médula espinal, que suele llamarse ***cono medular***, los segmentos medulares se denominan según el cuerpo vertebral en el que las raíces nerviosas abandonan el conducto raquídeo. Por lo tanto, si bien el segmento de la médula sacra se localiza en el segmento vertebral L1, sus raíces nerviosas se hallan en el espacio subaracnoideo posterior a los cuerpos vertebrales L2 a L5 hasta que alcanzan el cuerpo vertebral S1, punto en el que abandonan el canal. Por lo tanto, todos los nervios sacros que se originan en los niveles L1 y L2 de la columna vertebral se encuentran por detrás de los cuerpos vertebrales lumbares hasta que alcanzan su sitio apropiado de salida del conducto raquídeo. Este grupo de raíces nerviosas que corre en el extremo distal de la médula espinal se denomina comúnmente ***cola de caballo.***

Por lo general, el prolapso discal se produce en una dirección posterolateral, lo que no afecta la mayoría de la cola de caballo. Sin embargo, en el 1 al 15% de los casos (Goldman y Appell, 2000a) se produce un prolapso central del disco que puede comprimir la cola de caballo. Así, el prolapso del disco en cualquier sitio de la columna lumbar podría interferir con la inervación parasimpática y somática de las vías urinarias inferiores, el esfínter estriado y otros músculos del piso pelviano, y la actividad aferente desde la vejiga y los segmentos somáticos afectados hasta la médula espinal. **La mayoría de las protrusiones discales comprimen las raíces espinales en los espacios intervertebrales L4-L5 o L5-S1.** Puede aparecer una disfunción miccional que, cuando está presente, en general se produce con las manifestaciones clínicas habituales de dolor dorsal bajo que irradia en forma de cinturón a lo largo de las áreas de las raíces espinales afectadas. El examen puede mostrar pérdida de reflejos y sensitiva compatible con compresión radicular. Los hallazgos más característicos del examen físico son pérdida sensitiva en el periné o la región perianal (dermatomas S2-S4), pérdida sensitiva sobre la cara lateral del pie (dermatomas S1-S2), o ambas.

Goldman y Appell (2000a) revisaron también la bibliografía sobre la disfunción miccional asociada con discopatía lumbar. La incidencia de esta disfunción en su revisión varía del 27 al 92%. Esto es un poco difícil de determinar, porque la mayoría de las series comunicadas sobre el tema describen hallazgos en pacientes con disfunción miccional. Bartolin y col. (1998) comunicaron los hallazgos en 114 pacientes con protrusión de los discos lumbares estudiados de forma prospectiva. Estos autores observaron arreflexia del detrusor en 31 (27,2%) y actividad normal de detrusor en los 83 restantes. **Los 31 pacientes con arreflexia del detrusor comunicaron una dificultad miccional con esfuerzo evacuatorio. Los pacientes con disfunción miccional en general se presentan con estos síntomas o retención urinaria. El hallazgo urodinámico más frecuente es una vejiga arrefléxica normalmente distensible asociada con una inervación normal o hallazgos de desnervación incompleta de la musculatura del piso pelviano.** En ocasiones, los pacientes pueden mostrar hiperreflexia del detrusor, atribuida a la irritación de las raíces nerviosas (O'Flynn y col., 1992). La arreflexia del detrusor asociada con la protrusión de los discos lumbares muestra una menor incidencia de menos distensibilidad que en la disfunción miccional causada por mielomeningocele. Sandri y col. (1987) ofrecieron dos explicaciones posibles para esta diferencia: 1) el efecto del disco representa una lesión más incompleta de las fibras parasimpáticas preganglionares y 2) la lesión es más sensitiva que motora, lo que implica que la menor distensibilidad observada con el tipo de lesión nerviosa en el mielomeningocele es causada sobre todo por la lesión de las fibras motoras parasimpáticas preganglionares para la vejiga.

Es posible que la laminectomía no mejore la función vesical y, por lo tanto, es conveniente realizar una evaluación urodinámica antes de la laminectomía, porque en estos casos en el período posoperatorio puede ser difícil separar la causalidad de la disfunción miccional debida a las secuelas discales de los cambios secundarios a la cirugía. Bartolin y col. (1999) comunicaron los resultados de la cirugía en un grupo de pacientes con protrusión de los discos lumbares. De 27 pacientes con arreflexia del detrusor antes de la operación, la actividad del detrusor retornó a la normalidad solo en 6. Los sujetos se estudiaron hasta un año después de la cirugía. De los 71 individuos con hallazgos urodinámicos normales antes de la operación, 4 desarrollaron hiperreflexia del detrusor y 3 arreflexia del detrusor en el posoperatorio. Las implicaciones medicolegales de una evaluación urodinámica prequirúrgica y posquirúrgica son obvias.

El ***síndrome de la cola de caballo*** es un término aplicado al cuadro clínico de **pérdida sensitiva perineal con pérdida del control voluntario tanto del esfínter anal como del uretral y de la reactividad sexual**. Puede aparecer no solo secundario a discopatía (protrusión central grave del disco posterior) sino también a otras patologías del canal raquídeo.

ESTENOSIS ESPINAL

Estenosis espinal es un término aplicado a cualquier estrechamiento del conducto raquídeo, los conductos de las raíces espinales o los agujeros intervertebrales. Puede ser congénita, del desarrollo o adquirida. La compresión de las raíces nerviosas o de la médula espinal por un problema de este tipo puede conducir a daño neuronal, isquemia o edema. **La estenosis espinal puede presentarse sin prolapso discal. Los síntomas pueden variar desde los consiguientes a la compresión de la mé-**

dula cervical hasta un síndrome de cola de caballo, con hallazgos urodinámicos correspondientes (Smith y Woodside, 1988). **El dolor dorsal y el dolor, los calambres y las parestesias en las extremidades inferiores relacionados con el ejercicio y aliviados por el reposo son los síntomas clásicos de la estenosis lumbar por espondilosis lumbar, y se piensa que son resultado de una isquemia de las raíces nerviosas sacras.** Los hallazgos urodinámicos dependen del nivel y la cantidad de médula espinal o de daño de las raíces nerviosas. Deen y col. (1994) comunicaron una mejoría subjetiva en más del 50% de estos pacientes con disfunción miccional tratados mediante una laminectomía descompresiva. En la estenosis espinal espondilítica cervical puede producirse hiperactividad o subactividad del detrusor, en función de que el proceso patológico primario que afecte el eje neural de la micción sea la compresión de las vías reticuloespinales inhibidoras o una mielopatía en el cordón posterior, que transporte la sensibilidad propioceptiva (Tammela y col., 1992). **Dado que no hay patrón constante alguno de disfunción con cualquier tipo de estenosis espinal, los estudios urodinámicos de nuevo constituyen la piedra fundamental del tratamiento racional.**

CIRUGÍA PELVIANA RADICAL

La disfunción miccional después de la lesión del plexo pelviano se presenta en mayor medida después de la resección abdominoperineal y la histerectomía radical. La incidencia verdadera de disfunción vesicouretral neurogénica después de distintos tipos de cirugía pelviana se desconoce, porque no hay series de estudios prospectivos de pacientes con evaluación urodinámica preoperatoria y posoperatoria. Se estimó que la incidencia es del 20 al 68% de los pacientes luego de la resección abdominoperineal, del 16 al 80% después de la histerectomía radical, del 20 al 25% luego de la resección anterior y del 10 al 20% después de la proctocolectomía (Blaivas y Chancellor, 1995b). Éstas son estimaciones extraídas de la literatura médica pasada, y la incidencia actual es muy probable que sea significativamente menor, debido al uso de técnicas de conservación del nervio durante estos tipos de cirugía pelviana. Sin embargo, se estimó que **en el 15 al 20% de los individuos afectados, la disfunción miccional es permanente** (McGuire, 1984; Mundy, 1984). La lesión puede ser consiguiente a la desnervación o la descentralización neurológica, la fijación de los nervios o el atrapamiento en una cicatriz, el traumatismo vesical o uretral directo, o la desvascularización vesical. El tratamiento coadyuvante, como la quimioterapia o la radiación, también puede desempeñar un papel. **El tipo de disfunción miccional que aparece depende de los nervios específicos afectados, el grado de lesión y cualquier patrón de reinervación o inervación alterada que aparece con el tiempo** (véase cap. 23, Fisiología y farmacología de la vejiga y la uretra, y la sección anterior sobre neuroplasticidad.)

La literatura médica sobre los efectos de la descentralización parasimpática sobre la neuromorfología y la neurofarmacología de las vías urinarias inferiores en muchos modelos animales es abundante (véase Wein y Barrett, 1988). Se comunicó que la descentralización parasimpática conduce a un aumento pronunciado en la inervación adrenérgica de la vejiga en algunos modelos experimentales, con la conversión resultante de la respuesta beta (relajante) del cuerpo vesical luego de la estimulación simpática a un efecto alfa (contráctil) (Sundin y col., 1977). Hanno y col. (1988) confirmaron que, en el modelo del gato, la descentralización parasimpática conduce a la hiperinervación adrenérgica del detrusor, pero que la neurectomía del plexo pelviano aislada o la descentralización parasimpática más la neurectomía hipogástrica no arrojan ningún aumento detectable en la inervación adrenérgica. En su modelo experimental, la descentralización condujo a una reorganización sináptica en los ganglios de la pared vesical con nuevas aferencias excitatorias colinérgicas desde los nervios hipogástricos. Koyanagi fue el primero en llamar la atención acerca de lo que denominó supersensibilidad de la uretra a la estimulación alfaadrenérgica en un grupo similar de pacientes con descentralización neurológica de las vías urinarias inferiores, que implica un cambio similar en la función de los receptores adrenérgicos en la uretra después de la descentralización parasimpática (Koyanagi y col., 1988). Nordling y col. (1981) describieron un cambio similar en las mujeres después de la histerectomía radical y adjudicaron esta alteración al daño de la inervación simpática de las vías urinarias inferiores.

Cuando aparece una disfunción miccional permanente después de la cirugía pelviana radical, el patrón en general es el de una falla de la contracción vesical voluntaria, o un deterioro de la contractilidad vesical, con obstrución de lo que parece ser en términos urodinámicos un tono fijo residual del esfínter estriado, que no está sometido a una relajación inducida de manera voluntaria. A menudo, el área del esfínter liso está abierta y no es funcional. Se discute y no se sabe si esto se produce por daño parasimpático o daño simpático terminal, o si es resultado de los efectos hidrodinámicos de la obstrucción en el nivel del esfínter estriado. **La menor distensibilidad es frecuente en estos pacientes, y esto, con la "obstrucción" causada por el tono residual fijo del esfínter estriado, produce ineficacia del almacenamiento y la evacuación.** Estos pacientes a menudo presentan una pérdida a través del área del esfínter distal y, además, no pueden vaciar la vejiga, porque si bien la presión intravesical puede estar aumentada, no hay nada que se aproxime a una contracción vesical verdadera. **El paciente a menudo se presenta con incontinencia urinaria que es característicamente más manifiesta con los aumentos en la presión intraabdominal.** Por lo general esto es más obvio en las mujeres, porque la masa prostática en los hombres a menudo enmascara un déficit equivalente en la función de cierre uretral. **Como alternativa, los pacientes pueden presentarse con grados variables de retención urinaria.**

Los **estudios urodinámicos** pueden mostrar una menor distensibilidad, una función escasa del cierre de la uretra proximal, pérdida del control voluntario del esfín-

ter estriado y una prueba de supersensibilidad positiva al betanecol, o sea, hallazgos similares a los de la figura 26-4. **Los factores de riesgo de las vías urinarias superiores se relacionan con la presión intravesical y la presión del punto de pérdida del detrusor, y el objetivo terapéutico siempre es un almacenamiento de baja presión con un vaciamiento periódico. Debe evitarse la tentación de realizar una prostatectomía, a menos que sea posible una demostración clara de la obstrucción del tracto de salida en este nivel**. De otro modo, la prostatectomía simplemente disminuye la función del esfínter uretral y por lo tanto puede conducir a la aparición o el empeoramiento de la incontinencia urinaria esfinteriana. **La mayoría de estas disfunciones serán transitorias**, y no es posible exagerar la crítica de la tentación de "hacer algo" fuera de un cateterismo intermitente al inicio después de la cirugía en estos pacientes, sobre todo en los que presentan pocos antecedentes o ninguno de disfunción miccional. Nuestra práctica general en estos pacientes es descargarlos con cateterismo intermitente y luego hacer que retornen para una evaluación urodinámica completa en una fecha ulterior. Pueden transcurrir 6 a 12 meses antes de que retorne la función del detrusor hasta un nivel aceptable (Blaivas y Chancellor, 1995b). Muchos de los cambios después de la cirugía pelviana radical son similares a los observados en la lesión o la enfermedad de la médula sacra. En un estudio excelente sobre menor distensibilidad vesical después de la descentralización, Sislow y Mayo (1990) observaron una mayor prevalencia de este hallazgo en los pacientes que se habían sometido a una cirugía pelviana radical que los que habían sufrido una lesión del cono medular o de la cola de caballo.

Por último, por cierto es posible que al menos algunos tipos de la cirugía pelviana no radical, como la histerectomía simple, sean responsables de las anomalías del llenado/almacenamiento sobre la base del daño neurológico (Parys y col., 1989). Se necesitan más series que impliquen una evaluación urodinámica preoperatoria y posoperatoria sofisticada para determinar si esa disfunción es en verdad rara o no es infrecuente.

INFECCIONES POR HERPESVIRUS

La invasión de los ganglios de la raíz dorsal y las raíces nerviosas posteriores por el virus del herpes simple puede producir retención urinaria y arreflexia del detrusor días a semanas después de otras manifestaciones virales primarias (Ryttov y col., 1985). Por lo general, también se presentan erupciones cutáneas dolorosas secundarias al virus, pero al inicio puede haber solo fiebre y malestar general con parestesias perineales y en el muslo y constipación. También puede presentarse incontinencia urinaria secundaria a hiperreflexia del detrusor, pero la fisiopatología es dudosa. Puede relacionarse con irritación de las raíces nerviosas, inflamación de las meninges o de la médula espinal, o "cistitis por zoster" (Broseta y col., 1993). La cistoscopia puede poner en evidencia vesículas en la mucosa vesical similares a las observadas en la piel. Por lo general se produce la resolución espontánea en 1 a 2 meses. Broseta y col. (1993) comunicaron 57 casos con infección por herpes zoster cuyos registros se revisaron de forma retrospectiva. Quince (26%) de estos pacientes mostraron manifestaciones urológicas, pero solo en 2 se produjo retención urinaria franca. Tres pacientes mostraron incontinencia urinaria; desde el punto de vista urodinámico, todos mostraban contracciones vesicales involuntarias. Diez pacientes manifestaron síntomas miccionales de irritación con disuria y polaquiuria.

También se comunicó que se produce retención urinaria en asociación con la infección anogenital por virus del herpes simple. Caplan y col. (1977) comunicaron 11 de estos pacientes con el cuadro clínico típico del herpes genital, todos los cuales desarrollaron retención urinaria 2 a 7 días después de la erupción. Hemrika y col. (1986) comunicaron tres de estos casos, cada uno de los cuales mostró pleocitosis del líquido cefalorraquídeo, hallazgo que creyeron que indicaba afectación del SNC. Estos autores denominaron a la coexistencia de afectación bilateral de las raíces nerviosas sacras de inicio rápido acompañada por incontinencia esfinteriana con pleocitosis del líquido cefalorraquídeo *síndrome de Elsberg* y tabularon 47 de estos casos comunicados antes de su artículo.

DIABETES MELLITUS

La diabetes es la causa más frecuente de neuropatía periférica en Europa y América del Norte. La prevalencia exacta de diabetes en los Estados Unidos se encuentra en algún punto entre el 1 y el 6%, lo que depende de que se incluyan solo los pacientes diagnosticados o los sujetos con diagnóstico y sin él, y de qué criterio de glucemia en ayunas se utilice para la inclusión (la estimación más alta de prevalencia representa una reducción reciente en los criterios de la glucemia hasta 126 mg/dL) (Chancellor y Blaivas, 1995a; Goldman y Appell, 2000b). Algunos autores revisaron bien el espectro clínico de la disfunción miccional que se piensa es causada por la diabetes, y cada uno de ellos citó los mismos artículos históricos hasta su fecha de publicación y agregó su experiencia en ese momento (Kaplan y Blaivas, 1988; Kaplan y Te, 1992; Beck y col., 1994; Kaplan y col., 1995; Chancellor y Blaivas, 1995a; Wein y Rovner, 1999; Goldman y Appell, 2000b). Sin embargo, la incidencia exacta de disfunción miccional causada por la diabetes no se conoce. Por lo general, los pacientes no seleccionados no manifiestan síntomas vesicales. **Si se los interroga de manera específica, entre el 5 y el 59% de los diabéticos informa síntomas de disfunción miccional.** Sin embargo, éstos pueden ser causados solo por la diabetes o no. Al intentar llegar a conclusiones en relación con la incidencia y los tipos de disfunción miccional de manera específica a partir de la diabetes, es necesario discriminar con cuidado entre los artículos que consideran a los pacientes derivados por síntomas miccionales y los que evaluaron a pacientes no seleccionados de una población que se sabe tiene diabetes.

Cai Frimodt-Moller (1976) acuñó el término ***cistopatía diabética*** para describir la afectación de las vías uri-

narias inferiores por esta enfermedad. **La descripción clásica de la disfunción miccional secundaria a la diabetes es una neuropatía periférica y autonómica que afecta al inicio las vías aferentes sensitivas, y produce el inicio insidioso de deterioro de la sensación vesical. A medida que continúa la descripción clásica, se produce un aumento gradual en el intervalo entre los resultados miccionales, que puede progresar hasta el punto en el que el paciente evacua solo una o dos veces al día sin sentir nunca ninguna urgencia real. Si esto continúa, termina por presentarse distensión del detrusor, sobredistensión y descompensación.** Por lo tanto, la contractilidad del detrusor, se describe clásicamente como disminuida en la vejiga diabética en estadio terminal. **La evidencia actual señala tanto a una neuropatía sensitiva como motora involucrada en la patogenia, y el aspecto motor por sí solo contribuye con el deterioro de la contractilidad del detrusor. Los hallazgos urodinámicos clásicos descritos son deterioro de la sensación vesical, aumento de la capacidad cistométrica, disminución de la contractilidad vesical, deterioro del flujo urinario y, más tarde, aumento del volumen residual de orina. El diagnóstico diferencial principal, al menos en los hombres, suele ser la obstrucción del tracto de salida vesical**, dado que ambos trastornos en general producen baja velocidad de flujo. Los estudios urodinámicos de presión/flujo diferencian ambos con facilidad. **Por lo general, la disinergia del esfínter liso o estriado no se observa en la cistopatía diabética clásica,** pero estos diagnósticos pueden establecerse por error en un estudio urodinámico malo o incompleto; la micción puede comprender el esfuerzo abdominal, que produce un patrón de interferencia en el EMG (seudodisinergia) y el esfuerzo abdominal aislado no abre el área del cuello vesical.

En época relativamente reciente, se escribieron artículos que sugirieron que esta cistopatía diabética "clásica" puede no ser la forma predominante de disfunción de las vías urinarias inferiores. Starer y Libow (1990) informaron sobre un grupo de 23 pacientes ancianos diabéticos en un asilo que se presentaron con síntomas de disfunción miccional. En estas 19 mujeres y 4 hombres se observó que el 61% tenía contracciones vesicales involuntarias, el 17% contracciones voluntarias de menor magnitud, el 13% contractilidad normal del detrusor y el 9% no podía iniciar en absoluto una contracción del detrusor. Kaplan y col. (1995) comunicaron los casos de otro grupo de pacientes con diabetes derivados por síntomas miccionales. El 55% tenía contracciones vesicales involuntarias; el 23%, deterioro de la contractilidad del detrusor; el 10%, arreflexia del detrusor, y el 11%, "hallazgos indeterminados". En los 42 pacientes en este grupo con signos neurológicos de la médula sacra, el 50% tenía deterioro de la contractilidad del detrusor y el 24% arreflexia del detrusor. Chancellor y Blaivas (1995a) detallaron los hallazgos urodinámicos en 43 pacientes diabéticos en la institución de Chancellor: el 33% tenía contracciones involuntarias vesicales con contractilidad normal; el 23% presentaba contracciones vesicales involuntarias con deterioro de la contractilidad pero podía orinar; el 9% tenía deterioro de la contractilidad vesical aislada pero podía orinar; el 23% presentaba arreflexia del detrusor y solo el 12% tenía un estudio urodinámico normal. Ueda y col. (1997) también observaron contracciones vesicales involuntarias en un porcentaje moderado de los pacientes diabéticos (25%) pero señalaron que todos tenían antecedentes de enfermedad cerebrovascular y ninguno presentaba contracciones vesicales involuntarias si no tenían este antecedente. **Aunque es obvio que algunos (o incluso muchos) de los pacientes con diabetes que mostraron contracciones vesicales involuntarias pueden haber tenido factores distintos de la diabetes que explicaran su hiperactividad vesical, no es posible exagerar la importancia del estudio urodinámico en este grupo.**

En muchos artículos se describen los mecanismos fisiopatológicos que podrían explicar los distintos tipos de disfunción miccional observada en la diabetes. Clark y Lee (1995) describen el mecanismo clásico de interferencia con los mecanismos fisiológicos, como aumentos de la glucemia que incrementan la acumulación intercelular de glucosa y sus productos metabólicos ulteriores. Entonces se propone que la hiperglucemia conduce a complicaciones microvasculares y neurológicas, cuyas secuelas neurológicas terminan por conducir a la pérdida de fibras mielínicas y amielínicas, degeneración walleriana y disminución de la reproducción y la función de las fibras nerviosas. Los mecanismos propuestos son una mayor acumulación de polioles (sorbitol) a partir de la glucosa, por medio de la vía de la aldolasa-reductasa, que inhibe tanto la síntesis glomerular como neural de mioinositol. La disminución de la síntesis de mioinositol reduce el metabolismo de los fosfoinosítidos, al disminuir la actividad de la Na^+-K^+-ATPasa. La hiperglucemia también conduce a la formación de productos terminales de la glucosilación avanzada, y se demostró que la inhibición de su formación mejora la respuesta de las anomalías funcionales y estructurales de los nervios periféricos.

Además de esta hipótesis global, hay datos de distintos investigadores que pueden probar participación o no en la patogenia de la disfunción miccional secundaria a la diabetes. En ratas diabéticas inducidas con estreptozotocina, Hashitani y Suzuki (1996) comunicaron una menor actividad de puntas espontáneas, falta de transmisión neuromuscular, una potencia reducida de la bomba sodio-potasio del músculo liso, y el desarrollo de una hipersensibilidad muscarínica posunión, pero sin alteración de la sensibilidad del receptor de ATP. Tong y col. (1999) comunicaron una regulación en más de los receptores M2 en la vejiga de ratas diabéticas inducidas con estreptozotocina. Se presume que esto podría relacionarse con una hiperactividad del detrusor y podría explicar un efecto diferencial de distintos agentes anticolinérgicos, en función de la especificidad de sus receptores. Mumtaz y col. (1999) comunicaron un deterioro de la relajación del músculo liso uretral mediada por óxito nítrico en conejos diabéticos inducidos con aloxano, con un daño importante de la relajación en esta área mediada por nervios no colinérgicos y no adrenérgicos. Estos autores postularon la hipótesis de que el óxido nítrico puede ser funcionalmente inactivo, no estar disponible en este tipo de diabetes o ambos, y esta falta puede contribuir con la obstruc-

ción del tracto de salida no relacionada con hiperplasia prostática benigna en los pacientes con diabetes crónica y a hiperactividad del detrusor, aunque es poco claro el modo en que los cambios que solo se producen en el tracto de salida podrían influir en la hiperactividad. Gupta y col. (1996), y Gupta y Wein (1999) sugirieron que la diabetes disminuye la actividad de la bomba de sodio, para inhibir así las contracciones del músculo liso vesical inducidas por los agonistas mediante un aumento de la concentración intracelular de sodio y esto último reduce el influjo de calcio. En resumen, el grupo de Chacko (2000) postuló la hipótesis de una translocación de las isoformas de proteincinasa C involucradas en la menor contractilidad del detrusor en la diabetes inducida por aloxano en conejos.

La institución temprana de una evacuación cronometrada evita la proporción de deterioro de la contractilidad del detrusor por distensión crónica y descompensación del detrusor. En la actualidad los estudios experimentales están dirigidos a inhibir los mecanismos propuestos por los que la hiperglucemia produce neuropatía (Clark y Lee, 1995). Ayan y col. (1999) citan referencias que muestran que la terapia intensiva para la diabetes puede disminuir la progresión y el desarrollo de las pruebas autonómicas anormales. Como corolario, estos autores mostraron en el corto plazo en conejos diabéticos inducidos por aloxano que la insulinoterapia impidió los cambios urodinámicos (mayor capacidad y distensibilidad vesical) y las alteraciones histopatológicas observadas en un grupo de animales similar pero no tratados con insulina.

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

El síndrome de Guillain-Barré **es un trastorno desmielinizante inflamatorio del sistema nervioso periférico** que puede poner en peligro la vida. Se describe como una entidad clínica reconocible caracterizada por debilidad de las extremidades simétrica de rápida evolución, pérdida de reflejos osteotendinosos, signos sensitivos ausentes o leves y disfunciones autonómicas variables (Hahn, 1998). Es resultado de respuestas inmunes aberrantes dirigidas contra los componentes del nervio periférico (Hartung y col., 1995; Hahn, 1998). **Se desencadena por una infección bacteriana o viral precedente, con las respuestas inmunes dirigidas hacia los microorganismos infectantes que reaccionan de forma cruzada con los tejidos nerviosos.** Las reacciones inmunes contra la membrana de la superficie de las células de Schwann o la mielina producen una neuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (que representa el 85% de los casos), mientras que las reacciones contra los componentes de la membrana axonal generan una neuropatía axonal sensitivomotora aguda, que representa el 15% de los casos. Dos tercios de los pacientes comunican el antecedente de enfermedad infecciosa aguda, sobre todo una infección de las vías respiratorias o gastroenteritis que se resolvió en el momento en que comenzaron los síntomas neurológicos. Varias comunicaciones de casos anecdóticos ligaron el síndrome de Guillain-Barré con la vacunación mediante una asociación temporal aislada. Alrededor del 75% de los casos alcanza su nadir en 2 semanas y el 94% en 4 semanas. Después de una fase breve de meseta comienza la mejoría, con una resolución gradual de la parálisis en semanas a meses. El resultado suele ser favorable, pero Hahn (1998) cita una tasa de mortalidad del 5 al 8% a pesar del manejo más agresivo.

La neuropatía autonómica es una complicación frecuente. Pueden presentarse arritmias cardíacas hipertensión e hipotensión; y disfunción intestinal, vesical y sexual. Zochodne (1994) revisó varias series y comunicó una tasa de retención urinaria del 11 al 30%. Sakakibara (1997a) informó que 7 de 28 pacientes presentaban disfunción miccional. De ellos, 3 tenían retención urinaria transitoria, 2 urgencia miccional, nocturia e incontinencia de urgencia, 1 incontinencia de esfuerzo y 1 presentaba dificultad miccional, por otra parte inexplicable. Muchos de estos pacientes tienen un catéter permanente para controlar el volumen urinario mientras están en la unidad de cuidados intensivos. Por otra parte, **su disfunción miccional debe manejarse mediante una terapia reversible** (p. ej., cateterismo intermitente, terapia anticolinérgica) **mientras esperan y anhelan la resolución**.

TRASTORNOS DIVERSOS RELACIONADOS DE MANERA DEFINITIVA, PROBABLE O POSIBLE CON UNA DISFUNCIÓN NEUROMUSCULAR

DISINERGIA DETRUSOR-ESFÍNTER

Disinergia **se refiere a la disociación cinetológica de dos grupos de músculos que en general funcionan en armonía. La *disinergia del esfínter* se refiere a una contracción involuntaria o a la falta de relajación del esfínter estriado** (el músculo estriado que rodea a la uretra proximal y el músculo estriado que forma una parte de la uretra durante una distancia variable desde el "diafragma urogenital" hasta el cuello vesical) o **el esfínter liso** (el músculo liso del cuello vesical y la uretra proximal). **La *disinergia destrusor-esfínter*, a menos que se especifique de otro modo, se refiere a la disinergia del esfínter estriado.** Se analiza en el capítulo 24, Fisiopatología y clasificación de la disfunción miccional, y en las primeras partes de este capítulo, en especial en la sección sobre lesión de la médula espinal. Se analiza aquí como una entidad separada así como para destacar su importancia en términos del reconocimiento y el manejo correcto en los pacientes con disfunción miccional neurogénica.

La disinergia verdadera detrusor-esfínter solo debe presentarse en pacientes con una anomalía en las

vías entre la médula espinal sacra y el centro de la micción protuberancial del tronco encefálico, en general causada por lesión o enfermedad neurológica (Blaivas, 1982; Rudy, 1993; Chancellor y Rivas, 1995; Wein y Rovner, 1999). El diagnóstico de disinergia detrusor-esfínter debe sospecharse en todo paciente con una lesión neurológica en esta región. Las causas frecuentes son lesión de la médula espinal traumática, esclerosis múltiple y las distintas formas de mielitis transversa. **Por el contrario, en los pacientes que no tienen una de estas lesiones, este diagnóstico siempre debe considerarse con escepticismo y, sin esa patología aparente, es preciso un estudio exhaustivo para descartar un diagnóstico neurológico. Una excepción a este precepto son los lactantes y niños con micción disfuncional o síndrome de Hinman** (véase más adelante). Blaivas y col. (1981) describrieron tres tipos principales de disinergia detrusor-esfínter. En el tipo I hay un aumento simultáneo tanto en la presión del detrusor como en la actividad del EMG; en el pico de la contracción del detrusor, el esfínter súbitamente se relaja y se produce una micción no obstruida. En el tipo II hay contracciones esporádicas del esfínter estriado durante toda la contracción del detrusor. En el tipo III hay un patrón de contracción del esfínter crescendo-decrescendo que conduce a la obstrucción del tracto de salida durante toda la contracción del detrusor. **Sin embargo, la actividad EMG del esfínter que aumenta en forma simultánea con la presión intravesical o del detrusor no siempre indica disinergia detrusor-esfínter verdadera.** Estos casos se denominan *seudodisinergia* (Wein y Barrett, 1982) y la omisión de este diagnóstico puede traer consecuencias terapéuticas adversas. **Las causas frecuentes de seudodisinergia son: 1) esfuerzo abdominal para iniciar o aumentar una contracción vesical o en respuesta al malestar y 2) intento de inhibición de una contracción vesical ya sea por su naturaleza involuntaria o por el malestar.** Rudy (1993) comunicó que la seudodisinergia puede diferenciarse de manera confiable de la disinergia detrusor-esfínter verdadera desde el punto de vista urodinámico si se analizan los patrones de actividad del detrusor y el EMG, pero otros no observaron que sea así.

Sin un tratamiento correcto, más del 50% de los hombres con disinergia detrusor-esfínter desarrolla complicaciones importantes, como reflujo vesicoureteral, urolitiasis, urosepsis y obstrucción ureterovesical (Chancellor y Rivas, 1995). **En las mujeres estas complicaciones son mucho menos frecuentes**, quizá debido a las presiones más bajas del detrusor. Mediante el uso de la clasificación de Blaivas, la disinergia del esfínter del detrusor tipo I suele manejarse con la observación aislada a menos que haya un reflujo persistente, hidronefrosis o hiperreflexia autonómica. Los tipos II y III por lo general se tratan. Al evaluar el resultado del tratamiento, **Kim y col. (1998) utilizaron una presión del punto de pérdida mayor que 40 cm H_2O como indicador de fracaso, al menos de la esfinterotomía, porque en su experiencia había una incidencia significativamente mayor de daño de las vías urinarias superiores y disinergia detrusor-esfínter persistente en estos pacientes. Es muy probable que esto se aplique también a otros tratamientos. La terapeútica para la disinergia detrusor-esfínter está ideada para eliminar o disminuir en grado significativo la actividad anormal del esfínter o evitarla.** El tratamiento farmacológico dirigido al esfínter estriado no aportó los mejores resultados (véase "Tratamiento") y en el presente los abordajes más frecuentes son: 1) cateterismo intermitente por lo general combinado con tratamiento para controlar la hiperactividad del detrusor), 2) esfinterotomía, 3) colocación de tutores a través del esfínter, 4) inyección de toxina botulínica en el esfínter, 5) cateterismo continuo y 6) derivación urinaria.

Los modelos experimentales en animales pequeños de disinergia detrusor-esfínter fueron comunicados por Burnett y col. (1997) en ratones con deleción dirigida del gen para la óxido nítrico sintasa neuronal, y por Cheng y col. (1997) mediante la instilación de agua fría en la vejiga urinaria de ratas.

MICCIÓN DISFUNCIONAL

Este tema se considera más extensamente en el capítulo 64, Disfunción miccional en niños –neurogénica y no neurogénica- pero se menciona aquí porque los individuos con antecedentes de sintomatología inexplicable de disfunción de las vías urinarias inferiores es posible que no se presenten al urólogo o que no reciban un diagnóstico definitivo de esta entidad hasta la vida adulta. Este síndrome, también descrito por distintos autores como vejiga neurogénica no neurogénica, disfunción miccional oculta, vejiga neuropática oculta, disfunción miccional aprendida, y síndrome de Hinman, **presenta la circunstancia habitual de que parece ser una obstrucción involuntaria desde el punto de vista urodinámico en el nivel del esfínter estriado, que se halla en ausencia de una enfermedad neurológica demostrable** (Hinman, 1986). Es muy difícil probar desde el punto de vista urodinámico que un individuo tiene esta entidad, y debe destacarse además que los diagnósticos en la mayoría de los pacientes comunicados se establecieron solo sobre la base de la anamnesis, la flujometría aislada, las mediciones aisladas de la presión intravesical total y la actividad EMG del piso pelviano (Wein y Barrett, 1988). **La demostración indudable de esta entidad en mi opinión, requiere evidencia mediante estudios de presión-flujo y EMG de una evacuación vesical que se produce en forma simultánea con la contracción involuntaria del esfínter estriado en ausencia de algún elemento de esfuerzo abdominal, ya sea en un intento por aumentar la contracción vesical o como respuesta al malestar durante la micción.** Estas comunicaciones existen y confirman la presencia de este síndrome. La etiología es dudosa y puede representar una fase transicional persistente en el desarrollo del control miccional o la persistencia de una fase de reacción al estímulo de malestar de las vías urinarias inferiores durante la micción, mucho después de que haya desaparecido el problema inicial que lo generó (Jorgensen y col., 1982).

DISFUNCIÓN DEL CUELLO VESICAL

La disfunción del cuello vesical se define aquí como **una apertura incompleta del cuello vesical durante la micción voluntaria o involuntaria**. También se la denominó disinergia del esfínter liso, obstrucción de la uretra proximal, obstrucción primaria del cuello vesical y cuello vesical disfuncional. Los términos ***disinergia del músculo liso o disinergia del esfínter proximal*** suelen utilizarse cuando se hace referencia a este hallazgo urodinámico en un individuo con hiperreflexia autonómica. En los pacientes de sexo masculino con hiperreflexia autonómica, la fisiopatología neurológica es clara. El término *disfunción del cuello vesical* más a menudo se refiere a un trastorno no neurogénico mal conocido descrito hace más de un siglo, pero que Turner-Warwick y col. detallaron por completo por primera vez en 1973. **La disfunción se encuentra casi exclusivamente en hombres jóvenes y de mediana edad, y es típico que los pacientes manifiesten síntomas miccionales/evacuatorios (obstructivos) y de llenado/almacenamiento (de irritación) de larga data** (Webster y col., 1980; Norlen y Blaivas, 1986; Wein y Barrett, 1988; Trockman y col., 1996; Yamanishi y col., 1997). Estos pacientes a menudo pasaron por muchos urólogos y recibieron diagnósticos de disfunción miccional psicógena debido a una próstata normal en el examen rectal, un volumen residual de orina despreciable y un aspecto endoscópico normal de la vejiga. El diagnóstico diferencial también implica la contractura del cuello vesical anatómico, hiperplasia prostática benigna, micción disfuncional, prostatitis/prostatosis, disfunción neurogénica y baja presión/bajo flujo (véase más adelante). **La evidencia objetiva de la obstrucción del tracto de salida en estos pacientes se obtiene con facilidad mediante un estudio urodinámico. Una vez diagnosticada la obstrucción, puede localizarse en el nivel del cuello vesical mediante un estudio videourodinámico, cistouretrografía durante la contracción vesical o perfilometría uretral miccional** (véase cap. 25, Evaluación neurourológica). **El diagnóstico también se puede establecer de forma indirecta mediante los hallazgos urodinámicos de obstrucción del tracto de salida vesical en la situación clínica típica en ausencia de estrechez uretral, agrandamiento prostático o disinergia del esfínter estriado**. Las contracciones vesicales involuntarias o la menor distensibilidad son relativamente frecuentes; Noble y col. (1994) citaron una incidencia del 50%; Trockam y col. (1996), 34%.

La causa exacta de este problema se desconoce. Algunos autores propusieron que hay una disposición anormal de la musculatura en la región del cuello vesical, de modo que las contracciones coordinadas del detrusor producen un estrechamiento del cuello vesical en lugar de la formación normal de un embudo (Bates y col., 1975). La aparición de este problema en individuos jóvenes, ansiosos y tensos, y su alivio parcial con agentes bloqueantes α-adrenérgicos condujo a algunos a especular que en algunos casos puede estar relacionado con la hiperactividad simpática. **Cuando se desarrolla un agrandamiento prostático en los individuos con este problema, se produce una obstrucción doble y Turner-Warwick** (1984) **aplicó el término *próstata atrapada* a esta entidad.** Los lóbulos de la próstata no pueden expandirse en el cuello vesical y por lo tanto lo hacen en la uretra. **Por lo general un paciente con esta afección tiene una larga historia de disfunción miccional que pasó relativamente inadvertida porque siempre se aceptó como normal, y se produce la exacerbación de estos síntomas durante un período relativamente corto y temprano de agrandamiento prostático. Aunque los agentes bloqueantes α-adrenérgicos proporcionan mejoría en algunos pacientes con disfunción del cuello vesical, el alivio definitivo se logra mejor mediante una incisión en el cuello vesical** (véase la sección "Tratamiento"). En los sujetos con este problema y una próstata atrapada, por lo general se logra un alivio pronunciado mediante una resección prostática "pequeña" o una ablación que incluye la incisión en el cuello vesical o una incisión transuretral del cuello vesical y la próstata. Estos pacientes a menudo notan después que "nunca" evacuaron tan bien como después de su tratamiento.

OBSTRUCCIÓN DEL TRACTO DE SALIDA VESICAL EN LAS MUJERES

Hay un análogo femenino de la disfunción no neurogénica del cuello vesical en los hombres, aunque es raro. **La obstrucción del tracto de salida vesical en las mujeres en general es infrecuente**. Nitti y col. (1999) evaluaron los estudios videourodinámicos de 261 de 331 mujeres que se sometieron a estudios de canales múltiples para una disfunción miccional no neurogénica. Estos autores definieron como *obstrucción del tracto de salida vesical* a la evidencia radiológica de obstrucción entre el cuello vesical y la uretra distal en presencia de una contracción sostenida del detrusor de cualquier magnitud, lo que suele asociarse con una velocidad de flujo urinario reducida o retardada. La obstrucción en el nivel del cuello vesical se diagnosticó cuando éste se hallaba cerrado o estrechado durante la micción. La obstrucción de la uretra se diagnosticó como un área separada de estrechamiento, asociada con dilatación proximal. No se utilizaron criterios estrictos de presión-flujo para clasificar los casos como obstruidos o no obstruidos, principio con el que estaría de acuerdo. Con el empleo de estos criterios, los autores observaron que 76, o un 23%, de sus casos estaban obstruidos. De los obstruidos, solo el 16% (12 pacientes) tuvieron un diagnóstico de obstrucción primaria del cuello vesical (el análogo de la disfunción no neurogénica del cuello vesical en el hombre). El 33% de los casos de obstrucción fue causado por una micción disfuncional (véase antes para la descripción), el 28% por cistocele, el 14% por obstrucción creada por la cirugía de incontinencia previa, el 4% por estrechez uretral, el 3% por prolapso uterino y el 1% por divertículo uretral y rectocele.

Groutz y col. (2000) revisaron su base de datos urodinámicos de 587 mujeres consecutivas derivadas para una evaluación de síntomas miccionales. Estos autores definieron la obstrucción como una velocidad de flujo máxi-

mo no invasiva baja y persistente de menos de 12 mL/s en el estudio repetido combinado con una presión del detrusor en una velocidad de flujo medido máximo de más de 20 cm H_2O en el estudio de presión-flujo. Solo 38 mujeres (6,5%) cumplieron estos criterios de obstrucción del tracto de salida vesical. De ésas, solo se determinó que el 8% (3 mujeres) tenía una obstrucción primaria del cuello vesical. El 26% (10 mujeres) tenía una obstrucción sobre la base de la cirugía anticontinencia anterior, el 24% debido a un prolapso genital grave, el 13% por estrechez uretral, el 5% por micción disfuncional el 5% por disinergia detrusor-esfinter y el 3% debido a divertículos uretrales; en el 16% no hubo ninguna etiología definible. Diokno y col. (1984) estuvieron entre los primeros en definir con claridad la entidad infrecuente de la disfunción no neurogénica del cuello vesical en las mujeres, en una pequeña cantidad de pacientes sobre la base de los estudios videourodinámicos. **Todos los autores estarían de acuerdo en que el tratamiento quirúrgico de este problema en las mujeres debe abordarse con precaución, porque la incontinencia esfinteriana es un riesgo importante.**

MICCIÓN DE BAJA PRESIÓN/BAJO FLUJO EN HOMBRES MÁS JÓVENES: LA VEJIGA PEREZOSA

La micción a baja presión/bajo flujo **puede ser resultado de algunas causas, sobre todo un detrusor que se descompensa (en general por obstrucción del tracto de salida vesical;** véanse los capítulos 25, La evaluación neurológica y 39, Historia natural, evaluación y manejo no quirúrgico de la hiperplasia prostática benigna) **o como parte del síndrome conocido como hiperactividad del detrusor con deterioro de la contractilidad** (véanse caps. 25, La evaluación neurourológica, y 36, Incontinencia geriátrica y disfunción miccional). **Cuando esto se presenta en un hombre joven, en general se caracteriza desde el punto de vista sintomático por polaquiuria, dificultad para iniciar la micción y un chorro escaso.** La entidad se establece con facilidad en la evaluación urodinámica y no tiene anomalía endoscópica alguna coexistente. Por lo general, el paciente nota una dificultad pronunciada para iniciar la micción en presencia de otras personas, por lo que algunos describieron este trastorno como "vejiga ansiosa" o "vejiga perezosa". La estimación de la incidencia de este problema en los hombres más jóvenes derivados para evaluación urodinámica varía entre el 6% (Barnes y col., 1985) y el 19% (George y Slade, 1979).

Barnes y col. (1985) sugirieron que estos hombres son inusuales desde el punto de vista psicológico, pero en dirección de ser obsesivos más que ansiosos. Estos autores sugieren que estos individuos tienden toda la vida a sobrecontrolar el proceso de la micción y, por lo tanto, son vulnerables a los síntomas de las vías urinarias inferiores bajo estrés, y recomiendan considerar un programa de modificación de la conducta. Rosario y col. (2000) realizaron estudios urodinámicos ambulatorios en 40 hombres sintomáticos consecutivos con un puntaje internacional de síntomas prostáticos medio de 19 que no podían "ejecutar" durante el estudio videourodinámico convencional. Los autores arribaron a la conclusión de que en un 20% de los hombres se podía observar una causa de los síntomas corregible mediante cirugía pero solo en los mayores de 40 años. Por lo tanto, creían que la contribución del monitoreo urodinámico ambulatorio en estos casos en hombres menores de 40 años era despreciable. También declararon que pensaban que la evidencia a partir de la literatura sugería que una proporción importante de estos casos no obstruidos respondería al tratamiento farmacológico o a la terapia conductual. Mi propia experiencia ha sido similar a la de otros que afirmaron que en el hombre no obstruido más joven con este trastorno, el tratamiento farmacológico empírico y la cirugía transuretral no tuvieron efectos beneficiosos constantes.

RETENCIÓN URINARIA; SÍNDROME DE FOWLER EN MUJERES JÓVENES

El urólogo halla retención urinaria con bastante frecuencia, en especial en los hombres adultos secundaria a la obstrucción anatómica por hiperplasia prostática benigna. Aunque es inusual, la retención urinaria en las mujeres no es rara. Como en el hombre, **las causas en los casos típicos son neurológicas, farmacológicas, anatómicas, miopáticas, funcionales y psicógenas**. Smith y col. (1999) publicaron una revisión en particular excelente de las distintas causas de retención urinaria en las mujeres junto con un algoritmo para la evaluación y el tratamiento.

El síndrome de Fowler (Fowler y col., 1988; Noble y col., 1994; Fowler, 1999) **se refiere en particular a un síndrome de retención urinaria en mujeres jóvenes en ausencia de enfermedad neurológica manifiesta**. La historia típica es la de una mujer joven entre los 20 y los 30 años que no pudo orinar en las 12 horas precedentes. Para el momento de la presentación, aunque puede estar ligeramente incómoda, no tiene las sensaciones de urgencia extrema que podrían esperarse, ni hay ninguna otra característica neurológica o del laboratorio que apoye un diagnóstico de alguna enfermedad neurológica. La RM del encéfalo y la totalidad de la médula espinal es normal. **Sin embargo, en el examen con electrodos de aguja concéntricos del músculo estriado del esfínter uretral, Fowler y col. describieron una anomalía EMG única**. Esta actividad anormal, localizada en el esfínter uretral, implica un tipo de actividad que debería esperarse que produjera una contracción inapropiada del músculo. La actividad del esfínter presenta dos componentes: descargas repetitivas complejas y salvas desacelerantes. Esta actividad anormal deteriora la relajación del esfínter. Estas pacientes a menudo tienen ovarios poliquísticos, lo que plantea la posibilidad de que la actividad esté ligada de alguna forma a un deterioro de la estabilidad de la membrana muscular, lo que permite la propagación directa de los impulsos eléctricos en todo el músculo, debido quizás a una anomalía hormonal; por lo tanto, es posible que el trastorno sea la manifestación de una "patología de los canales" dependiente de hormonas.

Esto explicaría por qué el trastorno solo se observa en mujeres premenopáusicas. Fowler (1999) describió que los esfuerzos para tratar este trastorno mediante manipulación hormonal, terapia farmacológica o inyecciones de toxina botulínica fueron infructuosos. Sin embargo, indicó que los resultados preliminares sugirieron que este trastorno responde mucho a la neuromodulación, aun en las mujeres que presentaron retención durante muchos meses o años.

RETENCIÓN URINARIA POSOPERATORIA

La retención urinaria posoperatoria es un acontecimiento bien reconocido pero mal comprendido. Por lo general su incidencia se cita globalmente como del 4 al 25%. Se presenta más a menudo después de la cirugía del tracto urinario inferior, perineal, ginecológica y anorrectal. En los brazos con placebo de cuatro ensayos de profilaxis con bloqueantes α-adrenérgicos después de estos tipos de cirugía, la incidencia de retención posoperatoria varió entre el 18,8 y el 57% (Velanovich, 1992). **Los factores contribuyentes, que no son mutuamente excluyentes, son:**

1. Instrumentación traumática
2. Sobredistensión vesical
3. Menor conciencia de sensación vesical
4. Menor contractilidad vesical
5. Mayor resistencia del tracto de salida
6. Menor actividad refleja miccional
7. Reflejo inhibidor nociceptivo
8. Patología preexistente del tracto de salida (p. ej., hiperplasia prostática benigna)

La anestesia y la analgesia pueden contribuir con los factores 2, 3, 4 y 6. La idea del reflejo inhibidor nociceptivo, iniciada por el dolor o el malestar, es atractiva, porque un brazo eferente simpático podría afectar en forma directa los factores 4, 5 y 6 (véase cap. 23, Fisiología y farmacología de la vejiga y la uretra).

La descompresión vesical durante 18 a 24 horas después de la operación disminuyó la incidencia de retención en los pacientes que se sometieron a cirugía de reemplazo articular en un 52 contra un 27% (Michelson y col., 1988) y un 65 contra un 0% (Carpiniello y col., 1988), **en comparción con el cateterismo intermitente**. La incidencia de infección urinaria con un cateterismo continuo no fue diferente en el estudio de Michelson y col. (15 contra 11%) y fue inferior en el ensayo de Carpiniello y col. (16 contra 43%), en el que se llevó a cabo un cateterismo directo también en la sala de recuperación. Evitar la sobredistensión vesical aguda para prevenir la retención urinaria posoperatoria se sustenta por la observación experimental de una respuesta vesical reducida a la estimulación nerviosa sacra durante la sobredistensión (reducción > 80%) y, también, después de la ella (reducción del 19%) (Bross y col., 1999).

El bloqueo α-adrenérgico con fenoxibenzamina históricamente pareció eficaz como profilaxis para disminuir la incidencia de retención posoperatoria. Velanovich (1992) realizó un metaanálisis sobre el uso de fenoxibenzamina (solo estudios aleatorizados y controlados con placebo) y arribó a la conclusión de que este agente reducía la aparición en un 29,1%. En una revisión retrospectiva de pacientes colorrectales tratados con fenoxibenzamina y sin ella, Goldman y col. (1988) observaron una incidencia del 54,7% de retención en los pacientes que no recibieron este agente contra una incidencia del 19,2% en los que lo recibieron. El régimen para los que no recibieron cateterización antes de la operación fue de 10 mg por boca la noche previa y 1 hora antes de la cirugía, 2 horas después, y 10 mg dos veces al día durante 3 días. Para los que recibieron cateterización antes del procedimiento, el régimen fue de 10 mg dos veces al día, iniciados el día antes de extraer el catéter. **El mecanismo de acción no se conoce.** Cuando se inicia un reflejo nociceptivo inhibidor, y es similar al reflejo simpático producido por el llenado vesical (véase cap. 23, Fisiología y farmacología de la vejiga y la uretra), el mecanismo es multifactorial. Como alternativa, el fármaco puede actuar solo sobre el tracto de salida para disminuir la resistencia (véase "Tratamiento"), la que puede aumentarse patológicamente por ansiedad, dolor y otros factores relacionados con la cirugía.

No se sabe si otros α-bloqueantes son tan eficaces. Cataldo y Senagore (1991) observaron que el prazosín (Minipress, véase "Tratamiento") en una dosis de 1 mg al llegar a la unidad quirúrgica y cada 12 horas en adelante por un total de 4 dosis no fue eficaz en los pacientes sometidos a cirugía anorrectal (retención del 40 contra el 50% en el grupo placebo). Sin embargo, Peterson y col. (1991) comunicaron un efecto positivo con el mismo fármaco en un estudio aleatorizado pero no controlado con placebo en pacientes que se sometieron a una cirugía de reemplazo articular. La dosis utilizada fue de 2 mg antes del procedimiento y cada 12 horas durante toda la hospitalización. Para los que también tenían colocado un catéter, las tasas de retención fueron del 7 (fármaco) contra el 75% (sin fármacos). Para los que no tuvieron un cateterismo intraoperatorio, las diferencias fueron menos pronunciadas (36 contra 54%). Woo y Carmalt (1995) comunicaron que el prazosín perioperatorio no previno la retención urinaria aguda (contra el placebo) en los pacientes de sexo masculino que se sometieron a la reparación de una hernia inguinal. Sin embargo, solo 2 pacientes de la totalidad del grupo de 70 desarrollaron retención, y ambos estaban en el grupo con prasozín y habían recibido un anestésico general para su cirugía de hernia.

No se conoce si las diferencias en los resultados comunicados entre fenoxibenzamina y prazosín son significativas o no. La fenoxibenzamina inhibe tanto los receptores α_1 como los α_2 (véase cap. 23, Fisiología y farmacología de la vejiga y la uretra), mientras que el prazosín es un bloqueante α_1 relativamente selectivo. Las dosis de prazosín utilizadas no parecen tan farmacológicas como las de fenoxibenzamina. Cualquier efecto de los antagonistas α_1 más nuevos (terazosín, doxazosín, tamsulosina) todavía no se conoce. Burger y col. (1997) se propusieron comparar los resultados del uso de carbacol/diazepam o alfusozin (un antagonista α_1-adrenérgico) en pa-

cientes con retención urinaria posoperatoria, y arribaron a la conclusión de que no había ninguna diferencia en los resultados entre los dos grupos. Sin embargo, el título de este artículo es engañoso, porque los autores administraron el fármaco solo a pacientes que no podían orinar dentro de las 6 horas después de su medicación preoperatoria. Watson y col. (1999) compararon los resultados de la indoramina (un α-bloqueante) con placebo en un grupo de 56 mujeres sometidas al tratamiento quirúrgico para una incontinencia genuina de esfuerzo. Las pacientes se asignaron en forma aleatoria para recibir fármaco o placebo desde el primer día del posoperatorio hasta el alta. No hubo ninguna diferencia en el grupo con fármacos y placebo, y los autores recomendaron en contra del uso de indoramina como profilaxis contra la retención urinaria después de la cirugía de incontinencia en las mujeres.

Se comunicaron resultados mixtos también con el uso de prostaglandina intravesical para el tratamiento o la prevención de la retención urinaria después de la cirugía (véase "Tratamiento para facilitar el llenado vesical/almacenamiento de orina").

HIPERTIROIDISMO

Los pacientes con tirotoxicosis a menudo se presentan con síntomas causados por hiperactividad simpática y desequilibrio del sistema autónomo. Goswami y col. (1997) comunicaron que 12 de 30 pacientes (40%) experimentaron el comienzo de síntomas miccionales 1 a 6 meses después del inicio de síntomas de tirotoxicosis. Cuatro de estos pacientes tenían enuresis. Se realizaron estudios urodinámicos en 5 pacientes; todos tenían tasas de flujo reducidas, y 4 tenían un residuo posmiccional importante, 3 de los cuales presentaban una capacidad vesical aumentada y un incremento de la actividad EMG perineal durante la micción. La disfunción miccional y las anomalías urodinámicas se resolvieron después de que concluyó el hipertiroidismo. Los síntomas vesicales fueron más frecuentes en las mujeres que en los hombres. Los autores postularon la hipótesis de que la mayor actividad β-adrenérgica en la tirotoxicosis es responsable de una velocidad de flujo reducida y una mayor capacidad vesical debido a la actividad β-adrenérgica inhibidora sobre la contractilidad del músculo detrusor. Stoffer (1988) citó una incidencia mucho menor de disfunción miccional en la tirotoxicosis: una prevalencia del 7% de urgencia miccional y dificultad para iniciar la micción, y una prevalencia del 1% de enuresis.

ESQUIZOFRENIA

Bonney y col. (1997) propusieron que un subgrupo importante de pacientes esquizofrénicos tiene contracciones vesicales involuntarias secundarias a patología encefálica. En un estudio anterior (Gupta y col., 1995) el mismo grupo demostró contracciones vesicales involuntarias en 4 de 10 pacientes evaluables con esquizofrenia derivados para disfunción miccional o incontinencia. Todos estos pacientes tenían una incontinencia infantil importante, incontinencia de urgencia, enuresia y una pequeña capacidad vesical. En la comunicación ulterior (Bonney y col., 1997) la prevalencia de incontinencia urinaria y síntomas relacionados en un grupo de pacientes esquizofrénicos crónicos se comparó con un grupo de pacientes comparativamente hospitalizados con trastornos del humor. Hubo una diferencia importante en la prevalencia de la incontinencia de urgencia (34 contra 17%) y enuresis (46 contra 20%). No hubo diferencias importantes en urgencia miccional, disfunción miccional global, incontinencia fecal o disfunción sexual. La hipótesis de una correlación neurobiológica entre los pacientes esquizofrénicos y la aparición de contracciones vesicales involuntarias en estos pacientes es intrigante.

GASTROPARESIA

La gastroparesia es un trastorno caracterizado por síntomas de deterioro del tránsito del contenido gástrico intraluminal hacia el duodeno, pero en ausencia de obstrucción mecánica. Puede ser causada por diabetes, presentada después de cirugía gástrica o ser idiopática. Goldman y Dmochowski (1997) detallaron la disfunción miccional de 17 pacientes con gastroparesia que fueron derivados por síntomas miccionales, 10 tenían una gastroparesia idiopática y en 7 el trastorno era secundario a diabetes. Siete pacientes presentaban una contracción anormal del detrusor y un retardo de la sensación, 5 tenían una escasa función del detrusor y una sensación normal, 3 una función normal del detrusor y escasa sensación, y 2 contracción del detrusor y sensación normales. No hubo ninguna diferencia entre la aparición de las disfunciones en los dos grupos. Los síntomas predominantes fueron polaquiuria en 7 pacientes y dificultad evacuatoria en 10. Fue más probable que los pacientes con gastroparesia idiopática observaran dificultad para evacuar (70%), mientras que en los que presentaban gastroparesia diabética fue más probable la polaquiuria (71%). Los autores postularon una asociación entre gastroparesia idiopática y disfunción vesical, y propusieron que un síndrome neuropático autonómico común puede explicar la disfunción vesical tanto en la forma idiopática como diabética de este síndrome.

MIASTENIA GRAVIS

Cualquier enfermedad neuromuscular que afecta el tono del músculo liso o estriado del mecanismo esfinteriano distal puede predisponer a un paciente individual a una mayor posibilidad de incontinencia urinaria después incluso de una prostatectomía transuretral o a cielo abiero bien realizada. La miastenia gravis es una afección autoinmune causada por autoanticuerpos contra receptores nicotínicos de la acetilcolina. Esto conduce a un bloqueo neuromuscular y por ende a debilidad en distintos grupos de músculos estriados. En efecto, la incidencia de incontinencia después de la prostatectomía está muy aumentada en los pacientes con esta enfermedad (Greene y col., 1974; Khan y Bhola, 1989). Sandler

y col. (1998), además, revisaron tres casos de disfunción miccional de novo en pacientes con miastenia gravis (una mujer con deficiencia del esfínter intrínseco, escasa contractilidad de los músculos pelvianos e hiperreflexia del detrusor; un hombre con hiporreflexia del detrusor que manifestaban urgencia miccional e incontinencia; así como una mujer joven con una vejiga acontráctil) y agregaron una comunicación personal de un cuarto paciente con retención urinaria por arreflexia del detrusor. Estos autores postularon que esa disfunción autónoma en un paciente con miastenia podría indicar un subgrupo singular con peor pronóstico.

SÍNDROME DE ISAACS

El síndrome de Isaacs es un trastorno neurológico raro caracterizado por la contracción muscular continua, fasciculaciones, mioquimias, sudoración excesiva y creatinincinasa elevada. Se demostró que es secundario a anticuerpos posiblemente dirigidos contra los canales del potasio sobre los nervios periféricos y se asocia con neuropatía periférica, enfermedades autoinmunes, procesos malignos y trastornos endocrinos. Tiguert y col. (1999) presentan un caso de retención urinaria asociada con un cuadro de neuropatía desmielinizante aguda. Su paciente tenía una retención urinaria y fecal dolorosa; se presumía que la retención urinaria era causada por el espasmo del esfínter estriado periuretral, diagnosticado por la incapacidad para pasar un catéter más allá de él. También se diagnosticó un espasmo del esfínter rectal. El trastorno se trató con plasmaféresis y agentes farmacológicos para relajar el músculo esquelético. Se instituyó un drenaje suprapúbico. El trastorno cedió y por último se restableció la función urinaria normal.

ENCEFALOPATÍA DE WERNICKE

La encefalopatía de Wernicke es un trastorno raro pero bien documentado causado por una deficiencia de tiamina (vitamina B_1) tanto en poblaciones alcóholicas como no alcóholicas. Las lesiones anatomopatológicas se caracterizan por su distribución periventricular en el nivel del tercero y el cuarto ventrículo, incluidos cuerpo mamilar, núcleo talámico medial, hipotálamo, vermis cerebeloso superior, sustancia gris periacueductal y tegmento mesencefálico. Las dos manifestaciones clínicas principales de la deficiencia de tiamina comprenden los sistemas cardiovascular y neurológico. El último se manifiesta en general como una neuropatía periférica, y el trastorno se conoce como *encefalopatía de Wernicke*. Los síntomas iniciales de la polineuropatía varían desde simplemente pies ardientes hasta debilidad muscular. Sakakibara y col. (1997b) comunicaron un caso de una mujer embarazada con numerosas manifestaciones neurológicas de neuropatía central y periférica con incontinencia de urgencia, manifestada desde el punto de vista urodinámico por contracciones vesicales involuntarias y un volumen vesical disminuido. **La resolución de los síntomas urinarios se produjo después de la reposición de tiamina.** Los autores postularon la hipótesis de que las lesiones en el área talámico medial-hipotalámica y la sustancia gris periacueductal eran en primer término responsables del trastorno miccional. Tjandra y Janknegt (1997) comunicaron el caso de un hombre alcóholico crónico con una disfunción eréctil y miccional en apariencia aislada, y la última implicaba síntomas atribuibles a la evacuación, se correlacionaba con la flujometría durante una micción prolongada con una velocidad de flujo pico de 6,4 mL/s con un patrón interrumpido, lo que sugirió contractilidad escasa del detrusor. Se determinó que la disfunción eréctil era neurogénica. Ambos se resolvieron con la reposición de tiamina.

ADRENOMIELONEUROPATÍA

La adrenomieloneuropatía es un trastorno que en general presenta un cuadro de tipo paraparesia espástica, junto con insuficiencia suprarrenal. Es una forma del adulto de adrenoleucodistrofia, caracterizada desde el punto de vista bioquímico por la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga. Afecta en mayor medida a los hombres en la tercera década de la vida con una mielopatía que progresa con lentitud con grados variables de neuropatía periférica e hipogonadismo. Sakakibara y col. (1998a) comunicaron disfunción miccional ocasional descrita en estos pacientes (cuatro referencias), pero con pocos hallazgos urodinámicos. Estos autores describieron a uno de estos pacientes que comenzó a tener urgencia miccional, dificultad en el inicio de la micción, incontinencia fecal ocasional, trastornos de la marcha y disfunción eréctil a los 25 años. A los 29 años desarrolló incontinencia urinaria de urgencia. Para los 33 años había desarrollado ataxia leve y paraparesia espástica. A los 37 necesitaba asistencia para deambular y tenía labilidad emocional pronunciada. El paciente presentaba incontinencia nocturna. Los estudios urodinámicos mostraron un cuello vesical abierto, hiperreflexia del detrusor sin disinergia del esfínter estriado, y un volumen de orina residual de 200 mL. La RM del encéfalo mostró lesiones de la sustancia blanca cerebral bilateral predominantes del lado derecho; en la RM una atrofia leve de la totalidad de la médula espinal fue sospechosa. Por último, se requirió un catéter permanente. Los autores revisaron los casos previos de disfunción miccional en pacientes con este trastorno y hallaron que las comunicaciones son compatibles con la presencia de **contracciones vesicales involuntarias pero con escasa evacuación**, todos ellos compatibles con un proceso desmielinizante central y periférico.

ESCLEROSIS SISTÉMICA (ESCLERODERMIA)

La esclerodermia es una enfermedad del tejido conectivo caracterizada por engrosamiento y fibrosis de la piel, anomalías de las pequeñas arterias, y afectación del aparato gastrointestinal, el corazón, el pulmón y los riñones. La patogenia se desconoce pero se considera que es causada por la sobreexpresión del DNA del gen del colág-

no, lo que contribuye con la producción excesiva de colágeno en estos pacientes. Lazzeri y col. (1995) comunicaron la evaluación urodinámica e histológica de nueve de estas mujeres, de las cuales cinco tenían dificultad para iniciar la micción; cuatro, un chorro disminuido; dos, polaquiuria y nocturia; y dos, dolor suprapúbico. Cuatro pacientes tenían arreflexia del detrusor, una de las cuales también presentaba menor distensibilidad. Otra paciente con un chorro reducido también tenía una menor distensibilidad. Tres de las mujeres con arreflexia mostraron acumulación de colágeno en el examen histológico de las biopsias vesicales. Los autores revisaron cinco comunicaciones de la literatura médica de distintos aspectos de la función de las vías urinarias inferiores y la histología en los pacientes con esclerodermia, pero no encontraron un patrón constante. Postularon que en sus pacientes la arreflexia era resultado del deterioro de la modulación neurológica, debido a los cambios histológicos en el tejido del detrusor.

Por el contrario, Minervini y col. (1998) llevaron a cabo evaluaciones urodinámicas y morfológicas vesicales en 23 pacientes de sexo femenino con esclerosis sistémica, 9 de las cuales manifestaban síntomas urinarios, y solo observaron alteraciones urodinámicas en 3 casos. Estos autores no pudieron correlacionar los síntomas miccionales, los cambios urodinámicos y el grado de fibrosis de la pared vesical o la afectación visceral. Se observó evidencia de disfunción del sistema nervioso autónomo fuera de las vías urinarias en 13 de estas pacientes. Los autores especularon que cuando aparece una disfunción miccional podría ser causada por el reemplazo fibrótico del músculo liso vesical, pero no excluyeron cierto grado de disfunción autonómica también.

SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS

El síndrome de Ehlers-Danlos se refiere a un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por anomalías hereditarias del tejido conectivo. Las manifestaciones clínicas principales son fragilidad cutánea, hiperextensibilidad de la piel y movilidad articular. Se definieron más de 10 subtipos del síndrome sobre la base de criterios clínicos, genéticos y bioquímicos. **Los divertículos vesicales se asociaron con este síndrome, y la reparación quirúrgica se caracteriza por una mayor tasa de recidiva que la que debería esperarse.** Deveaud y col. (1999) revisaron la bibliografía sobre este tema y comunicaron sobre el estudio intensivo de uno de estos pacientes con un gran divertículo del lado izquierdo que no evacuaba, junto con una capacidad vesical y una orina residual muy aumentadas. De manera simultánea, los autores comunicaron un segundo paciente sin síndrome de Ehlers-Danlos que se presentó con una infección de las vías urinarias y una pielonefritis izquierda. Este paciente también comunicó una menor fuerza del chorro y la evaluación puso en evidencia un reflujo vesicoureteral izquierdo con un divertículo periureteral izquierdo (presumiblemente congénito). El divertículo crecía con la micción, y el paciente dejaba un gran residuo posmiccional. Ambos sujetos se trataron con cirugía (con éxito). Los autores creyeron que el tejido del divertículo no periureteral se relacionaba más con la fisiopatología del síndrome de Ehlers-Danlos, y observaron que el tejido de ese divertículo era más distensible, y lo atribuyeron a cambios en la proteína de la matriz extracelular causada por el síndrome de Ehlers-Danlos.

DISTROFIA MIOTÓNICA

La distrofia miotónica es una enfermedad multiorgánica hereditaria caracterizada por miotonía y atrofia de los músculos distales, y en los estadios más tardíos por cataratas, trastornos endocrinos, retardo mental o demencia, atrofia testicular e infertilidad, alopecia frontal progresiva, y trastornos en la conducción cardíaca. Aunque no se observó actividad miotónica en el esfínter o el piso pelviano, muchos pacientes parecen tener síntomas miccionales. Bernstein y col. (1992) comunicaron 10 casos, 8 de los cuales tuvieron síntomas urinarios por antecedentes (4 evacuadores infrecuentes, 1 con urgencia miccional e incontinencia de esfuerzo, 1 con urgencia miccional e incontinencia de urgencia, 1 con urgencia miccional leve sin incontinencia y 1 con síntomas obstructivos solo por la mañana). No se observó ningún patrón urodinámico característico, y los hallazgos urodinámicos no se correlacionan particularmente bien con los síntomas. Sakakibara y col. (1995b) también comunicaron síntomas de las vías urinarias inferiores en estos pacientes, pero el mensaje parece ser que **no hay patrón característico alguno de disfunción**, por lo tanto, estos pacientes deben evaluarse mediante urodinamia antes de hacer alguna presunción relativa al tratamiento basado en los síntomas aislados.

RADIACIÓN

Vale y col. (1993) resumieron la aparición de disfunción miccional después de la irradiación con haz externo. **Estos autores describieron una reacción temprana a la radiación más sobresaliente a las 4 a 6 semanas, con una incidencia de hasta un 70%. Los síntomas son en mayor medida del tipo llenado/almacenamiento, y en los estudios urodinámicos se observó un volumen reducido ante el primer deseo de orinar, una capacidad cistométrica reducida y una distensibilidad disminuida. Estos parámetros tienden a retornar a los valores previos al tratamiento para los 6 meses. Los síntomas asociados con los efectos ulteriores de la radiación son menos frecuentes, pero pueden ser progresivos e intratables. Predominan los síntomas de llenado/almacenamiento y los estudios urodinámicos, cuando son positivos, muestran reducciones en el primer deseo de orinar, la capacidad cistométrica, las contracciones vesicales involuntarias (hasta en un tercio de los pacientes) y un aumento de la presión sustraída máxima del detrusor durante el llenado.**

Las explicaciones históricas se concentraron en la lesión urotelial y la ulceración con fibrosis. Estos autores intentaron desarrollar un modelo experimental en ratas.

Descubrieron una reducción bifásica en la distensibilidad, donde la primera reducción se desarrolló a las 4 a 6 semanas después de la irradiación, seguida por la recuperación. Una segunda fase de reducción en la distensibilidad comenzó a las 10 a 12 semanas y persistió. Es interesante destacar que solo el 50% de las vejigas irradiadas presentó infiltración fibrótica de los haces musculares, y no hubo ninguna asociación entre la presencia de fibrosis y la magnitud de la reducción y la distensibilidad. Los mastocitos fueron más abundantes en las vejigas irradiadas que en los controles. En las primeras, los estudios por microscopio electrónico mostraron áreas que exhibían desagregación focal de las células de músculo liso, y estas células exhibieron desagregación de filamentos y en algunos casos organelas citoplasmáticas libres en el espacio intracelular. En focos dispersos, se observó una degeneración selectiva de los perfiles de los axones amielínicos, que variaron desde grados pronunciados hasta menores de lesión axonal. Por lo tanto, los autores no pudieron confirmar una hipótesis basada en la fibrosis de la disfunción vesical posirradiación en su modelo experimental, pero mostraron otros cambios que contribuirían con esta función: degeneración nerviosa y cambios en el músculo detrusor en sí. Dado que la irradiación pelviana se utiliza y se utilizó con asiduidad en pacientes de urología, ginecología y cirugía general, es sorprendente que no se hayan llevado a cabo otras investigaciones en esta área.

LA VEJIGA DESFUNCIONALIZADA

La vejiga normal con anterioridad y desfuncionalizada a menudo muestra una menor capacidad y contracciones vesicales involuntarias, o una menor distensibilidad, o la combinación de estos trastornos. Las vejigas que antes eran anormales por lo general manifiestan su patología previa, muchas veces con estas anomalías adicionales. **Por cierto es posible rehabilitar una vejiga desfuncionalizada y debe intentarse de manera definitiva con el cateterización intermite con el ciclado de volúmenes progresivamente crecientes.** Serrano y col. (1996) consideraron este tema mientras evaluaban el resultado del trasplante en cinco vejigas con desfuncionalización prolongada. Se logró una rehabilitación vesical exitosa y el trasplante aportó buenos resultados sin aumento de la vejiga, aunque un paciente requirió cateterismo intermitente. Se infirió una distensibilidad normal si no había pruebas de hidronefrosis después de una función prolongada del aloinjerto hasta los 10 años. Los autores recomiendan que puede lograrse el trasplante en una vejiga previamente desfuncionalizada cuando se observa una capacidad mayor que 100 mL y una presión miccional de menos de 100 cm/H_2O durante la rehabilitación vesical.

ENVEJECIMIENTO

Los síntomas y los trastornos de las vías urinarias inferiores son prevalentes y molestos en la población de edad avanzada. Estos problemas se consideran de forma específica y extensa en el capítulo 36, Incontinencia y disfunción miccional geriátricas. Cuando se consideran las consecuencias del envejecimiento sobre las vías urinarias inferiores, no es posible separar los efectos de la edad cronológica de los distintos cambios anatómicos, neuromorfológicos, neurofisiológicos, neurofarmacológicos, metabólicos y hormonales que coexisten con el envejecimiento, junto con los efectos de otros procesos patológicos coexistentes. Además del material del capítulo 36, hay una revisión excelente de este tema llevada a cabo por el Committee on Pathophysiology of the Urinary Bladder and Obstruction and Aging para la Cuarta Consulta Internacional sobre hiperplasia prostática benigna (Nordling y col., 2001).

ENDOMETRIOSIS VESICAL

La endometriosis que afecta las vías urinarias se presenta en el 1 al 2% de todos los casos; el porcentaje de estos casos que afecta la vejiga varía del 84 al 90%. Westney y col. (2000) revisaron los registros de 14 pacientes con endometriosis vesical. Los síntomas de presentación más frecuentes fueron urgencia miccional (78%), polaquiuria (71%), dolor suprapúbico (43%), incontinencia de urgencia (21%), dispareunia (21%) y disuria (14%). El diagnóstico se estableció por vía cistoscópica y la mayoría de los pacientes tenía lesiones únicas. Dos se sometieron a una laparoscopia que mostró un endometrioma sobre la superficie peritoneal de la vejiga. Trece de estas pacientes se trataron con dosis bajas de anticonceptivos orales (edad reproductiva); en las pacientes posmenopáusicas que ya recibían reposición hormonal, la dosis de estrógeno se redujo o se suspendió, mientras que se administró un agente progestacional a las que no recibían hormonas. De las 13 pacientes tratadas con manipulación hormonal, 12 comunicaron la resolución parcial o completa de los síntomas, suficiente como para no requerir una terapia más agresiva. Una paciente tuvo que suspender la progesterona por sensibilidad a la palpación mamaria.

Los autores analizaron los distintos factores que influyen en la elección del tratamiento: edad, deseo de reproducción, gravedad de los síntomas, distribución global de la endometriosis y tamaño de/las lesión/es vesical/es. Pensaron que los casos de enfermedad difusa o con grandes lesiones vesicales es más probable que requieran cirugía para un manejo eficaz y proponen que cuando la afectación vesical es pequeña y los síntomas no son en extremo discapacitantes, es más apropiado utilizar la manipulación hormonal como enfoque de primera línea. **Los autores concluyeron señalando que la endometriosis vesical debe formar parte del diagnóstico diferencial en las pacientes con síntomas miccionales de irritación, en especial en las posmenopáusicas y en las que presentan una "cistitis intersticial" que no respondió al tratamiento** (tres pacientes en su serie habían sido tratadas en otro lado por una presunta cistitis intersticial).

TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN MICCIONAL NEUROMUSCULAR

En esta parte del capítulo, se consideran las distintas terapias disponibles para el tratamiento de la disfunción miccional. Solo hay una cantidad definida de estos tratamientos y se categorizan con facilidad sobre la base de un "menú" funcional según se utilicen fundamentalmente para facilitar el llenado/almacenamiento de orina o la micción/evacuación, y en función de si su efecto primario se ejerce sobre la vejiga o sobre el tracto de salida vesical (véanse cuadros 26-2 y 26-3). Muchos de estos tratamientos se describen aquí solo de una forma relativamente breve o como un resumen, porque los otros autores de esta sección realizaron una tarea tan soberbia como para describirlos en sus capítulos. El tratamiento farmacológico se analiza con relativamente más detalles, y las otras terapeúticas tienen resúmenes más largos o más cortos, acompañados por referencias apropiadas.

La elección inicial de un modo de manejo para un problema dado es multifactorial. Aunque muchos de nosotros que damos conferencias y escribimos acerca del manejo de la disfunción miccional estamos asociados fundamentalmente con un enfoque u otro, **todos sin dudas concordamos en ciertos objetivos** (cuadro 26-4). Estos objetivos se mantuvieron relativamente sin modificaciones en las últimas ediciones de este texto, lo que atestigua acerca de su validez general. Como corolario, hay indicaciones absolutas o relativas para cambiar o aumentar un régimen particular, asimismo, **hay acuerdo general sobre éstas, aunque podría discutirse la importancia relativa de la indicación para el cambio** (cuadro 26-5). Debemos recordar que el término *inadecuado* cuando se aplica al almacenamiento y la evacuación, no solo se refiere a los volúmenes (capacidad, volumen evacuado, residual) sino también a las presiones del detrusor inaceptablemente altas durante algunas de las dos fases del ciclo miccional o a ambas.

En la planificación de los objetivos del tratamiento y las razones para el cambio, es atractivo el concepto de un "puntaje de hostilidad", como el de Galloway (1989). El puntaje de hostilidad de His incluye cinco características urodinámicas (distensibilidad vesical, hiperreflexia, disinergia, resistencia del tracto de salida y reflujo vesicoureteral). Cada una de ellas recibe un puntaje de 0, 1 o 2. El mejor puntaje posible es 0, e implica distensibilidad normal, ausencia de actividad del detrusor, esfínter sinérgico, baja presión pico y ausencia de reflujo.

Cuadro 26-4. *Disfunción miccional: objetivos del manejo*

Preservación o mejoría de las vías urinarias superiores
Ausencia o control de infección
Almacenamiento adecuado a baja presión intravesical
Evacuación adecuada a baja presión intravesical
Control adecuado
Sin catéter ni estoma
Aceptación y adaptabilidad social
Aceptación y adaptatilibad vocacional

Cuadro 26-5. *Razones para modificar o aumentar un régimen dado*

Deterioro de las vías urinarias superiores
Sepsis o fiebre recurrente originada en las vías urinarias
Deterioro de las vías urinarias inferiores
Almacenamiento inadecuado
Control inadecuado
Efectos colaterales inaceptables
Cambios cutáneos secundarios a incontinencia o un dispositivo colector

Los resultados del tratamiento de la disfunción miccional pocas veces son perfectos, y no tienen que serlo. Los objetivos son satisfacción y evitar resultados adversos. Se debe adoptar un enfoque muy flexible al elegir el tratamiento que tenga en cuenta los deseos individuales de cada paciente y la familia, y la practicidad de cada solución propuesta para ese individuo particular (cuadro 26-6). Por lo tanto, las decisiones terapéuticas se toman con el paciente y la familia. En cada caso, dentro de los límites de la practicidad, **se debe analizar lo siguiente: reversibilidad, efectos colaterales que se producen con cierta regularidad, mejor y peor escenario posible final, frecuencia y extensión del seguimiento, y métodos alternativos de manejo. La terapéutica siempre debe comenzar con la/s forma/s más reversible/s y más simple/s de tratamiento, y prosigue en forma gradual hacia arriba en la escalerilla de la complejidad, pero con el conocimiento de que solo son el paciente, la familia o ambos los que pueden decir "suficiente es suficiente". De nuevo, los objetivos primarios son evitar los resultados adversos y lograr satisfacción. A veces puede utilizarse una combinación de maniobras terapéuticas para lograr un fin particular, en especial si estas modalidades actúan por medio de diferentes mecanismos y sus efectos colaterales no son sinérgicos ni aditivos.** Hay circunstancias y lugares en los que también deben considerarse los recursos de asistencia de la salud y el uso de las camas hospitalarias.

Cuadro 26-6. *Factores del paciente a considerar al elegir el tratamiento*

Pronóstico de la enfermedad subyacente, en especial si es progresiva o maligna
Salud general
Factores limitantes: incapacidad para realizar ciertas tareas (p. ej., destreza de las manos, capacidad para trasladarse, hábito corporal)
Estado mental
Motivación
Deseo de permanecer sin catéter ni dispositivos
Deseo de evitar la cirugía
Estado de actividad sexual
Confiabilidad
Capacidad de aceptar el entrenamiento
Medio ambiente psicosocial, interés, confiabilidad y cooperación de la familia
Recursos económicos

TRATAMIENTO PARA FACILITAR EL LLENADO VESICAL/ALMACENAMIENTO DE ORINA

INHIBICIÓN DE LA CONTRACTILIDAD VESICAL/REDUCCIÓN DE LA AFERENCIA SENSITIVA/AUMENTO DE LA CAPACIDAD VESICAL

Terapia conductual

Terapia conductual, modificación conductual y *entrenamiento vesical* son términos que se utilizan a veces en forma indistinta para describir los métodos no farmacológicos ni quirúrgicos para tratar distintos tipos de disfunción miccional. En términos globales, la terapia conductual puede ser utilizada por cualquier profesional de asistencia de la salud. Yo considero que el término *terapia conductual* implica (Payne, 2000; Wein y Rovner, 2001):

1. **Educación del paciente acerca de la función de las vías urinarias inferiores**, incluidos información básica sobre cómo se produce la orina, qué explica el volumen urinario, de qué modo se relaciona con la frecuencia miccional y qué constituye la normalidad en términos de frecuencia, falta de urgencia miccional y ausencia de incontinencia. Junto con ello se comunica una información muy básica en relación con anomalías frecuentes (vejiga hiperactiva con incontinencia relacionada con la vejiga o sin ella, incontinencia esfinteriana, incontinencia mixta, obstrucción del tracto de salida vesical y escasa contractilidad vesical).
2. **Información acerca de los cambios en el estilo de vida o modificación de la dieta,** que implique limitar los líquidos y evitar las sustancias irritantes. Siempre es sorprendente el modo en que muchos individuos no reconocen la conexión entre el ingreso de líquidos y la frecuencia miccional.
3. **El denominado entrenamiento o reentrenamiento vesical, que implica instituir intervalos de micción temporizada y aumentar en forma gradual estos intervalos.** Aunque la evacuación vesical temporizada no es un concepto sofisticado, parece funcionar bastante bien en ciertas circunstancias. El paciente debe comprender que la idea es evacuar de manera total o parcial la vejiga según un esquema que presente la frecuencia suficiente como para mantener la presión y el volumen intravesical por debajo de aquel en el que se produce la falta de almacenamiento. Esto puede implicar solo una evacuación más frecuente con un ingreso más limitado de líquidos en un paciente con hiperactividad del detrusor, o puede implicar el cateterismo intermitente. El tratamiento farmacológico para inhibir la contractilidad vesical siempre debe combinarse con la evacuación vesical temporizada y, para obtener resultados ideales, con un régimen de terapia conductual total.
4. **Fisioterapia del piso pelviano con biorretroalimentación o sin ella.** Con la hiperactividad vesical, se utiliza la fisioterapia del piso pelviano fundamentalmente como auxiliar para suprimir las contracciones vesicales no deseadas. Se enseña a los pacientes a hacer "movimientos rápidos" de la musculatura del piso pelviano para inhibir el reflejo miccional. Para los que presentan incontinencia del esfínter, la fisioterapia del piso pelviano fortalece la musculatura pelviana, lo que aumenta la continencia pasiva y permite que el individuo incremente en forma gradual la resistencia uretral en circunstancias en las que de otro modo experimentaría una incontinencia de esfuerzo.
5. **Para los individuos con problemas físicos o mentales, ingreso al excusado a horas programadas, evacuación estimulada o ambos.**

El prestador reúne todos estos factores, considera su practicidad para un paciente dado, y establece un régimen que combine algunas de estas modalidades o todas ellas, de modo que el sujeto evacue la vejiga según un esquema temporizado que por los antecedentes, en principio pueda mantenerse. Es útil un **diario de la vejiga** para seguir el progreso del paciente. Periódicamente se solicita al paciente que aumente los intervalos entre la micción hasta que alcance un intervalo aceptable sin que interfieran los síntomas de urgencia miccional o incontinencia de urgencia. El tratamiento farmacológico a menudo es útil para lograrlo.

La biorretroalimentación es una técnica que proporciona señales visuales, auditivas o ambas a un individuo en relación con su rendimiento de un proceso fisiológico, en este caso la contracción de los músculos del piso pelviano. Por lo general, se utiliza el EMG o las mediciones de la presión vaginal. **A pesar de la lógica de la biorretroalimentación, muchas revisiones amplias no pueden mostrar la superioridad de la instrucción acerca de ejercicios para los músculos del piso pelviano con biorretroalimentación sobre la instrucción acerca de ejercicios del piso pelviano aislada.**

Sin embargo, está claro que ya sea que se considere la incontinencia urinaria de esfuerzo (ejercicio), de urgencia o mixta, **la terapia conductual es capaz de producir una reducción importante en el número de episodios de incontinencia o en la cantidad de orina perdida**. Las cifras citadas varían desde el 40 hasta el 80%. Un compromiso razonable parece estar en la vecindad del 50%. Fantl y col. (1991) registraron una reducción del 54% en la cantidad de pérdida urinaria en las mujeres de edad avanzada. **La disminución en los episodios de incontinencia fue similar en los pacientes con incontinencia urinaria de urgencia e incontinencia de esfuerzo**. La reducción en la cantidad de la pérdida fue mejor en los que presentaban incontinencia de urgencia que en los que tenían incontinencia de esfuerzo.

En una revisión de otros varios estudios, Fantl (1998) arribó a la conclusión de que la terapia conductual para la incontinencia de urgencia causada por una vejiga hiperactiva conducía a la resolución completa de los síntomas en menos del 15% de los pacientes pero una reducción del 50 al 75% de los síntomas en la mitad de los pacientes

tratados de ese modo. Burgio y col. (1998) comparó un programa de terapia conductual para incontinencia urinaria de urgencia con tratamiento farmacológico y placebo. La terapia conductual se asoció con una reducción del 81% en los episodios de incontinencia, mayor del que se registra con el tratamiento farmacológico y el placebo. Considero que un compromiso razonable para la reducción de los síntomas o la incontinencia está en la vecindad del 50%.

La **terapia conductual** como programa global puede utilizarse para el tratamiento de la incontinencia urinaria o la hiperactividad vesical sin incontinencia urinaria. Si consideramos simplemente la incontinencia relacionada con los esfínteres, es obvio que nos gustaría concentrarnos más en la fisioterapia del piso pelviano con el fin de fortalecer su musculatura; y, si se considera la vejiga hiperactiva con incontinencia de urgencia o sin ella, nos gustaría concentrarnos más en el resto del programa de terapia conductual, y utilizar la fisioterapia del piso pelviano más como una herramienta para abortar las contracciones vesicales involuntarias (B y Berghmans, 2000). La biorretroalimentación sería opcional en cualquier caso (Cardozo, 2000). Por último, si bien uno sospecharía sobre una base lógica que los efectos de la terapia conductual más la terapia farmacológica para la hiperactividad vesical serían mayores que el efecto de cualquiera de ellos por separado, esto fue tema de debate en la literatura. Sin embargo, en época reciente Burgio y col. (2000) demostraron esto con claridad en una población de edad más avanzada. En términos globales, cualquier profesional de asistencia de la salud puede utilizar la terapia conductual. **Es sencilla, económica (mientras no se sobrecargue con luces titilantes, campanas y silbatos) y eficaz. Requiere pacientes motivados y cuidadores motivados, y precisa un compromiso considerable de tiempo de ambas partes. Puede y debe combinarse con facilidad con otros regímenes no quirúrgicos.** En el capítulo 29, Incontinencia urinaria: manejo no quirúrgico, hay una cobertura completa de este tema con referencias.

Tratamiento farmacológico

La parte principal del estímulo neurohumoral para la contracción vesical fisiológica es la estimulación de los sitios receptores colinérgicos muscarínicos parasimpáticos posganglionares sobre el músculo liso vesical inducida por acetilcolina (véase cap. 23, Fisiología y farmacología de la vejiga y la uretra). **Por lo tanto, la atropina y los agentes similares a ella deprimen las contracciones vesicales normales y las involuntarias de cualquier causa** (Andersson, 1988, 1993, 1999a). **En estos pacientes el volumen hasta la primera contracción involuntaria en general estará aumentado, la amplitud de la contracción disminuirá y la capacidad vesical total estará aumentada** (Jensen, 1981b). Sin embargo, aunque los umbrales de volumen y presión con los que puede producirse una contracción involuntaria pueden aumentar, **el "tiempo de advertencia" (el tiempo entre la percepción de una contracción intravesical que está por ocurrir y su aparición) y la capacidad para suprimirla no están incrementados. Por lo tanto, aún se producirá la urgencia miccional y la incontinencia, a menos que esta terapia se combine como mínimo con un régimen de micción cronometrada.**

Se había afirmado (Wein, 1998) que la distensibilidad vesical en los individuos normales y en los que presentaban hiperreflexia del detrusor en los que la pendiente inicial de la curva de llenado en la cistometría es normal antes de la contracción involuntaria no parecía alterarse en grado significativo por los agentes anticolinérgicos y que el efecto de los antimuscarínico puros en los pacientes que solo muestran una menor distensibilidad no se había estudiado bien. En relación con el tema del tono vesical durante el llenado, Andersson (1999a, 1999b) presentó una hipótesis intrigante y meditada. Este autor señaló que, aunque se acepta con amplitud que no hay eferencia parasimpática sacra hacia la vejiga durante el llenado, los agentes antimuscarínicos aumentan, y los inhibidores de la anticolinesterasa disminuyen la capacidad vesical. Dado que los agentes antimuscarínicos parecen afectar la sensación de urgencia miccional durante el llenado, esto sugiere una estimulación continua del tono detrusor mediada por acetilcolina. Si esto es correcto, debería esperarse que los agentes que inhiben la liberación o la actividad de la acetilcolina contribuyan con la relajación vesical o el mantenimiento de un tono vesical bajo durante el llenado, con una disminución consiguiente en la sintomatología de llenado/almacenamiento no relacionada con la aparición de una contracción involuntaria. **La resistencia del tracto de salida, al menos según lo reflejan las mediciones de la presión uretral, no parece estar afectada clínicamente.**

Aunque los agentes antimuscarínicos por lo general producen una mejoría clínica importante en los pacientes con contracción involuntaria y síntomas asociados, solo suele producirse una inhibición parcial. En muchos modelos animales, la atropina solo antagoniza parcialmente la respuesta de la totalidad de la vejiga a la estimulación de los nervios pelvianos y de bandas de vejiga a la estimulación de campo, aunque inhibe por completo la respuesta del músculo liso vesical a la estimulación colinérgica exógena. De las teorías propuestas para explicar este fenómeno, que se denomina **resistencia a la atropina**, la más atractiva y citada es que una parte importante de la neurotransición involucrada en la vía final común de la contracción vesical es secundaria a la liberación de un transmisor distinto de acetilcolina y noradrenalina (véase Andersson, 1993; Andersson y col., 1999; véase también cap. 23, Fisiología y farmacología de la vejiga y la uretra). Aunque no hay acuerdo acerca de la presencia de resistencia a la atropina en el músculo de la vejiga humana, este concepto es la hipótesis más frecuente invocada para explicar la dificultad clínica para erradicar las contracciones involuntarias con agentes anticolinérgicos aislados y apoyar la razón para el tratamiento combinado de la hiperactividad vesical con agentes que tienen diferentes mecanismos de acción.

Andersson y col. (1999) citaron referencias que afirman que la resistencia a la atropina parece tener poca importancia en el músculo de la vejiga humana normal, pero señalaron que se comunicaron contracciones resistentes a la atropina (no colinérgicas ni adrenérgicas) en el

músculo liso del detrusor humano y en vejigas con cambios morfológicos, funcionales o ambos en individuos con distintos tipos de disfunción miccional. Por lo tanto, todavía no se estableció la importancia de un componente de la contracción del detrusor resistente a la atropina en el tratamiento de la hiperactividad vesical.

La **nomenclatura de los receptores muscarínicos** sufrió muchos cambios en años recientes. A veces es confuso probar y correlacionar las descripciones de la información aceptada en la actualidad de distintos compuestos debido a este cambio en la terminología. Sobre la base del conocimiento existente, en el presente se recomienda utilizar las designaciones **M_{1-5} para describir tanto los subtipos farmacológicos como los subtipos moleculares de receptores colinérgicos muscarínicos** (Caulfield y Birdsall, 1998). **El músculo liso de la vejiga urinaria humana contiene una población mixta de los subtipos M_2 y M_3, y predominan los receptores M_2** (el 80% de la población total de receptores muscarínicos) (Chapple, 2000). Sin embargo, **por lo general en este momento se acepta que la menor población de receptores M_3 es responsable en primer término de la mediación de la contracción vesical** (Andersson y col., 1999; Chapple, 2000). **La estimulación de estos receptores M_3 por la acetilcolina conduce a la hidrólisis del fosfoinositol y por último a la acumulación de calcio intracelular y a la contracción del músculo liso.** Sin embargo, hay pruebas experimentales de que los receptores M_2 también están involucrados en la contractilidad vesical, al menos en varias especies (Andersson y col., 1999; Chapple, 2000). El mecanismo involucrado es que la activación de estos receptores conduce a la inhibición de la adenilciclasa, que se cree inhibe en forma indirecta el aumento de los niveles de cAMP mediados por vía simpática (a través de receptores β) y a la relajación vesical (por lo tanto, una inversión de la relajación del músculo liso mediada por vía simpática). Otros mecanismos posibles para la participación de M_2 en la contractilidad vesical son: la activación de los canales de cationes inespecíficos, proteínas Rho e inactivación de los canales del potasio. Chapple (2000) también señaló que los agentes antimuscarínicos pueden tener efectos presinápticos y posunión. Citó referencias que muestran que, en distintos tejidos, incluida la vejiga, la activación de los receptores M_1 presinápticos facilita la liberación de acetilcolina durante la estimulación nerviosa mientras que la activación de estos receptores M_2 y M_4 inhibe la liberación de acetilcolina. Como también señala Chapple (2000), **los papeles relativos de los diferentes subtipos de receptores presinápticos y postsinápticos en la función vesical normal y anormal siguen requiriendo una aclaración y por lo tanto, la especulación relativa al tratamiento farmacológico óptimo basado solo en los perfiles de selectividad in vitro de los receptores representa, como mínimo, una gran sobresimplificación de las presunciones relativas a la regulación muscarínica de la función vesical.** Chapple (2000) adaptó la información de Caulfield y Birdsall (1998) al enumerar **las locaciones predominantes de los distintos subtipos de receptores muscarínicos como sigue:**

M_3: músculo liso, glándulas, encéfalo
M_2: corazón, encéfalo posterior, músculo liso
M_1: encéfalo (corteza, hipocampo), glándulas, ganglios simpáticos
M_4: encéfalo anterior basal, estriado
M_5: sustancia nigra

En general, **el tratamiento farmacológico para la disfunción de las vías urinarias inferiores se ve obstaculizado por un concepto que puede expresarse en una palabra: uroselectividad** (Andersson, 1998). **La utilidad clínica de los agentes antimuscarínicos disponibles está limitada por su falta de selectividad, responsable de los efectos colaterales anticolinérgicos clásicos de sequedad de boca, constipación, visión borrosa, taquicardia y los efectos sobre la función cognoscitiva. Aunque los agentes M_3 selectivos pueden eliminar algunos de estos efectos colaterales, parecería que los receptores M3 en los tejidos de las vías urinarias inferiores son idénticos a los de otros sitios en el cuerpo** (Caulfield y Birdsall, 1998). **Sin embargo, puede ser que haya cierta heterogeneidad entre los receptores M_3, y esto condujo a muchas compañías farmacéuticas a continuar buscando el agente antimuscarínico "ideal" para tratar la hiperactividad vesical, uno que sea relativamente específico para los receptores muscarínicos involucrados en la regulación de la contractilidad vesical. Sin embargo, la selectividad de los receptores no es la única base sobre la que el fármaco puede ser "uroselectivo".** Desde el punto de vista clínico, parecería en particular importante describir en términos relativos el cociente entre una dosis del fármaco necesaria para una acción terapéutica deseada y la dosis que produce efectos colaterales. Un efecto diferencial podría basarse no solo en la especificidad de los receptores sino también en otras características fisiológicas, farmacológicas o metabólicas conocidas y hasta ahora no definidas. Por lo tanto, parecería que la **selectividad de órgano** es el "santo grial" de este tratamiento. El mismo conjunto problemático de conceptos se aplica prácticamente a todos los fármacos para la terapeútica de la disfunción de las vías urinarias inferiores.

Agentes anticolinérgicos: fármacos específicos

El **bromuro de propantelina** (Pro-banthine®, entre otros) era el agente oral descrito clásicamente por producir un efecto antimuscarínico en las vías urinarias inferiores. Es un **antagonista muscarínico no selectivo**. La dosis oral habitual del adulto es de 15 a 30 mg cada 4 a 6 horas, aunque a menudo se necesitan dosis más altas. La propantelina es un compuesto de amonio cuaternario. Éstos se absorben mal después de la administración oral (Brown y Taylor, 1996). **Parece haber poca diferencia entre los efectos antimuscarínicos de la propantelina sobre el músculo liso de la vejiga y los de otros agentes antimuscarínicos,** como glucopirrolato (Robinul®), isopropamida (Darbid®), metilbromuro de anisotropina (Valpin®), metaescopolamina (Pamine®) y homatropina. Algunos de estos agentes, como glucopirrolato, tie-

nen un esquema de dosis más conveniente (dos a tres veces al día), pero sus efectos clínicos sobre las vías urinarias inferiores parecen indistinguibles. Aunque es obvio que hay muchas otras consideraciones que explican la actividad de una dosis dada del fármaco en su sitio de acción, no hay agentes orales disponibles cuyo potencial de fijación antimuscarínico in vitro se aproxime al de la atropina apreciablemente mejor que el bromuro de propantelina, disponible desde hace mucho y relativamente económico (Levin y col., 1982; Peterson y col., 1990). Hay una ausencia sorprendente de datos evaluables sobre la eficacia de la propantelina para el tratamiento de la hiperactividad vesical. Como señala Andersson (1988), hay comunicaciones tanto de gran eficacia como de baja eficacia de los agentes anticolinérgicos para esta indicación. Las Pautas de Práctica Clínica de la Agency for Health Care Policy and Research (AHCRP) (U.S Department of Health and Human Service, 1992) mencionaron cinco ensayos clínicos aleatorizados revisados para propantelina, con un 82% de pacientes de sexo femenino. El porcentaje de curaciones (todas las cifras se refieren al efecto porcentual con el fármaco menos el efecto porcentual con el placebo) se mencionan en el 0 al 5%, la reducción en la incontinencia de urgencia en el 0 al 53% y el porcentaje de efectos colaterales y abandonos en el 0 al 50% y el 0 al 9%, respectivamente.

El Committee on Pharmacological Treatment of Urinary Incontinence del First International Consultation on Incontinence (ICI) (véase Andersson y col.:, 1999) **clasificó los efectos de los fármacos utilizando diferentes tipos de evidencia. Evidencia de eficacia farmacológica, fisiológica o ambas** significa que se demostró que un fármaco tiene los efectos deseados en experimentos preclínicos relevantes o en voluntarios sanos, o en situaciones experimentales con pacientes. **Un fármaco se clasifica en esta categoría como eficaz o no comprobado. La evidencia clínica se clasifica como apoyada por ensayos clínicos aleatorizados de buena calidad, por estudios clínicos o solo por la opinión de "expertos"**. Se hizo **una evaluación final** por el comité, ya sea **recomendando el fármaco o no. Bajo este esquema se recomendó la propantelina para su uso y se clasificó la evidencia farmacológica, fisiológica o ambas como eficaz y la evidencia clínica se clasificó como basada sobre ensayos clínicos controlados y aleatorizados de buena calidad.**

Pocas veces se utiliza **atropina** (d*L*-hiosciamina) para el tratamiento de la hiperactividad vesical debido a sus efectos colaterales sistémicos (Andersson y col., 1999). La mitad antimuscarínica farmacológicamente activa de la atropina es la *L*-hiosciamina. Se comunicó que ésta (Cystospaz®) y el sulfato de hiosciamina (Levsin/Levsinex®, Cystospaz-M®) tienen aproximadamente las mismas acciones anticolinérgicas y efectos colaterales generales que los otros alcaloides de la belladona. El sulfato de hiosciamina se encuentra disponible en una fórmula sublingual (Levsin SL®), una ventaja teórica, pero faltan estudios controlados de sus efectos sobre la hiperactividad vesical (Andersson y col., 1999). **El comité ICI** (véase antes) **creyó que la evidencia de eficacia clínica de estos agentes se basaba solo en la opinión de expertos, y por lo tanto no se evaluaron como recomendados para uso clínico** (Andersson y col., 1999).

Parecería que un agente anticolinérgico con una acción bloqueante importante en los ganglios y en el nivel del receptor periférico podría ser más eficaz para suprimir la hiperactividad vesical. Aunque la **metantelina** (Banthine®) tiene un cociente mayor entre bloqueo ganglionar y actividad antimuscarínica que la propantelina, esta última parece ser al menos tan potente en cada aspecto, dosis por dosis clínica (Wein y Barrett, 1988). La metantelina tiene efectos similares sobre las vías urinarias inferiores, pero hay pocos datos reales disponibles relativos a su eficacia.

La **tolterodina** (Detrol®) es un antagonista nuevo de los receptores muscarínicos competitivo con eficacia clínica importante. En el momento en que se escribió este libro, era el agente único más prescripto para el tratamiento de la hiperactividad vesical en los Estados Unidos. **No es selectivo del receptor, pero, al menos en algunos modelos experimentales, muestra selectividad para el tejido vesical sobre el tejido salival** (Nilvebrant y col., 1996, 1997a). **Esto también se aplica a su metabolito primario, lo que contribuye en grado significativo con el efecto terapéutico del fármaco** (Nilvebrant y col., 1997b). Se llevaron a cabo muchos ensayos clínicos para evaluar la eficacia y la tolerabilidad de la tolterodina. Stahl y col. (1995) estudiaron el efecto de una dosis única de 6,4 mg de tolterodina sobre la función vesical y salival, y observaron que el efecto inhibidor sobre la función vesical persistía hasta 5 horas, pero la salivación estimulada solo se inhibía alrededor del momento de los niveles séricos pico. A las 5 horas después de la administración, se mantenían los efectos sobre la vejiga, mientras que no pudieron detectarse efectos importantes sobre la salivación.

Appell (1997) comunicó un análisis agrupado de un total de 1.120 pacientes en los que se comparó la tolterodina en dosis de 1 o 2 mg dos veces al día con la oxibutinina de liberación inmediata, 5 mg tres veces al día, o con placebo. Ambos fármacos activos disminuyeron en grado significativo los episodios de incontinencia durante 24 horas, disminuyeron el número de micciones durante 24 horas y aumentaron el volumen evacuado por micción, comparados con el placebo. No hubo ninguna diferencia en la eficacia entre la dosis de 2 mg de tolterodina y la dosis de 5 mg de oxibutimina, pero la tolerancia fue significativamente mejor con tolterodina cuando se consideraron los efectos adversos como sequedad de boca (tanto frecuencia como intensidad), reducciones de las dosis e interrupciones de los pacientes. La reducción en los episodios de incontinencia urinaria de urgencia varió entre el 40 y el 60%, y las reducciones en la frecuencia urinaria fueron de alrededor del 20% comparadas con el basal.

Chancellor y col. (2000) comunicaron los resultados de un gran estudio doble ciego que comparó tolterodina, 2 mg dos veces al día, con placebo. El fármaco activo redujo los episodios de incontinencia de urgencia un 46% con respecto a los datos basales, estadísticamente significativo comparado con placebo. También se observaron reducciones importantes del basal para la frecuencia mic-

cional (15%) y el uso de apósitos (36%) comparado con el placebo. Una mayor proporción de pacientes que recibieron fármaco activo contra placebo comunicaron una urgencia miccional menos intensa y una mejoría global en su condición vesical, mientras que el 40 contra el 22% recibió un "gran beneficio" del tratamiento. El 2 al 10% de los pacientes tratados con tolterodina, respectivamente, comunicaron sequedad de boca grave y moderada, comparada con el 0 al 2% para el placebo. La sequedad de boca leve fue comunicada por el 18% de los pacientes tratados con fármacos y por el 6% de los que recibieron placebo. El 7% de los pacientes que recibieron tolterodina comunicaron constipación comparados con el 4% del grupo que recibió placebo. Otros acontecimientos adversos mostraron un perfil similar y una baja frecuencia en los dos grupos de tratamiento. Los acontecimientos adversos sobre el SNC no fueron significativamente diferentes entre los grupos con tolterodina y placebo. Van Kerrebroeck y col. (1997b). Abrams y col. (1998), y Drutz y col. (1999) comunicaron hallazgos similares en relación con una eficacia igual y una mejor tolerabilidad que la oxibutinina. **La evaluación global de tolterodina por el ICI Committee on Pharmacological Treatment indicó que era recomendable, con pruebas farmacológicas y fisiológicas y ensayos clínicos controlados aleatorizados de buena calidad.**

Con ulterioridad se describen las características farmacológicas y clínicas de la oxibutinina, tanto las fórmulas de liberación inmediata como las de liberación ampliada. No hay ensayos comparativos directos comunicados en el momento en que se escribió este libro entre tolterodina y la forma de liberación lenta de oxibutinina.* Sin embargo, la comparación de cada uno de ellos con la oxibutinina de liberación inmediata parecería indicar que la eficacia no es nada diferente, mientras que el perfil de efectos colaterales de la tolterodina aún es favorable cuando se compara con la oxibutinina de liberación lenta (Chapple, 2000; Rovner y Wein, 2000). Al revisar la información farmacológica comunicada para cada agente en el *Physicians' Desk Reference* (2000), hay menor incidencia de sequedad de boca (39,5 contra 60,8%), constipación (6,5 contra 13,1%) y somnolencia (3,8 contra 11,9%) comunicados para 2 mg dos veces al día de tolterodina contra 5 a 30 mg diarios para oxibutinina XL. La menor incidencia de episodios adversos cognoscitivos puede explicarse por la lipofilicidad relativamente baja de tolterodina con, por consiguiente, menor tendencia a la penetración en el SNC (Chapple, 2000). En época reciente se desarrolló una fórmula de tolterodina de una vez al día, y el primer ensayo clínico en gran escala comparó los efectos de este agente con placebo y la fórmula de dos veces al día (Van Kerrebroeck y col., 2001). Las reducciones medianas en los episodios de incontinencia de urgencia por semana para los tres preparados fueron del 71, el 33 y el 60%. La frecuencia de las micciones y el uso de apósitos disminuyó en grado significativo en comparación con el placebo, mientras que el volumen medio evacuado por micción aumentó. Se comunicó que la incidencia de sequedad de boca (de cualquier gravedad) para los tres preparados era del 23, el 8 y el 30%. Es interesante destacar que en relación con la reducción en los episodios de incontinencia de urgencia, la fórmula de una vez al día fue un 18% más eficaz que el preparado de dos veces al día; la tasa global de sequedad de boca fue un 23% menor.

El cloruro de trospio es un compuesto de amonio cuaternario que es un agente anticolinérgico no selectivo de los receptores con actividad primariamente periférica (antimuscarínica), pero también, al menos in vitro, ciertos efectos ganglionares (nicotínicos) (Thüroff y col., 1998). Stöhrer y col. (1991) comunicaron un estudio con placebo a doble ciego con este agente en pacientes con hiperreflexia del detrusor. Con pocos efectos colaterales, se comunicó que el fármaco aumentaba la capacidad cistométrica máxima, disminuía la presión máxima del detrusor y aumentaba la distensibilidad. Madersbacher y col. (1995) observaron que el fármaco era tan eficaz como la oxibutinina en los pacientes con hiperreflexia causada por lesión de la médula espinal, pero con menos efectos colaterales. Hay poco más disponible en este momento en la literatura médica sobre los efectos del trospio. En un estudio se observó la influencia de trospio contra oxibutinina sobre los parámetros electroencefalográficos cuantitativos en voluntarios sanos (Pietzko y col., 1994). La evaluación cuantitativa mostró disminuciones estadísticamente significativas en la actividad α y β_1 después de oxibutinina pero no después de trospio. Thüroff y col. (1998) resumieron los datos de estudios aleatorizados y controlados sobre trospio (algunos no publicados) y comunicaron que un promedio del 43% (33 al 54%) de 113 pacientes manifestó efectos colaterales anticolinérgicos sistémicos, aunque se registraron como "por lo general leves". **El comité ICI evaluó el trospio como recomendado sobre la base de la evidencia farmacológica y fisiológica efectiva y ensayos controlados y aleatorizados de buena calidad.**

La darifenacina es un antagonista altamente selectivo de los receptores M_3 con selectividad en algunos

* Desde que se revisaron las pruebas finales de este manuscrito han aparecido otros dos informes que tratan la cuestión de una comparación directa entre tolterodina y oxibutinina. Appell y col. (2001), en un ensayo a doble ciego y aleatorizado de 12 semanas de duración en pacientes con vejiga hiperactiva compararon la oxibutinina de liberación prolongada con la tolterodina de liberación inmediata. El número medio de episodios de incontinencia de urgencia por semana, ajustado para el basal, disminuyó desde 25,6 ± 14,7 a 6,1 ± 9,7 en el grupo de oxibutinina de liberación prolongada y desde 24,1 ± 14,5 hasta 7,8 ± 11,1 en el grupo con tolterodina de liberación inmediata. Las medias correspondientes para el número de micciones por semana fueron de 9,81 ± 22,6 hasta 67,1 ± 22,1 y de 91,6 ± 20,2 hasta 71,5 ± 20,5. Se comunicó que los episodios adversos fueron similares en ambos grupos. Chapple (2001) comunicó los resultados de un pequeño estudio cruzado, aleatorizado y doble ciego, en hombres sanos, diseñado para evaluar los efectos vesicales y los salivales de la tolterodina LA y la oxibutinina ER. Este autor arribó a la conclusión de que una dosis de 6 mg de LA era equivalente a una adosis de 20 mg de ER para aumentar la capacidad vesical, pero con una dosis de 10 mg de ER para disminuir la salivación, lo que implica que estos datos apoyan la idea de una selectividad vesical relativa para la tolterodina. Con más agentes farmacológicos para el tratamiento de la vejiga hiperactiva en el horizonte, es evidente la importancia de un simple protocolo acordado para comparaciones de eficacia terapéutica cabeza a cabeza (que incluyan indicadores de calidad de vida) y tolerancia. El diseño de uno de estos estudios y las consideraciones estadísticas intrínsecas en su evaluación podrían constituir un capítulo por sí solos.

modelos animales para la vejiga urinaria sobre la glándula salival (Wallis y Napier, 1999), pero no se estableció la importancia clínica de este hallazgo (Andersson y col., 1999). En un pequeño estudio controlado con placebo, publicado solo en forma de resumen, una dosis única de 10 mg mostró una mejoría en los parámetros urodinámicos en los pacientes con vejiga hiperactiva, aunque también se apreciaron reducciones importantes en el flujo salival (Rosario y col., 1996). No se produjo ningún efecto sobre la salivación con una dosis de 2,5 mg, pero ésta no fue más eficaz que el placebo medido por los parámetros urodinámicos. En relación con la selectividad para la contracción vesical sobre la salivación, Chapple (2000) mostró la dificultad en la utilización de modelos animales a este respecto al citar los hallazgos contradictorios en diferentes modelos. Chapple (2000) también citó referencias que documentan un efecto importante sobre la motilidad intestinal y el músculo liso del iris en diferentes modelos animales. Se realizan estudios para determinar el perfil de eficacia/tolerabilidad de la darifenacina. **El ICI Pharmacologic Treatment Committee clasificó a la darifenacina como "experimental".**

Los efectos colaterales posibles de todos los agentes antimuscarínicos **son inhibición de las secreciones salivales (sequedad de boca), bloqueo del músculo esfínter del iris y el músculo ciliar del cristalino a la estimulación colinérgica (dilatación pupilar, parálisis de la acomodamiento, visión borrosa para los objetos cercanos, fotofobia), taquicardia, somnolencia, disfunción cognoscitiva, inhibición de la motilidad intestinal e inhibición de la actividad de las glándulas sudoríparas (que predisponen a la piel seca y caliente bajo ciertas condiciones). Los agentes que poseen cierta actividad bloqueante ganglionar también pueden producir hipotensión ortostática e impotencia en altas dosis** (que en general requieren que se manifieste la actividad nicotínica). Los agentes antimuscarínicos **suelen estar contraindicados en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho y deben utilizarse con precaución en los pacientes con una obstrucción importante del tracto de salida vesical**.

Fármacos con acciones mixtas

Todos estos agentes poseen numerosas acciones in vitro, una de las cuales es una actividad "antiespasmódica" o "musculotrópica" directamente sobre el músculo liso en un sitio metabólicamente distal al mecanismo del receptor colinérgico o de otro receptor contráctil, que es probable que se relacione con el bloqueo de los canales del calcio. **Aunque los agentes que se analizarán relajan el músculo liso in vitro por esta actividad musculotrópica y tienen ciertas propiedades anestésicas locales, por lo general se acepta que los efectos clínicos, al menos de la oxibutinina, solo se presentan mediante el bloqueo muscarínico, cuando se administra por vía oral, porque los otros efectos se producen con concentraciones mucho mayores que sus acciones antimuscarínicas** (Andersson y col., 1999; Chapple. 2000). De hecho, si cualquiera de estos agentes ejerce un efecto inhibidor directo clínicamente importante independiente de la acción antimuscarínica, habría un fundamento terapéutico para combinar su uso con el de un agente anticolinérgico relativamente puro.

El **cloruro de oxibutinina** (Ditropan) **es un antagonista potente del receptor muscarínico con cierto grado de selectividad por los receptores M_3 y M_1**, y, en los tejidos humanos, mayor afinidad por los receptores muscarínicos en la glándula parótida que en la vejiga (véanse las referencias citadas por Chapple, 2000). El fármaco se desarrolló en prinicipio para el tratamiento de los trastornos de hipermotilidad intestinal. **In vitro, sus efectos relajantes directos sobre el músculo liso son 500 veces más débiles que sus efectos antimuscarínicos** (Andersson y col., 1999). **El fármaco es una amina terciaria bien absorbida que sufre un metabolismo extenso de primer paso (hígado). El metabolito activo tiene propiedades farmacológicas similares a las del compuesto madre pero aparece en concentraciones mucho mayores (seis veces mayores) que la oxibutina madre. El metabolito principal, *N*-desetiloxibutinina, se piensa que también da origen a la mayoría de los efectos adversos observados con este agente. Al reducir el grado de metabolismo de primer paso por su administración intravesical, en parches cutáneos, la absorción retardada o la administración rectal parecen mejorar la tolerabilidad.** La dosis oral recomendada para el adulto de la forma de liberación inmediata es de 5 mg tres o cuatro veces al día; **los efectos colaterales son antimuscarínicos y se relacionan con la dosis**.

En los informes iniciales se documentaron buenos resultados para disminuir la hiperreflexia del detrusor en los pacientes con disfunción de vejiga neurogénica; en los informes ulteriores se documentó el éxito para inhibir también otros tipos de hiperactividad vesical (Andersson, 1998). Moisey y col. (1980) realizaron un estudio controlado con placebo, doble ciego y aleatorizado que comparó 5 mg de oxibutinina tres veces al día con placebo en 30 pacientes con inestabilidad del detrusor. Diecisiete de 23 pacientes que completaron el estudio con oxibutinina tuvieron una mejoría sintomática, y 9 tenían evidencia de mejoría urodinámica; sobre todo, un aumento en la capacidad vesical máxima. Hehir y Fitzpatrick (1985) observaron que 16 de 24 pacientes con disfunción miccional neuropática secundaria a mielomeningocele se curaron o mejoraron (el 17 se curó, el 50% mejoró) con el tratamiento con oxibutinina. La capacidad vesical promedio aumentó desde 197 mL hasta 299 mL (fármaco) contra 218 mL (placebo). La presión de llenado máximo disminuyó desde 47 cm H_2O hasta 37 cm H_2O (fármaco) contra 45 cm H_2O (placebo).

Thüroff y col. (1991) compararon oxibutinina contra propantelina contra placebo en un grupo de pacientes con síntomas de inestabilidad e inestabilidad o hiperreflexia del detrusor. La oxibutinina (5 mg tres veces al día) aportó mejores resultados, pero la propantelina se utilizó con una dosis relativamente baja: 15 mg tres veces al día. La tasa de efectos colaterales fue más alta para la oxibutinina en solo alrededor del nivel de la mejoría clínica y urodinámica. El grado medio de mejoría en una escala analógica visual fue más alto para oxibutinina (58,2%) con-

tra propantelina (44,7%) y placebo (43,4%). El volumen urodinámico ante la primera contracción voluntaria aumentó más con oxibutinina (51 mL contra 11,2 contra –9,7), al igual que el cambio en la capacidad cistométrica máxima (80,1 mL contra 48,9 contra 22,5). El volumen residual de orina también aumentó más (27,0 mL contra 2,2 contra –1,9). Los autores subdividieron además sus resultados globales en excelentes (> 75% de mejoría), buenos (50 al 74%), regulares (25 al 49%) y malos (< 25%). Sus porcentajes con oxibutinina fueron, respectivamente, del 42, el 25, el 15 y el 18%. Estos autores compararon su tasa del 67% de resultados excelentes/buenos con otras siete series de oxibutinina en la literatura y arribaron a la conclusión de que esto se comparaba de manera favorable con el rango de estos resultados que calcularon a partir de estos estudios (61 a 86%). Los resultados del tratamiento con propantelina en general estaban entre los de oxibutinina y placebo, pero no alcanzaron niveles importantes sobre el placebo en ninguna variable. La subdivisión similar de los resultados con propantelina arrojó porcentajes (véase antes) del 20, el 30, el 14 y el 36%. Los autores compararon su cociente del 50% de resultados buenos/excelentes con los comunicados en otros seis estudios con propantelina en la literatura (30 al 57%) y arribaron a la conclusión de que sus resultados eran compatibles con éstos.

Las pautas del AHCPR (U.S. Department of Health and Human Services, 1992) menciona seis ensayos aleatorizados y controlados para oxibutinina; el 90% de los pacientes era de sexo femenino. El porcentaje de curaciones (todas las cifras se refieren al porcentaje de efecto con el fármaco menos el porcentaje de efecto con placebo) se menciona en un 28 y un 44%, la reducción porcentual en la incontinencia de urgencia en el 9 al 56%, y el porcentaje de efectos colaterales y de abandonos como del 2 al 66% y del 3 al 45%, respectivamente. **La incidencia elevada de efectos colaterales e interrupciones en estos estudios destaca el problema continuo con los preparados anticolinérgicos actuales, sobre todo relacionados con la secreción de las glándulas salivales y, en menor grado, con la función intestinal y las dificultades visuales.** Es indudable que estos efectos a menudo son lo suficientemente significativos como para hacer que los pacientes dejen de tomar el fármaco. En un estudio de 231 pacientes, la mayoría de los cuales recibía oxibutinina para hiperactividad vesical, se estimó que solo el 18% siguió con el tratamiento anticolinérgico durante más de 6 meses (Kelleher y col., 1997). La razón más frecuente para suspender el tratamiento en este estudio fue la aparición de efectos colaterales. Es probable que en la práctica clínica la cantidad de pacientes que suspenden el tratamiento antimuscarínico por estas razones sea muy similar. Thüroff y col. (1998) resumieron 15 estudios controlados y aleatorizados sobre un total de 476 pacientes tratados con oxibutinina. La disminución media en la incontinencia se registró en el 52% y la reducción media de la frecuencia durante 24 horas fue del 33%. La tasa de "mejoría subjetiva" global se comunicó en el 74% (rango, 61 al 100%). El porcentaje medio de pacientes que comunicaron efectos colaterales se citó en 70 (rango, 17 al 93%).

Como se hizo alusión, **para reducir los efectos colaterales sistémicos indeseables asociados con el uso de los compuestos antimuscarínicos, una estrategia fue la aplicación local en forma directa en la vejiga, evitar el efecto de primer paso del metabolismo del fármaco a través del hígado y reducir algunos de los efectos colaterales indeseables atribuibles al metabolito primario de la oxibutinina** (Buyse y col., 1998).

Madersbacher y Jilg (1991) revisaron este uso con oxibutinina y presentaron los datos sobre 13 pacientes con lesiones completas de la médula suprasacra en el cateterismo intermitente limpio. Se disolvió una tableta de 5 mg en 30 mL de agua destilada y se instiló la solución por vía intravesical. De los 10 pacientes que estaban incontinentes, 9 se mantuvieron secos durante 6 horas. Para el grupo, los cambios en la capacidad vesical y la presión máxima del detrusor fueron estadísticamente significativos. Algunos de los datos más interesantes fueron una cifra que muestra los niveles plasmáticos de oxibutinina en un grupo de pacientes en los que la administración fue intravesical u oral. El nivel después de una dosis oral se elevó hasta 7,3 ng/mL dentro de las 2 horas y luego cayó de forma precipitada hasta ligeramente menos de 2 ng/mL a las 4 horas. Después de la administración intravesical, el nivel se elevó en forma gradual hasta un pico de unos 6,2 a las 3,5 horas, pero el nivel a las 6 horas seguía mayor que 4 y a las 9 horas aún estaba entre 3 y 4. ¿El fármaco aplicado por vía intravesical actúa de forma local o sistémica? Weese y col. (1993) comunicaron el tratamiento con una dosis similar de oxibutinina (5 mg en 30 mL de agua estéril) de 42 pacientes con contracciones involuntarias que no habían respondido al tratamiento anticolinérgico oral (11 pacientes) o tenían efectos colaterales intolerables (31 pacientes). Veinte tenían hiperreflexia, 19 inestabilidad y 3 hiperactividad intestinal/vesical después del aumento. El fármaco se instiló dos a tres veces al día durante 10 minutos mediante cateterismo. El 21% (9 pacientes) abandonó debido a la incapacidad para tolerar el cateterismo intermitente limpio o retener en forma correcta la solución, pero no se comunicó ningún efecto colateral. El 55% de los pacientes (18/55) que pudo seguir el protocolo comunicó al menos una mejoría subjetiva moderada en la incontinencia y la urgencia miccional. Nueve pacientes se volvieron continentes por completo y experimentaron la resolución completa de sus síntomas; 18 pacientes mejorados experimentaron una disminución de 2,5 apósitos al día. No hubo datos urodinámicos. El seguimiento fue de 5 a 35 meses (media, 18,4 meses).

Del mismo modo, otros informaron que es un método eficaz para reducir los síntomas (Brendler y col., 1989; O'Flynn y Thomas, 1993). **Esto implicó necesariamente un cateterismo intermitente limpio para aplicar el fármaco en forma directa, para los que no se encontraban ya con cateterismo intermitente limpio, esta opción se limita en grado considerable.** Se investiga un nuevo sistema de introducción intravesical de fármacos para administrar un nivel continuo y predecible de la solución farmacológica durante varias semanas (Uros, Situs Corporation, Solana Beach, Calif). **Otro método alternativo para reducir el efecto de primer paso es uti-**

lizar supositorios rectales. Aunque se demostró que tiene cierta eficacia clínica (Winkler y Sand, 1998), es probable que exista variabilidad considerable entre los pacientes en su aceptación de este método de administración de fármacos.

Park y col. (1999) informaron un concepto interesante y una posible faceta de los tratamientos farmacológicos para disminuir la contractilidad vesical, específicamente para oxibutinina, pero quizá sea aplicable también para algunos otros relajantes del músculo liso. Estos autores mostraron que la oxibutinina produce una supresión de la proliferación de las células de músculo liso de la vejiga de rata cultivadas en dos contextos de estimulación mitogénica, suero y estiramiento mecánico. La implicación factible es que estos agentes puedan ser útiles para prevenir los cambios hipertróficos permanentes en la vejiga en los pacientes en riesgo, así como para tratar la hiperactividad clínica. Este concepto de posible modulación del crecimiento del músculo liso vesical en el nivel molecular por cierto merece otros estudios.

Se desarrollaron **fórmulas de oxibutinina de una vez al día**, también con el propósito de aumentar la tolerancia mientras se mantiene la eficacia. Una fórmula, oxibutinina XL, utiliza un ingenioso sistema osmótico de administración del fármaco para liberar el agente con una velocidad controlada durante las 24 horas (OROS Osmotic Drug Delivery System®, Alza Corporation, Palo Alto, Calif). Esta fórmula supera las fluctuaciones pico-valle pronunciadas en los niveles plasmáticos tanto del fármaco como de su metabolito principal, que se produce con la oxibutinina de liberación inmediata (Gupta y Sathayan, 1999). La tendencia a una menor incidencia de sequedad de boca con la oxibutinina XL se atribuyó a un metabolismo reducido de primer paso y al mantenimiento de niveles plasmáticos más bajos y menos fluctuantes. En teoría debe producirse una menor absorción en la porción proximal del aparato gastrointestinal que drena en el sistema portal, lo que conduce a un menor metabolismo de primer paso.

Los ensayos clínicos sobre oxibutinina XL se concentraron sobre todo en comparar este fármaco con la oxibutinina de liberación inmediata. Anderson y col. (1999) comunicaron un estudio de 13 centros que mostró en términos globales que **esta fórmula de liberación ampliada tenía una eficacia comparable pero no superior a la de liberación inmediata, pero una mejor tolerabilidad**. Sin embargo, solo se puede utilizar este estudio para comparar estos dos fármacos, porque solo se seleccionaron los pacientes que habían respondido antes al tratamiento con oxibutinina. Un total de 105 pacientes, todos los cuales habían respondido con anterioridad a la terapeútica con oxibutinina de liberación inmediata, se estudiaron de una forma aleatoriazada y a doble ciego que no incluyó un brazo con placebo, sino que comparó simplemente las formas de liberación inmediata y ampliada del fármaco. Los autores utilizaron un esquema de titulación hasta la dosis permitible máxima (20 mg de liberación inmediata o 30 mg de liberación lenta diarios) o hasta la dosis a la que no se produciría episodio alguno de incontinencia de urgencia (la medida de resultado primario) en 2 días o hasta que se alcanzaba una dosis con efectos colaterales intolerables (punto en el que se reducía la dosis final en 5 mg). La eficacia fue similar para ambas fórmulas en el número global y la reducción porcentual de los episodios semanales de incontinencia de urgencia (la reducción porcentual fue del 84% para la liberación controlada y del 88% para la liberación inmediata, respectivamente, y la disminución en la cantidad absoluta fue de 27,4 a 4,8 episodios para la liberación controlada y de 24,4 a 3,1 episodios para la liberación inmediata). El número y la proporción de pacientes que lograron la continencia (definida como dos días secos consecutivos) también fue similar (41 contra 40% para la fórmula de liberación controlada contra inmediata). Curiosamente, la frecuencia miccional aumentó en ambos grupos, con un porcentaje significativamente mayor desde el punto de vista estadístico en la frecuencia miccional en los pacientes que recibieron un agente de liberación controlada contra los que consumieron fármaco de liberación inmediata (54 contra 17%, respectivamente). Se observaron efectos colaterales anticolinérgicos en la gran mayoría de los pacientes en ambos grupos, y la sequedad de boca fue el más frecuente, y se presentó en el 68% de los que recibieron fórmulas de liberación controlada y en el 87% de los que consumieron el fármaco de liberación inmediata. Menos pacientes comunicaron sequedad de boca moderada o grave con la fórmula de liberación controlada que con la de liberación inmediata (25 contra 46%). Otros efectos colaterales anticolinérgicos comunicados fueron importantes y estadísticamente similares entre las formas de liberación controlada y de liberación inmediata: somnolencia (38 contra 40%), visión borrosa (28 contra 17%), constipación (30 contra 31%), mareos (28 contra 38%), micción alterada (25 contra 29%), nerviosismo (25 contra 23%) y náuseas (19 contra 17%).

Gleason y col. (1999) comunicaron un ensayo de rótulo abierto que comprendió 256 pacientes tratados con oxibutinina XL. De la población en estudio, el 23,4% recibia fármacos contra la incontinencia en el basal y simplemente cambiaron a oxibutinina XL para el estudio. Se comunicó que ésta redujo el número de episodios de incontinencia por semana de 18,8 a 2,8 (reducción del 83%), y el 31% de los pacientes se mantuvo libre de incontinencia de urgencia durante todo el estudio. Estos autores comunicaron una reducción del 15% en la frecuencia miccional durante el tratamiento comparado con el basal. El 23% comunicó sequedad de boca moderada a grave; el 1,6% de los pacientes suspendió el tratamiento por esa razón. En términos globales, el 7,8% de los pacientes suspendió el tratamiento debido a episodios adversos. Es difícil conciliar la similitud de las tasas de respuesta al tratamiento anticolinérgico en este ensayo con las observadas en el estudio de Andersson y col. (1999), en el que se anticipó una tasa de respuesta esperada alta, porque los pacientes se seleccionaron para ese estudio *solo* cuando antes se había confirmado que respondieran a los anticolinérgicos. En el estudio de Gleason y col. (1999), las tasas de respuesta fueron muy similares a pesar de que más del 76% de los pacientes nunca había recibido tratamiento anticolinérgico.

Birns y col. (1997) utilizaron otra fórmula de liberación ampliada de oxibutinina y comunicaron una eficacia

comparable de un preparado de 10 mg en relación con 5 mg dos veces al día de oxibutinina de liberación inmediata. La eficacia fue similar, pero esta fórmula de liberación ampliada se toleró mejor y los pacientes comunicaron solo alrededor del 50% del número total de efectos adversos que con el preparado de liberación inmediata. Sin embargo, Nilsson y col. (1997) no pudieron demostrar una mejor tolerancia con esta tableta de liberación controlada.

La evaluación de la oxibutinina por el ICI Pharmacologic Committee es "recomendada" con evidencia farmacológica y fisiológica de eficacia y ensayos controlados aleatorizados de buena calidad.

Se comunicó que el agente **propiverina tiene un perfil farmacológico similar al de la oxibutinina, un antimuscarínico, propiedades relajantes miotrópicas directas y actividad anestésica local –con actividad antimuscarínica prominente en el contexto clínico** (Thüroff y col., 1998). Muchas de las referencias que citan la eficacia de la propiverina en el tratamiento de pacientes con hiperreflexia del detrusor se encuentran en forma de resumen o en literatura alemana (véase Thüroff y col., 1998; Anderson y col., 1999). Thüroff y col. (1998) reunieron nueve estudios controlados y aleatorizados sobre un total de 230 pacientes. Aunque estos autores no mencionaron ningún dato específico de mejoría en la continencia, describieron una disminución media del 17% en las micciones durante 24 horas (13 al 20%) y una tasa de mejoría subjetiva del 77% (33 al 80%). Stöhrer y col. (1999) comunicaron un ensayo aleatorizado doble ciego que comparó propiverina, 15 mg tres veces al día, con placebo en pacientes con lesión de la médula espinal e hiperreflexia del detrusor. La capacidad cistométrica máxima aumentó de forma estadísticamente significativa en el grupo con propiverina, en un promedio de 104 mL. Los cambios en la capacidad vesical en la primera contracción y con la contracción máxima del detrusor fueron asimismo estadísticamente significativos. Los pacientes evaluaron sus síntomas clínicos con propiverina: el 63,3% estaba "mejorado" en comparación con el 22,6% del grupo placebo. El 37% de los pacientes que recibieron el fármaco experimentó sequedad de boca comparado con el 8% que recibió placebo. Los números correspondientes para los trastornos de la acomodación fueron del 28 y el 2%; para mareos, del 10 y el 4%, y para cansancio, del 13 y el 4%.

Madersbacher y col. (1999) compararon propiverina con oxibutinina de liberación inmediata en un ensayo aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo en pacientes con urgencia miccional e incontinencia de urgencia. Se juzgó que la eficacia urodinámica era similar a la registrada con oxibutinina, pero la incidencia de sequedad de boca y su gravedad fueron menores con propiverina que con oxibutinina. La evaluación de la eficacia en la población según intención de tratamiento fue interesante. El porcentaje con incontinencia grave en los pacientes tratados con propiverina declinó del 53% al final de la fase de eliminación hasta el 14% al final del estudio. Para la oxibutinina, los números correspondientes fueron del 56 y el 21%. Sin embargo, para el placebo, los números correspondientes fueron del 56 y el 22%. La frecuencia por 24 horas declinó de 10,4 a 8,5 en el grupo con propiverina, de 12,6 a 10,2 en el grupo con oxibutinina y de 11,5 a 10,5 en el grupo con placebo. Los pacientes que se evaluaron mejorados fueron del 83% en el grupo con propiverina, el 79% en el grupo con oxibutinina y el 68% en el grupo con placebo. Sin embargo, la evaluación global de los resultados excelentes, buenos o satisfactorios fue del 83 y el 80% en los grupos con propiverina y oxibutinina, respectivamente, y del 60% en el grupo con placebo. Dorschner y col. (2000) comunicaron un estudio doble ciego y controlado con placebo de propiverina en pacientes mayores de 60 años (edad media, 67,7 años) con urgencia miccional e incontinencia de urgencia o mixta. La frecuencia diaria de micciones disminuyó de 8,7 a 6,5, y los episodios de incontinencia disminuyeron en un 54% (desde 0,9 episodios por día hasta 0,3, comparados con 0,4 a 0,2 para el placebo). Debido a las preocupaciones relativas a la seguridad cardíaca de un fármaco con un modo de acción antagonista del calcio, se evaluó este tópico. No hubo ninguna diferencia significativa en los episodios electrocardiográficos u otros acontecimientos cardiovasculares. La incidencia de efectos adversos se comunicó como muy baja y solo se observó en 2 de 49 pacientes con propiverina (solo un episodio de sequedad de boca). **El ICI Pharmacologic Committee clasificó la propiverina como recomendada, con evidencia de eficacia farmacológica y fisiológica, y ensayos controlados y aleatorizados de buena calidad.**

El clorhidrato de diciclomina (Bentyl®) es un agente del que se informó que posee un efecto relajante directo sobre el músculo liso además de una acción antimuscarínica. Se comunicó que una dosis oral de 20 mg tres veces al día en los adultos aumenta la capacidad vesical en los pacientes con hiperreflexia del detrusor (Fischer y col., 1978). Beck y col. (1976) compararon el uso de 10 mg de diciclomina, 15 mg de propantelina y placebo tres veces al día en pacientes con hiperreflexia del detrusor. Las tasas de curación o de mejoría comunicadas, respectivamente, fueron del 62, el 73 y el 20%. Awad y col. (1977) comunicaron que 20 mg de diciclomina tres veces al día causaban resolución o mejoría importante en 24/27 pacientes con contracción vesical involuntaria. **La diciclomina no es un fármaco utilizado con amplitud para el tratamiento de la hiperactividad vesical. Andersson y col.** (1999) **evaluaron la evidencia farmacológica/fisiológica para el uso de este fármaco como eficaz pero la evidencia clínica para su eficacia se basa solo en estudios clínicos y no en ensayos clínicos controlados y aleatorizados de buena calidad, y no brindan al fármaco una evaluación final de "recomendado" para su uso.**

El **clorhidrato de flavoxato** (Urispas®) es un compuesto del que en principio se consideró que era un agente anticolinérgico débil pero que además tiene una acción inhibidora directa (Andersson, 1998). Andersson y col. (1999) citaron referencias ulteriores que no muestran ningún efecto anticolinérgico del compuesto sino una actividad moderada antagonista del calcio, propiedades anestésicas locales y la capacidad de inhibir la fosfodiesterasa. Se comunicaron efectos clínicos globales favorables en algunas series de pacientes con polaquiuria, ur-

gencia miccional e incontinencia, y en los sujetos con hiperreflexia del detrusor documentada con urodinamia (Jonas y col., 1979). Sin embargo, Briggs y col. (1980) no comunicaron en esencial ningún efecto sobre la hiperreflexia del detrusor en una población de ancianos. Chapple y col. alcanzaron una conclusión similar (1990) en un estudio cruzado a doble ciego y controlado con placebo del tratamiento de inestabilidad idiopática del detrusor. La dosis recomendada para el adulto es de 100 a 200 mg tres o cuatro veces al día, pero en algunos ensayos se utilizaron hasta 1.200 mg/día. Los efectos colaterales comunicados son pocos. **El fármaco no logró una evaluación "recomendada", Andersson y col.** (1999) **creyeron que no había evidencia clara de eficacia farmacológica, fisiológica o ambas, ni evidencia de su eficacia, en ensayos controlados y aleatorizados de buena calidad.**

Antagonistas del calcio

El papel del calcio como mensajero para conectar los estímulos extracelulares con el medio ambiente intracelular está bien establecido, e incluso **su participación en el acoplamiento excitación-contracción en el músculo estriado, cardíaco y liso** (véase cap. 23, Fisiología y farmacología, y la vejiga y la uretra; Andersson, 1993; Andersson y col., 1999; Andersson, 2000). La dependencia de la actividad contráctil de los cambios en el calcio citosólico varía de un tejido a otro, al igual que las características de los canales del calcio involucrados, pero **la interferencia con el influjo o la liberación intracelular de calcio es un mecanismo muy potente para la relajación del músculo liso vesical**. En muchos estudios experimentales se confirmó el efecto inhibidor de los antagonistas del calcio sobre distintos modelos experimentales de actividad espontánea e inducida de preparados de bandas de músculo vesical y de la totalidad de la vejiga (Andersson, 2000; Wein y Monga, 2000). **In vitro, los antagonistas del calcio varían en su capacidad relativa para inhibir la porción muscarínica y no muscarínica de las bandas de detrusor y de los preparados de la totalidad de la vejiga. Estos resultados condujeron a apoyar el punto de vista de que el bloqueo combinado de los receptores muscarínicos y los canales del calcio podría ofrecer una forma más eficaz para tratar la hiperactividad vesical que cualquiera de los tipos de agente aislado.**

La terodilina tiene tanto propiedades antagonistas del calcio como anticolinérgicas. En bajas concentraciones posee sobre todo un efecto anticolinérgico, mientras que en concentraciones más altas se aprecia un efecto antagonista del calcio. Hay algunos estudios clínicos sobre la acción inhibidora de la terodilina sobre la hiperactividad vesical que mostraron eficacia clínica (véase Abrams, 1990). Las pautas del AHCPR (U.S Department of Health and Human Services, 1992) mencionaron siete ensayos clínicos controlados aleatorizados para terodilina; el 94% de los pacientes eran mujeres. El porcentaje de curaciones (todas las cifras se refieren al porcentaje de efecto del fármaco menos el efecto porcentual sobre el placebo se halla entre el 18 y el 33%, la reducción porcentual en la incontinencia de urgencia en el 14 al 83% y el porcentaje de efectos colaterales y de abandonos fue del 14 al 40% y del 2 al 8%, respectivamente. En algunos estudios más recientes en mujeres de 18 a 80 años se mostró una reducción del 70% en el número de episodios de incontinencia por semana comparado con una reducción del 9% para el placebo (Norton y col., 1994), y en las mujeres mayores de 60 años con incontinencia de urgencia una reducción del 64% en la incontinencia de urgencia contra el 21% para el placebo (Ouslander, 1993).

Los efectos colaterales frecuentes observados con los antagonistas del calcio (hipotensión, rubor facial, cefalea, mareos, malestar abdominal, constipación, náuseas, erupción, debilidad y palpitaciones) no se comunicaron en los estudios clínicos iniciales más grandes con terodilina, y los efectos colaterales comunicados fueron en mayor medida los consiguientes a su acción anticolinérgica. Sin embargo, **surgieron interrogantes acerca de la aparición de una arritmia rara (torsades de pointes) en los pacientes que recibieron terodilina en forma simultánea con antidepresivos o agentes antiarrítmicos** (Connolly y col., 1991). Stewart y col. (1992) comunicaron una prolongación de los intervalos AT y QTc, así como una reducción de la frecuencia cardíaca en pacientes ancianos que recibieron 12,5 mg dos veces al día de terodilina. Éstos se apreciaron 1 semana después pero no 1 día luego del tratamiento. Estos autores también comunicaron cuatro casos de taquicardia ventricular polimorfa en cuatro pacientes (tres mayores de 80 años) que recibieron el agente. Aconsejaron evitar el uso del fármaco en pacientes con cardiopatía que requieren agentes cardioactivos, con hipopotasemia o en combinación con otros fármacos que pueden prolongar el intervalo QT, como los antidepresivos tricíclicos o los antipsicóticos. **Después de otras comunicaciones de una aparente cardiotoxicidad, el fármaco fue suspendido voluntariamente por el fabricante** mientras estaban pendientes los resultados de estudios de seguridad nuevos. Los problemas fueron lamentables, porque el fármaco parecía muy eficaz.

Otros agentes antagonistas del calcio no se utilizaron con amplitud para tratar la disfunción miccional. **Andersson y col.** (1999) **llegaron a la conclusión de que la información disponible no sugiere que el tratamiento oral con antagonistas del calcio sea actualmente un camino efectivo para tratar la hiperactividad del detrusor. No se conoce que haya un canal del calcio de membrana específico de la vejiga y no hay agente alguno que bloquee de manera específica la liberación intracelular de calcio solo en células de músculo liso vesical.** Sin embargo, el tratamiento intravesical podría ser útil y se sugirió que se puede mostrar que los antagonistas del calcio específicos aumentan el efecto de los agentes antimuscarínicos (Andersson, 2000). El uso de nifedipina oral como profilaxis para la hiperreflexia autonómica durante la instrumentación urológica ya se mencionó.

Abridores de los canales del potasio

Los abridores de los canales del potasio relajan con eficiencia distintos tipos de músculo liso, incluido el

músculo liso del detrusor, al aumentar la salida de potasio, lo que conduce a la hiperpolarización de la membrana. Esta hiperpolarización reduce la probabilidad de apertura de los canales iónicos (sobre todo del calcio) involucrados en la despolarización de la membrana, con la relajación ulterior o la inhibición de la contracción (Andersson y col., 1999; Andersson, 2000). Los abridores de los canales del potasio reducen las contracciones espontáneas y las inducidas por el carbacol y la electroestimulación. **Lo que vuelve tan atractivos a los abridores de los canales del potasio es que en teoría estos fármacos pueden ser activos durante la fase de llenado/almacenamiento de la micción, al abolir la hiperactividad vesical, aunque sin ningún efecto sobre la contracción normal de la vejiga** (Malmgren y col., 1990). **Como se sugirió, si ciertos tipos de hiperactividad vesical pueden ser secundarios a los efectos de la supersensibilidad por desnervación sobre el músculo liso** (Brading, 1997), **los abridores de los canales del potasio podrían ser una alternativa en particular atractiva para el tratamiento de las contracciones vesicales involuntarias en estas circunstancias.**

El pinacidil y la cromacalima son abridores de los canales del potasio sensibles al ATP de primera generación se probaron en la clínica. Los ensayos preliminares no produjeron evidencia de que sería útil proseguir estos fármacos como tratamientos para la hiperactividad del detrusor (Fovaeus y col., 1989; Hedlund y col., 1990; Nurse y col., 1991), tal vez porque se observó que eran hasta 200 veces más potentes como inhibidores de las preparaciones periféricas que sobre el músculo detrusor (Andersson y col., 1999). Continuaron los intentos por desarrollar un abridor de los canales del potasio selectivo de la vejiga. Uno de éstos es ZD6169 (Howe y col., 1995; Chun y col., 1996). La evidencia posterior (Yu y de Groat, 1999) sugirió que este agente realmente actúa sobre los aferentes sensibles a la capsaicina en la pared vesical, lo que eleva el umbral para la activación e induce así contracciones vesicales involuntarias. En el momento en que se escribía este libro, se comunicó que este fármaco se retiraba de los ensayos en fase 2 en los Estados Unidos, presumiblemente por su falta de actividad o selectividad.

Inhibidores de las prostaglandinas

Las prostaglandinas son compuestos omnipresentes de los que se mencionó que tienen un papel en la neurotransmisión excitatoria hacia la vejiga, en el desarrollo de la contractilidad o la tensión vesical que se produce durante el llenado, en la respuesta contráctil evacuatoria del músculo liso vesical hacia la estimulación nerviosa, e incluso en el mantenimiento del tono uretral durante la fase de almacenamiento de la micción, así como en la liberación de este tono durante la fase de evacuación (Andersson, 1993, 1999a, 1999b, 1999c; Zderic y col., 1995). Hay numerosos mecanismos por los que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas podrían disminuir la contractilidad vesical en respuesta a distintos estímulos. Sin embargo, no hay evidencia clínica alguna que apoye su uso en el tratamiento de la hiperactividad vesical (Andersson y col., 1999). La ciclooxigenasa (COX) es la enzima fundamental para la síntesis de prostaglandinas. La COX-1, el tipo constitutivo, se considera responsable de las funciones fisiológicas de las distintas prostaglandinas. La COX-2, la forma inducible, está involucrada en la inflamación, y existe al menos cierta evidencia experimental que sugiere que se produce un aumento en el mRNA de la COX-2 después de la obstrucción del tracto de salida vesical (véase Andersson, 1999b, 1999c). Si las prostaglandinas generadas por inflamación u obstrucción del tracto de salida vesical contribuyen en efecto con la hiperactividad vesical, entonces hay una base teórica para el uso de inhibidores de la COX-2 bajo estas condiciones. Sin embargo, no hay evidencia objetiva alguna en este momento de que esto ocurra.

Agonistas β-adrenérgicos

La presencia de receptores β-adrenérgicos en el músculo vesical humano condujo a intentos por aumentar la capacidad vesical con estimulación β-adrenérgica. **Ésta puede producir incrementos importantes en la capacidad de las vejigas animales, que contienen una densidad moderada de receptores β-adrenérgicos** (Levin y Wein, 1979; Zderic y col., 1995). En algunos estudios in vitro se observó un efecto relajante fuerte relacionado con la dosis de los agonistas β_2 sobre el cuerpo de la vejiga de conejos, pero pocos efectos sobre la base vesical o la uretra proximal.

Se comunicó que la **terbutalina**, en dosis orales de 5 mg tres veces al día, tenía un "buen efecto clínico" en algunos pacientes con urgencia miccional e incontinencia de urgencia, pero ningún efecto importante sobre las vejigas de seres humanos neurológicamente normales sin dificultad miccional (Norlen y col., 1978). Aunque estos resultados son compatibles con los observados en otros sistemas orgánicos (la estimulación β-adrenérgica no produce ningún cambio agudo en la capacidad pulmonar total en seres humanos normales mientras afecta de manera favorable a los pacientes con asma bronquial), hay pocos estudios adecuados sobre los efectos de la estimulación β-adrenérgica en los pacientes con hiperactividad del detrusor. Lindholm y Lose (1986) utilizaron 5 mg tres veces al día de terbutalina en 8 mujeres con incontinencia de urgencia motora y 7 con incontinencia de urgencia sensitiva. Después de 3 meses de tratamiento, 14 pacientes declararon efectos beneficiosos y 12 se volvieron subjetivamente continentes. En 6 a 8 casos, el detrusor se volvió estable en la cistometría. Es interesante destacar que el volumen del primer deseo miccional aumentó en los pacientes que tenían originariamente vejigas inestables desde una media de 200 mL hasta 302 mL pero la capacidad cistométrica máxima no se modificó. Nueve pacientes tuvieron efectos colaterales transitorios, como palpitaciones, taquicardia o temblor de las manos, y en 3 de éstos, los efectos colaterales continuaron pero fueron aceptables. En 1 paciente el fármaco se suspendió por síntomas adversos graves.

Gruneberg (1984) comunicó que, en un estudio a doble ciego, el **clenbuterol** tuvo un buen efecto terapéutico en 15 de 20 pacientes con incontinencia de urgencia mo-

tora. Castelden y Morgan (1980), y Naglo y col. (1981) publicaron resultados desfavorables del uso de betaagonistas para la hiperactividad vesical. **El comité de ICI** (Andersson y col., 1999) **no indicó que este grupo de agentes mostrara eficacia clínica. En época reciente, se documentó la presencia de un receptor β_3-adrenérgico y se mostró que se halla en el músculo liso del detrusor humano** (Igawa y col., 1999; Takeda y col., 1999). En la actualidad se considera que este receptor explica las respuestas β-adrenérgicas del músculo del detrusor, en adelante llamadas "atípicas". Hasta el presente no se realizó ningún ensayo clínico controlado sobre el tratamiento de la vejiga hiperactiva con agonistas β_3.

Antagonistas α-adrenérgicos

A primera vista, no parecería haber un papel importante para el uso de los antagonistas α-adrenérgicos para disminuir la contractilidad del detrusor o aumentar la capacidad vesical, porque los agonistas α-adrenérgicos tienen efectos contráctiles mínimos o ninguno sobre el músculo liso del detrusor humano de individuos normales (Andersson y col., 1999). **Sin embargo, la contribución periférica de esos receptores a la hiperactividad vesical puede cambiar en la enfermedad neurológica o la lesión, y como resultado de la obstrucción del tracto de salida vesical u otras causas** (véase más adelante). **También es posible que ciertos aspectos excitatorios del reflejo miccional puedan involucrar receptores α_1-adrenérgicos** (Andersson, 2000). En el capítulo 23, Fisiología y farmacología de la vejiga y la uretra, se encuentra un análisis completo de los subtipos de receptores α-adrenérgicos, su localización diferencial en las vías urinarias inferiores y el SNC, y su posible papel en la fisiología de las vías urinarias inferiores En el capítulo 39, Historia natural, evaluación y manejo no quirúrgico de la hiperplasia prostática benigna, se encuentra el papel específico de los antagonistas alfaadrenérgicos en el tratamiento de los síntomas miccionales en pacientes con hiperplasia prostática benigna.

Se utilizaron los agentes bloqueantes α-adrenérgicos para tratar las anomalías vesicales y del tracto de salida en pacientes con las denominadas vejigas autónomas (Norlen, 1982). Éstas son disfunciones miccionales consecuencia de mielodisplasia, lesión de la médula espinal sacra o nerviosa infrasacra y cirugía pelviana radical. **Se comunicó que la descentralización parasimpática conduce a un aumento pronunciado en la inervación adrenérgica de la vejiga, con una conversión resultante de la respuesta beta habitual (relajante) de la vejiga en respuesta a la estimulación simpática a un efecto alfa (contráctil)** (véase la sección sobre cambios después de la cirugía radical) (Sundin y col., 1977). Aunque se discutieron las alteraciones en la inervación, no lo fueron los trastornos en la función de los receptores. Koyanagi y col. (1988) **mostraron supersensibilidad uretral a la estimulación α-adrenérgica en un grupo de pacientes con vejigas neurogénicas autónomas, lo que implicó que se había producido un cambio en la función de los receptores adrenérgicos en la uretra después de la descentralización simpática**. Nordling y col. (1981) describieron **un fenómeno similar después de la histerectomía radical** y adjudicaron este cambio al daño en la inervación simpática. **La menor distensibilidad vesical a menudo es un problema clínico en estos pacientes, y esto, junto con un tono fijo del esfínter uretral, conduce a la aparición paradójica tanto de una ineficacia del almacenamiento como de la evacuación. Norlen** (1982) **resumió la evidencia de apoyo para el éxito del tratamiento α-adrenolítico en estos pacientes**. Se observó que la **fenoxibenzamina** (véase "Reducción de la resistencia en el tracto de salida") era capaz de aumentar la distensibilidad vesical (al incrementar el almacenamiento) y disminuir la resistencia uretral (al facilitar la evacuación). Andersson y col. (1981) utilizaron **prazosín** (Minipress®) en estos pacientes y observaron que la presión uretral máxima durante el llenado estaba disminuida mientras la "ondas autónomas" estaban reducidas. McGuire y Savastano (1985) comunicaron que la fenoxibenzamina disminuía la presión cistométrica de llenado en la vejiga descentralizada del primate. Amark y Nergardh (1991) comunicaron que en los niños con mielodisplasia , el bloqueo alfa no solo disminuía el tono uretral sino también el tono y la hiperactividad de la vejiga. Swierzewski y col. (1994) estudiaron el uso de una dosis diaria de 5 mg de terazosín (Hytrin®) en 12 pacientes con lesión de la médula espinal candidatos para la cistoplastia debido a una menor distensibilidad vesical. La distensibilidad del detrusor mejoró en todos los pacientes, y la presión vesical en capacidad disminuyó por una media de 36 cm H_2O. El volumen seguro máximo almacenado con una presión del detrusor de 40 cm H_2O aumentó por una media de 157 mL.

El bloqueo α-adrenérgico puede reducir la contractilidad vesical también en los pacientes con disfunción miccional no neurogénica. Jensen (1981a, 1981b, 1981c) comunicó un aumento en un "efecto α-adrenérgico" en vejigas caracterizadas como "desinhibidas". La administración en el corto y el largo plazos de **prazosín** aumentó la capacidad y disminuyó la amplitud de las contracciones. Rohner y col. (1978) observaron que la respuesta β-adrenérgica normal de la musculatura lisa del cuerpo vesical del perro se modificaba hacia una respuesta α-adrenérgica después de la obstrucción del tracto de salida vesical. Perlberg y Caine (1982) estudiaron el músculo de la cúpula vesical de pacientes con hipertrofia prostática obstructiva y observaron una respuesta α-adrenérgica a la estimulación con noradrenalina (en lugar de la respuesta β-adrenérgica habitual) en el 23% de los 47 pacientes. **Estos autores postularon la teoría de que al menos algo de la mejoría de los síntomas de irritación en estos pacientes tratados con antagonistas α-adrenérgicos es consecuencia de un efecto directo sobre el músculo vesical, en lugar de una resistencia al flujo de salida, y postularon una relación entre los síntomas de irritación de prostatismo y esta respuesta adrenérgica alterada.**

No está claro aún el papel exacto de las vías adrenérgicas del SNC en la fisiología de la micción y los efectos de los receptores α-adrenérgicos centrales sobre la actividad vesical. Las referencias relevantes son resumidas por Andersson (2000) y Kirby y col. (2000).

Aunque los receptores α_2 constituyen el receptor adrenérgico predominante en términos globales en la médula espinal, **la evidencia parece sugerir que los receptores α_1 en la médula espinal están involucrados en la activación vesical y que los efectos beneficiosos de los antagonistas α_1-adrenérgicos sobre la disfunción miccional pueden tener un sitio central de acción, que de hecho pueden ser la actividad predominante a este respecto.**

A pesar de lo atractivo de las teorías que subyacen al uso de los antagonistas α-adrenérgicos para el tratamiento de la hiperactividad vesical, el ICI Committee on Pharmacologic Treatment juzgó que la evidencia farmacológica/fisiológica de eficacia de los distintos α-antagonistas disponibles en el comercio era "no probada", los estudios clínicos que atestiguaban su eficacia eran ensayos controlados aleatorizados de una calidad inferior a buena y no les dio una evaluación final de "recomendados" (Andersson, 1999a, 1999b, 1999c) como tratamiento para la vejiga hiperactiva.

Antidepresivos tricíclicos

Muchos médicos piensan que los antidepresivos tricíclicos, en particular la **imipramina** (Tofranil, otros), son agentes útiles para facilitar el almacenamiento de orina, tanto al disminuir la contractilidad vesical como al aumentar la resistencia del tracto de salida (Wein, 1995a, 1995b). Estos agentes fueron tema de una voluminosa cantidad de investigación farmacológica altamente sofisticada para determinar los mecanismos de acción responsables de sus efectos variados (Richelson, 1994; Baldessarini, 1996). La mayoría de los datos se acumuló como resultado del intento por explicar las propiedades antidepresivas de estos agentes y, por lo tanto, son fundamentalmente del tejido del SNC. Los resultados, las conclusiones y las especulaciones inferidos a partir de los datos son en extremo interesantes, pero debemos destacar que en esencia no se conoce si se aplican a las vías urinarias inferiores o si tienen relevancia para ellas.

Todos estos agentes poseen grados variados al menos de tres acciones farmacológicas mayores: 1) tienen efectos anticolinérgicos centrales y periféricos en algunos sitios, pero no en todos, 2) bloquean el sistema de transporte activo en la terminación nerviosa presináptica que es responsable de la recaptación de las aminas neurotransmisoras liberadas noradrenalina y serotonina y 3) son sedantes, acción que se presume que se produce sobre una base central, pero que tal vez se relaciona con las propiedades antihistamínicas (en los receptores H_1, aunque también antagonizan los receptores H_2 en cierta medida). También hay pruebas de que desensibilizan al menos algunos adrenorreceptores α_2 y algunos β-adrenorreceptores. Paradójicamente, también se demostró que bloquean algunos receptores α y serotoninérgicos 1.

La imipramina tiene efectos anticolinérgicos sistémicos sobresalientes, pero solo presenta un efecto antimuscarínico leve sobre el músculo liso vesical (Levin y col., 1983). **Sin embargo, hay un efecto inhibidor directo sobre el músculo liso vesical que no es anticolinérgico ni noradrenérgico** (Olubadewo, 1980; Levin y Wein, 1984). Antes, se consideraba que era causado por una acción similar a un anestésico local en las terminaciones nerviosas en la membrana efectora adyacente, efecto que parece producirse también en el músculo cardíaco, o a una inhibición de la participación del calcio en el proceso de acoplamiento excitación-contracción (Malkowicz y col., 1987). Akah (1986) proporcionó evidencia de apoyo en la vejiga de la rata de que la desipramina, el metabolito activo de la imipramina, disminuye la respuesta a la estimulación de campo eléctrico al interferir con el movimiento del calcio (tal vez no solo el movimiento extracelular del calcio sino también la traslocación interna y la fijación). Shim y col. (1999) sugirieron que la imipramina inhibe el influjo de calcio en las células de músculo liso del detrusor, pero no afecta la liberación de calcio desde los sitios de almacenamiento intracelulares. La evidencia directa para sugerir que el efecto de la imipramina sobre la recaptación de noradrenalina se produce sobre el tejido de las vías urinarias inferiores así como el tejido encefálico fue provista por Foreman y McNutty (1993) en el conejo. Por lo general se considera que un aumento del efecto α-adrenérgico en el músculo liso de la base de la vejiga y la uretra proximal, en donde los receptores α superan en número a los receptores β, es el mecanismo por el que la imipramina aumenta la resistencia en el tracto de salida. Al intentar correlacionar los efectos clínicos con los mecanismos de acción, también podríamos postular una disminución de la contractilidad del cuerpo de la vejiga inducida por los receptores β si el bloqueo periférico de la recaptación de noradrenalina se produce también allí, debido a la mayor concentración de receptores β sobre los α en esa área.

Es obvio que el mecanismo exacto por el que la imipramina inhibe la actividad vesical se desconoce. En época más reciente, se postuló que estos efectos pueden ser causados por un aumento de la concentración de serotonina (por bloqueo de la recaptación) en la médula espinal inferior. Esto puede involucrar una inhibición directa de las vías excitatorias normales o una depresión de la actividad nerviosa ascendente aferente (Espey y col., 1998; Andersson, 2000).

Desde el punto de vista clínico, se comunicó que la imipramina disminuye la contractilidad vesical y aumenta la resistencia del tracto de salida (Cole y Fried, 1972; Mahony y col., 1973; Raezer y col., 1977; Tulloch y Creed, 1979; Castelden y col., 1981). Castelden y col. (1981) comenzaron el tratamiento en pacientes ancianos con inestabilidad del detrusor con una dosis nocturna única de 25 mg de imipramina, que se aumentó cada tercer día en 25 mg hasta que el paciente estaba continente, presentaba efectos colaterales o se alcanzaba una dosis de 150 mg. Seis de 10 pacientes se volvieron continentes; y en los que se sometieron a una cistometría repetida, la capacidad vesical aumentó por una media de 105 mL y la presión vesical en capacidad disminuyó por una media de 18 cm H_2O. La presión uretral máxima aumentó por una media de 30 cm H_2O. Aunque nuestra impresión subjetiva (Raezer y col., 1977) era que los efectos vesicales solo se volvían evidentes después de 7 a 10 días de tratamiento, algunos pacientes en la serie de Castleden se vol-

vieron continentes después de solo 3 a 5 días. Nuestra dosis diaria habitual del adulto para la disfunción miccional es de 25 a 100 mg una vez al día, posible debido a la vida media larga del fármaco. En nuestra experiencia, los efectos de la imipramina sobre las vías urinarias inferiores a menudo son aditivos a los de los agentes similares a la atropina y, en consecuencia, a veces es especialmente útil una combinación de un antimuscarínico o un antiespasmódico para disminuir la contractilidad vesical. Si se utiliza imipramina junto con un agente similar a atropina, debemos señalar que los efectos colaterales anticolinérgicos de los fármacos también pueden ser aditivos.

Durante muchos años se supo que la imipramina es relativamente eficaz en el tratamiento de la enuresis nocturna infantil. Las dosis varían desde 10 hasta 50 mg diarios. No se conoce si los mecanismos de acción en esta situación son los mismos que los necesarios para disminuir la contractilidad vesical o aumentar la resistencia al tracto de salida, o si el efecto antineurítico está mediado de manera más central. Korczyn y Kish (1979) presentaron evidencia de que el efecto antineurítico no tiene una base anticolinérgica periférica ni la misma base cualquiera que sean los efectos responsables de la acción antidepresiva del fármaco. El efecto antineurítico se produce poco después de la administración inicial, mientras que los efectos antidepresivos en general se desarrollan en 2 a 3 semanas. Este tema se considera con más detalle en el capítulo 64, Disfunción miccional en niños –neurogénica y no neurogénica–.

La **doxepina** (Sinequan®) es otro antidepresivo tricíclico del que se observó que era más potente, mediante el uso de tiras de vejiga de conejo in vitro, que otros compuestos tricíclicos en relación con la actividad antimuscarínica y relajante musculotrópica (Levin y Wein, 1984). En un estudio cruzado doble ciego y aleatorizado de mujeres con contracciones vesicales involuntarias, y polaquiuria, urgencia miccional o incontinencia de urgencia, Lose y col. (1989), observaron que este agente causaba una reducción importante de la pérdida de orina (prueba del peso de los apósitos), y en los parámetros cistométricos de la primera sensación y la capacidad vesical máxima. La dosis de doxepina utilizada fue de una dosis única al acostarse de 50 mg o esta dosis más otros 25 mg por la mañana. El número de episodios de incontinencia diurna disminuyó tanto en el grupo con doxepina como con placebo, y la diferencia no fue estadísticamente significativa. Catorce pacientes prefirieron el tratamiento con doxepina, mientras que 2 prefirieron el placebo. Tres pacientes no tuvieron ninguna preferencia. De las 14 que declararon una preferencia por la doxepina, 12 afirmaron que se volvieron continentes durante el tratamiento, mientras que 2 declararon una mejoría; los 2 que prefieron placebo manifestaron mejoría. Las pautas del AHCPR combinan los resultados para imipramina y doxepina, y citan solo tres ensayos controlados y aleatorizados, con un porcentaje desconocido de pacientes de sexo femenino. El porcentaje de curaciones (todas las cifras se refieren al efecto porcentual del fármaco menos el efecto porcentual del placebo) se mencionan en el 31%, la reducción porcentual en la incontinencia de urgencia en el 20 al 77%; y el porcentaje de efectos colaterales en el 0 al 70% (U.S Department of Health and Human Services, 1992).

El ICI Committee on Pharmacologic Treatment recomendó el uso de imipramina para el tratamiento de la hiperactividad vesical, y citó evidencia farmacológica/fisiológica efectiva y ensayos controlados aleatorizados de buena calidad (Andersson y col., 1999).

Cuando se utiliza en dosis por lo general más grandes, empleadas para lograr efectos antidepresivos, **los efectos colaterales más frecuentes de los antidepresivos tricíclicos son los atribuibles a su actividad anticolinérgica sistémica** (Richelson, 1994; Baldessarini, 1996). También pueden producirse **fenómenos alérgicos**, como erupción, disfunción hepática, ictericia obstructiva y agranulocitosis, pero pocas veces. Los **efectos colaterales en el SNC** pueden ser debilidad, fatiga, efecto parkinsoniano, temblor fino observado en mayor medida en las extremidades superiores, un cuadro maníaco o esquizofrénico y sedación, quizá por un efecto antihistamínico. También se puede observar **hipotensión postural**, que se presume debido al bloqueo selectivo (un efecto paradójico) de los receptores α_1 adrenérgicos en algo del músculo liso vascular. Los antidepresivos tricíclicos también pueden producir **exceso de sudoración** de etiología oscura y **retardo del orgasmo o impotencia orgásmica**, cuya causa asimismo es clara. También pueden producir **arritmias**, e interactúan de formas deletéreas con otros fármacos, y se debe observar cierta precaución en su uso en pacientes con cardiopatía (Baldessarini, 1996). Queda por verse si se probará que la cardiotoxicidad es un problema legítimo en los pacientes que reciben las dosis más pequeñas (que para el tratamiento de la depresión) para la disfunción de las vías urinarias inferiores, pero es un asunto de preocupación. **La consulta del paciente con el médico clínico o el cardiólogo siempre es útil antes de instituir este tratamiento en las situaciones dudosas**.

Con respecto a los posibles riesgos cardiovasculares de la medicación antiarrítmica, debemos señalar otros dos puntos. Primero, es la depresión en sí la que se asocia con mayor riesgo de infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa (véanse las referencias en Cohen y col., 2000). Aunque los tratamientos para la depresión que implican los fármacos antidepresivos constituyen por cierto un factor que subyace a esta asociación, es difícil separar la asociación de enfermedades y la de tratamiento en el mejor de los casos. El segundo punto se relaciona con que haya o no una diferencia a este respecto entre el uso de antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Los datos presentados por Cohen y col. (2000) sugirieron, en relación con el resultado cardiovascular adverso en el largo plazo, que hay una asociación entre el uso de antidepresivos tricíclicos, pero no de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, conclusión que difiere de los datos anteriores, que indicaron que no hay diferencias significativas en la seguridad o la eficacia de estos dos grupos de agentes (Comunicación de la AHCPR, citada por Cohen y col., 2000). Como declaración de cierre sobre este tema, debemos destacar que los datos en la literatura médica se refieren

a las dosis terapéuticas de estos fármacos para la depresión y no a las dosis relativamente pequeñas (en comparación) de imipramina utilizadas para el tratamiento de la disfunción miccional.

El **uso de imipramina está contraindicado en los pacientes que reciben inhibidores de la monoaminooxidasa,** porque se puede precipitar una toxicidad grave sobre el SNC, como hiperpirexia, convulsiones y coma. **Algunos efectos colaterales posibles de los antidepresivos pueden ser especialmente importantes para los ancianos,** sobre todo debilidad, fatiga e hipotensión postural. En general, se demostró que los agentes psicotrópicos aumentan el riesgo de caídas y fracturas de cadera en los ancianos (Liu y col., 1998). Si se va a prescribir imipramina o cualquiera de los antidepresivos tricíclicos para el tratamiento de la disfunción miccional, el paciente debe recibir información cuidadosa de que no es la indicación habitual para este fármaco y que hay posibles efectos colaterales. Los informes de efectos colaterales importantes (malestar abdominal grave, náuseas, vómitos, cefalea, somnolencia e irritabilidad) después de la suspensión brusca de dosis altas de imipramina en los niños sugerirían que el fármaco debe suspenderse en forma gradual, sobre todo en los pacientes que reciben dosis altas.

La **duloxetina** es un agente que tiene un efecto casi igual sobre la recaptación de serotonina y noradrenalina in vivo y no muestra ninguna afinidad de fijación apreciable por los receptores de neurotransmisores (Thor y Katofiasc, 1995). En un modelo de gato, este agente tiene efectos débiles sobre la actividad vesical y la del esfínter uretral bajo condiciones normales, pero, en condiciones de "irritación vesical", suprime la actividad vesical por medio de los mecanismos centrales de los receptores de serotonina y aumenta la actividad del esfínter uretral por mecanismos serotoninérgico y α_1-adrenérgico. Se realizan ensayos clínicos de este agente tanto para la incontinencia relacionada con la vejiga como para la relacionada con el esfínter. Si la hipótesis relativa al mecanismo serotoninérgico para la depresión de la contractilidad vesical por los antidepresivos tricíclicos es exacta, entonces los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina deben proporcionar en teoría un efecto clínico más pronunciado con menos efectos colaterales. En este momento, éstos no fueron evaluados de manera sistemática como tratamientos para la hiperactividad vesical.

Dimetilsulfóxido

El dimetilsulfóxido es un compuesto orgánico natural relativamente simple que se utilizó como disolvente industrial durante muchos años. Tiene numerosas acciones farmacológicas (penetrante de las membranas, antiinflamatoria, analgésico local, bacteriostático, diurético, inhibidor de la colinesterasa, solvente del colágeno, vasodilatador) y se utilizó para el tratamiento de la artritis y otros trastornos musculoesqueléticos, en general en una solución al 70%. La fórmula farmaceútica para el uso intravesical humano es una solución al 50%. **Sant** (1987) **resumió la farmacología y el uso clínico del dimetilsulfóxido y tabuló los resultados "buenos a excelentes" en el 50 al 90% de las series colectadas de pacientes tratados con instilación intravesical para una cistitis intersticial. Sin embargo, no se mostró que el dimetilsulfóxido sea útil en el tratamiento de la hiperreflexia o la inestabilidad del detrusor, o en cualquier paciente con urgencia miccional/polaquiuria pero sin cistitis intersticial.** El tema de la cistitis intersticial y su tratamiento se consideran en el capítulo 16, Cistitis intersticial y trastornos relacionados.

Inhibidores polisinápticos

El **baclofeno** (Lioresal®) se analiza en primer término con los agentes que disminuyen la resistencia del tracto de salida secundaria a disinergia del esfínter estriado. El baclofeno es un agonista $GABA_b$ que deprime las motoneuronas monosinápticas y polisinápticas así como las interneuronas en la médula espinal (Andersson y col., 1999; Andersson, 2000). También se demostró que es capaz de deprimir la hiperreflexia del detrusor secundaria a una lesión de la médula espinal (Kiesswetter y Schober, 1975). En un estudio cruzado doble ciego, Taylor y Bates comunicaron que también era muy eficaz para disminuir la polaquiuria nocturna y la incontinencia en pacientes con inestabilidad idiopática. Sin embargo, no se registraron cambios cistométricos y también se obtuvo una mejoría considerable en el grupo con placebo. El uso intratecal efectivo de baclofeno para el tratamiento de la hiperactividad del detrusor fue comunicado por Kums y Delhaas (1991), Steers y col. (1992), y Bushman y col. (1993). Desde entonces se informó poco sobre este tema y se esperan otras comunicaciones.

Reducción de la aferencia sensitiva

Reducir los estímulos aferentes sería un tratamiento ideal de los trastornos sensitivos y de la hiperactividad en una vejiga con propiedades elásticas/viscoelásticas relativamente normales en las que los aferentes sensitivos constituyen el primer brazo en un reflejo miccional normal.

Maggi fue el primero en escribir extensamente acerca de este tipo de tratamiento, sobre todo en referencia a las propiedades de la **capsaicina** (Maggi y col., 1989; 1991, 1992). **Este fármaco es un compuesto irritante y algogénico obtenido de los pimientos rojos picantes que tiene efectos altamente sensitivos sobre un subgrupo de neuronas sensitivas de los mamíferos, incluidos los receptores polimodales y los termorreceptores tibios** (Dray, 1993). **La capsaicina activa las neuronas nociceptivas polimodales al abrir un canal iónico selectivo de cationes, y permite el influjo de iones calcio y sodio que despolarizan las fibras del dolor neuronales** (Caterina y col., 1997, 1999). **Este canal iónico se conoce como receptor vanilloide de subtipo 1 (VR1). La administración repetida induce desensibilización e inactivación de las neuronas sensitivas por varios mecanismos. La capsaicina sistémica y tópica produce una acción antinociceptiva y antiinflamatoria reversible después de un efecto algésico al inicio indeseable. La aplicación local o tópica bloquea la conducción en las fibras C e inactiva la liberación de neuropéptidos des-**

de las terminaciones nerviosas periféricas, lo que explica la antinocicepción local y la reducción de la inflamación neurogénica. La capsaicina sistémica produce antinocicepción al activar receptores específicos sobre las terminaciones nerviosas aferentes en la médula espinal; la neurotransmisión espinal luego se bloquea por una inactivación prolongada de la liberación de neurotransmisores sensitivos. Con la administración local (intravesical), la posible ventaja obvia de la capsaicina es una falta de efectos colaterales sistémicos. Las acciones son muy específicas cuando el fármaco se aplica en el nivel local –el compuesto afecta en mayor medida los aferentes nociceptivos de pequeño diámetro y deja sin modificaciones las sensaciones de tacto y presión, aunque la percepción del calor (no del frío) puede estar reducida-. **Las fibras motoras no se afectan** (Craft y Porreca, 1992). Los efectos son reversibles, aunque no se sabe si se recuperan los niveles iniciales de sensibilidad.

Craft y Porreca (1992) mencionan las dosis intravesicales en la rata como de 0,003 a 10,0 µM durante 15 a 30 minutos y en los seres humanos un máximo de 1 a 2 mM. La primera comunicación clínica del uso de capsaicina fue la de Maggi y col. (1989), en pacientes con sensibilidad vesical. Estos autores utilizaron dosis de 0,01, 1,0 y 10 µM, administradas en orden ascendente a intervalos de 10 a 15 minutos como infusiones constantes de 20 mL/min hasta que se produjo la micción. Cinco pacientes tratados con capsaicina con "trastorno de hipersensibilidad" comunicaron una desaparición completa de los síntomas (4 pacientes) o una atenuación pronunciada de ellos (1 paciente), que comenzó 2 a 3 días después de la administración y que duró 4 a 16 días. Después de ese momento, los síntomas reaparecieron en forma gradual pero no empeoraron.

Fowler y col. (1992b, 1994) **fueron los primeros en comunicar el uso clínico en pacientes con disfunción neurogénica de las vías urinarias inferiores, de manera específica pacientes con incontinencia causada por esclerosis múltiple y lesión de la médula espinal**. Estos autores observaron que se necesitaban dosis considerablemente mayores (de hasta 1 a 2 mM durante 30 minutos) para producir un efecto en los seres humanos. Sin embargo, estos investigadores comunicaron que el control vesical mejoraba dentro de los 2 días, y la mejoría duraba 3 a 6 meses. Las dosis más bajas (0,1 a 100 µM) no produjeron "beneficios duraderos prolongados". En un estudio ulterior, los autores administraron capsaicina intravesical a 14 pacientes con hiperactividad del detrusor e incontinencia urinaria intratable, 12 de los cuales tenían una enfermedad conocida de la médula espinal. Una instilación intravesical única de 1 o 2 mmol de capsaicina puso en evidencia una respuesta en 9 pacientes (todos tenían una enfermedad de la médula espinal) y 4 de ellos solo tenían una respuesta "parcial," y 5, respuestas completas y duraderas (3 semanas a 6 meses), definidas como la continencia completa con cateterismo intermitente limpio. En los 9 pacientes que respondieron al tratamiento, la capacidad vesical media aumentó desde 106 mL hasta 302 mL y la presión máxima del detrusor disminuyó desde 54 cm H_2O hasta 36 cm H_2O. El tratamiento no produjo ningún efecto adverso a largo plazo. Das y col. (1996) observaron resultados similares al tratar siete pacientes con vejigas neurogénicas con cuatro dosis crecientes de capsaicina intarvesical en un período de varias semanas (100 µmol, 500 µmol, 1 mmol y 2 mmol). Solo cinco de los siete pacientes pudieron completar el tratamiento, debido al malestar que indujo la instilación. De éstos, tres tuvieron una mejoría sintomática y urodinámica. Geirsson y col. (1995) trataron 10 .pacientes con lesión de la médula espinal traumática y vejiga neurogénica con 2 mmol de capsaicina intravesical. Se observó mejoría urodinámica (menor presión de evacuación y mayor capacidad vesical) en 9 de 10 pacientes a las 6 semanas. Se observó mejoría subjetiva en 4 de 10 pacientes a los 2 a 7 meses después del tratamiento, 2 de los cuales se volvieron continentes. Es interesante destacar que los 10 pacientes no tuvieron ninguna mejoría o empeoraron sus síntomas durante la primera a 2 primeras semanas después de la instilación. Las reacciones adversas fueron ardor grave con la instilación en los casos con lesiones medulares parciales, precipitación de disreflexia autonómica en otros varios pacientes, y hematuria macroscópica en 4 pacientes. Chandiramani y col. (1996) pudieron **reducir en forma significativa la toxicidad en el corto plazo (desencadenamiento de contracciones involuntarias del detrusor) y el malestar del tratamiento con capsaicina intravesical mediante el pretratamiento con una instilación de lignocaína tópica al 2%.** El pretratamiento con lignocaína no alteró la eficacia terapéutica de la capsaicina.

En un excelente artículo de revisión, DeRidder y Baert (2000) resumieron los ensayos hasta esa fecha según los detallaron DeSèze y col. (1999). Se identificaron 115 pacientes que se habían tratado con capsaicina intravesical para contracciones vesicales involuntarias. El 84% tuvo "cierta mejoría" en sus síntomas. La serie única más grande la habían comunicado DeRidder y col. (1997); de 49 pacientes con esclerosis múltiple, en el 27% los resultados se categorizaron como excelentes; y en el 55%, mejorados. DeRidder y Baert (2000) también citaron ensayos doble ciego que utilizaron placebo o el vehículo (etanol al 30% en solución salina) y que mostraron con claridad que es en efecto la capsaicina la que produce el resultado positivo.

La **resiniferatoxina** es el ingrediente activo principal en el fármaco euforbio, el látex desecado al aire de la planta similar a un cáctus *Euphorbia resinifera*, relacionada en términos químicos con los ésteres del forbol (Chancellor y de Groat, 1999; DeRidder y Baert, 2000). **Asimismo, la resiniferatoxoina es un vainilloide y de hecho un análogo ultrapotente de la capsaicina, 1.000 veces más potente pero con un efecto excitatorio inicial mínimo.** Ambos fármacos inducen corrientes iónicas hacia adentro con distintas propiedades cinéticas, pero las corrientes inducidas por la capsaicina son de inicio rápido y duración breve, mientras que las corrientes inducidas por la resiniferatoxina se desarrollan con lentitud y son sostenidas (véase DeRidder y Baert [2000] para otras diferencias químicas y cinéticas entre los dos fármacos). Las distintas propiedades explican por qué la resiniferatoxina produce más desensibilización mientras la capsaicina genera excitación. **La resiniferatoxina puede**

inducir desensibilización en concentraciones tan bajas que no se producen efectos nocivos (Chancellor y de Groat, 1999). DeRidder y Baert (2000) comunicaron un resumen de los ensayos con resiniferatoxina. En ellos se utilizaron concentraciones que variaron en algún punto desde 0,01 µmol/L hasta 1 µmol/L, disueltas en etanol al 10% o solución salina. El estudio abierto más grande incluyó 27 pacientes con esclerosis múltiple y contracciones vesicales involuntarias. Se utilizó una concentración de 0,5 a 1 µmol/L de etanol al 10%.

Veintiuno de 27 pacientes respondieron en forma positiva, con una capacidad vesical media que aumentó después de 1 mes desde 208 mL hasta 467 mL, y la pérdida media de orina durante 24 horas disminuyó desde 163 mL hasta 23 mL. Se realizan otros estudios aleatorizados controlados con placebo.

La capsaicina y la resiniferatoxina no están aprobadas en los Estados Unidos para uso clínico. Sin embargo, es obvio que el uso intravesical de estos agentes puede contribuir en grado significativo con el tratamiento de la hiperactividad vesical en los pacientes con disfunción neurogénica y de otros tipos de las vías urinarias inferiores. En teoría, las actividades afectadas por estos agentes deben incluir solo las controladas por las fibras C aferentes amielínicas pequeñas. En teoría, un reflejo miccional estimulado por medio de fibras aferentes A-delta mielínicas no debe afectarse por los agentes similares a la capsaicina. Distintas técnicas de administración de capsaicina y resiniferatoxina intravesical difieren ligeramente entre los usuarios experimentados, y se describen en detalle en los artículos de Chancellor y de Groat (1999), Fowler (2000) y DeRidder y Baert (2000).

Otro tema que merece mencionón bajo el título global del bloqueo sensitivo es el posible papel del **bloqueo de los receptores de taquicininas**. Hay una bibliografía voluminosa en relación con la hipótesis de que las taquicininas (una familia de neuropépticos distribuida con amplitud en todo el SNC y el sistema nervioso periférico de los mamíferos) participan en la actividad nerviosa aferente involucrada en el reflejo miccional (Maggi, 1997). La terminología que rodea a las taquicininas y a las bradicininas es algo confusa. Las tres taquicininas de los mamíferos son sustancia P, neurocinina A y neurocinina B. Los receptores de las tacininas se denominan NK_1 (afinidad preferencial por la sustancia P), NK_2 (afinidad preferencial por la neurocinina A) y NK_3 (afinidad preferencial por la neurocinina B). **La inhibición de la actividad de las taquicininas en el nivel central o periférico por el bloqueo de los receptores NK1, NK2 o ambos es una posibilidad interesante pero hasta el presente hipotética para el tratamiento de la hiperactividad vesical** (Lecci y col., 1998; Quartara y Maggi, 1998; Gu y col., 2000). Si esta actividad en el nivel de la vejiga parece mediada a través de aferentes sensibles a la capsaicina, solo la actividad vesical estimulada por los aferentes de las fibras C constituiría un blanco para los antagonistas de las neurocininas que actúan de manera periférica.

Otros agentes farmacológicos

Cada año aparecen muchos artículos que proponen, ya sea de forma directa o indirecta, el uso de un tipo particular de agente farmacológico o un compuesto específico para disminuir la contractilidad vesical o inhibir la transmisión sensitiva aferente. En general, esta especulación aparece en la sección de conclusiones de uno de estos artículos o en la sección de introducción de una propuesta de beca. El camino entre esta sugerencia y la aparición de un fármaco exitoso y aprobado es largo, arduo y cargado de fracasos. En el cuadro 26-7 se observa una lista parcial de esas sugerencias para la eficacia terapéutica futura. Es de esperar que esas ideas o variaciones prueben ser éxitos farmacológicos novedosos en el futuro.

Cuadro 26-7. *Otras posibilidades farmacológicas para inhibir la contractilidad vesical o la aferencia sensitiva*

Blanco y acción	*Sitio de acción*	*Referencias*
Agonistas dopaminérgicos	Central	Andersson, 2000 Missale y col., 1998
Antagonistas del glutamato	Central	Nishizawa y col., 1999
Antagonistas de los receptores nicotínicos	Ganglios	DeBiasi y col., 2000
LU 25-109	Periférico Antagonista M2/M3 Agonista M1	Waldeck y col., 1997
Antagonistas purinérgicos	Periférico (receptor P2x)	McMurray y col., 1998 Abbrachio & Burnstock, 1998
Agonistas purinérgicos	Periférico (receptor P2y)	Andersson, 1999b, 1999c McMurray y col, 1998
Inhibición de la fosfodiesterasa	Periférico	Truss y col., 1996 Andersson, 1999b, 1999c
Donantes de óxido nítrico	Periférico	Andersson, 1999b, 1999c
Factor relajante no nitrérgico desconocido	Periférico	Andersson, 1999b, 1999c
Antagonistas de la endotelina	Periférico	Okamoto-Koizumi y col., 1999 Sullivan y col., 2000
Antagonistas purinérgicos	Periférico (sensitivo)	Namaswayam y col., 1999 Cockayne y col., 2000
Inhibición de la óxido nítrico sintasa	Periférico (sensitivo)	Hobbs y col., 1999

Otros mecanismos de entrega de fármacos

La administración de los fármacos a menudo frustra lo que por otra parte parecería ser el tratamiento en teoría bueno para los trastornos vesicales. La administración intravesical es una forma de superarlo. El tratamiento intravesical optimiza la entrega de fármacos en la vecindad del presunto proceso patológico primario mientras reduce en teoría la disponibilidad sistémica. Los urólogos están más familiarizados con la entrega intravesical de fármacos para el tratamiento de trastornos malignos y premalignos de la vejiga. También se pueden utilizar agentes para reducir la contractilidad vesical, pero este uso contemporáneo requiere el cateterismo intermitente limpio para la instilación. Esto se mencionó antes en las secciones sobre oxibutinina y otros agentes. Se estudian dispositivos ideados para la entrega de un nivel predecible continuo de la solución del fármaco hasta durante varias semanas (infusor UROS, Situs Corporation, Solana Beach, Calif). Se está realizando un ensayo que utiliza este dispositivo que contiene una solución de oxibutinina para el tratamiento de la vejiga hiperactiva y la incontinencia de urgencia. La eficacia, los efectos colaterales sistémicos, la comodidad del paciente, la incrustación, la infección y la formación de cálculos son obviamente todas consideraciones para el uso de uno de estos dispositivos. Highley y col. (1999) analizaron las distintas consideraciones farmacocinéticas y clínicas de la administración intravesical.

Además de la administración sistémica e intravesical de la terapia farmacológica, merece atención otro nuevo modelo de entrega de fármacos. Schurch y col. (2000a, 2000b) **inyectaron en forma directa toxina botulínica A (Botox®) en el músculo detrusor de 21 pacientes con lesión de la médula espinal que estaban con cateterismo intermitente limpio y tenían hiperreflexia del detrusor e incontinencia refleja** resistente a los agentes anticolinérgicos. Se inyectó un total de 200 a 300 unidades de Botox en 20 a 30 sitios en el detrusor (10 unidades/mL/sitio), respetando el trígono. Se siguieron 19 pacientes hasta las 6, 11, 16 y 36 semanas después del tratamiento. A las 6 semanas, se restableció la continencia completa en 17 de 19 casos, en los que se suspendió el tratamiento anticolinérgico (6 pacientes) o se redujo mucho (13 casos). El estudio urodinámico mostró un aumento importante en el volumen en la primera contracción voluntaria (207 a 320 mL) y de la capacidad vesical máxima (286 a 458 mL) y una reducción importante de la presión máxima del detrusor (62 cm H_2O a 36 cm H_2O) durante la contracción vesical. No hubo efectos colaterales adversos. Estos autores lo propusieron como una opción segura y útil en los pacientes con lesión de la médula espinal que están con cateterismo intermitente limpio y tienen incontinencia resistente a la medicación anticolinérgica. La duración de la parálisis vesical parece ser como mínimo de 9 meses, cuando se requiere una nueva inyección.

Tratamiento farmacológico de la hiperactividad en las neovejigas aumentadas o intestinales

En relación con el tema de la hiperactividad en las neovejigas intestinales o aquellas que han sufrido ampliación intestinal, Andersson y col. (1992) revisaron este tema y su tratamiento farmacológico. Estos autores observaron algunos casos de resultados positivos con fármacos administrados por vía sistémica, pero se creyó que los agentes aplicados en el nivel local se mostraban más promisorios. Los agentes anticolinérgicos puros habían producido pocos resultados buenos, ya sea a nivel local o sistémico. La oxibutinina había mostrado algunos resultados buenos con el tratamiento local pero malos con el tratamiento sistémico. Los agonistas α-adrenérgicos y β-adrenérgicos exhibieron pocos efectos o ninguno. Otras posibilidades mencionadas fueron agonistas de los opiáceos (difenoxilato –un compontente del Lomotil®– y loperamida), antagonistas del calcio, abridores de los canales del potasio y donantes de óxido nítrico.

Sobredistensión vesical

La sobredistensión terapéutica comprende el estiramiento prolongado de la pared vesical mediante una presión hidrostática igual a la presión arterial sistólica. Smith (1981) resumió la experiencia en su centro y detalló la técnica utilizada, una modificación del procedimiento de cistodistensión original descrito por Helmstein. **Cuando se produce la mejoría en general es atribuible a cambios isquémicos en las terminaciones nerviosas o en los terminales en la pared vesical. Las complicaciones posibles son ruptura de la vejiga (5 al 10%), hematuria y retención**. Ramsden y col. (1976) comunicaron resultados buenos a excelentes en el tratamiento de la inestabilidad del detrusor, pero nuestra impresión es que este procedimiento tiene poco uso en los pacientes con ineficacia del almacenamiento secundaria a una hiperactividad neuropática del detrusor. Aun en los pacientes con inestabilidad del detrusor, Jorgensen y col. (1985) comunicaron una tasa de éxito de 1 en 15 pacientes. En 27 pacientes con enfermedad funcional benigna comunicados por Lloyd y col. (1992) (ninguno con hiperreflexia), solo 6 tuvieron una buena respuesta (0/6 con inestabilidad del detrusor). La sobredistensión también se analiza en el capítulo 16, Cistitis intersticial y trastornos relacionados, como tratamiento de la cistitis intersticial.

Electroestimulación/neuromodulación

La electroestimulación se utilizó para tratar los trastornos del llenado vesical/almacenamiento y de la evacuación/micción (véase cuadro 26-8). La estimulación puede aplicarse por vía periférica o central, de forma aguda, subaguda o crónica; y mediante electrodos no implantables o implantables según el propósito del tratamiento. El empleo de la electroestimulación para el tratamiento de los trastornos del llenado/almacenamiento también se analiza por completo en el capítulo 29, Incontinencia urinaria: manejo no quirúrgico. El empleo de la electroestimulación para facilitar la evacuación vesical se analiza más adelante en este capítulo y en el de disfunción miccional pediátrica (véase cap. 64, Disfunción miccional en los niños –neurogénica y no neurogénica). En esta sección se consideran los principios generales

Cuadro 26-8. *Aplicaciones potenciales de la electroestimulación en el tratamiento de una disfunción miccional*

Propósito	*Sitio/s de estimulación*	*Mecanismo*
Facilitar el llenado/almacenamiento		
Inhibir la contractilidad del detrusor Aumentar la capacidad vesical Disminuir la urgencia miccional/polaquiuria	V, A, SP, PT CP, SR, IV	Neuromodulación
Disminuir la nocicepción	V, A, SP, SR	Neuromodulación
Aumentar la resistencia del tracto de salida	V, A, SR	Estimulación directa (nervios o raíces eferentes)
Facilitar la evacuación		
Estimular la contracción del detrusor (paciente con lesión de la médula espinal)	SAR	Estimulación directa (nervios o raíces eferentes)
Restablecer el reflejo miccional (retención idiopática)	SR, IV	Neuromodulación

A, anal; CP, peroneo común; IV, intravesical; PT, tibial posterior; SAR. raíz/ces sacra/s anterior/es (ventral/es); SP, suprapúbico; SR, raíz/ces sacra/s; V, vaginal.

que subyacen al uso de la electroestimulación para el tratamiento de la disfunción miccional. Se analiza también un resumen de las técnicas y los resultados de ese tratamiento para los trastornos del llenado/almacenamiento. Las afirmaciones y las referencias de resúmenes anteriores pueden hallarse en Wein y Barrett (1988), Schmidt (1989), Madersbacher y Fischer (1993), y Fall y Madersbacher (1994).

Se pueden hallar más resúmenes y descripciones generales contemporáneos de los mecanismos involucrados, las aplicaciones y los resultados clínicos en los trabajos de Payne (1997), Wise (1997), Appell (1998), Bemelmans y col. (1999), Chancellor y Chartier-Kastler (2000), Hohenfellner y col. (2000) y Plevnik y col. (2000).

La electroestimulación puede utilizarse para la activación directa de una función deseada (p. ej., contracción del esfínter estriado, contracción vesical) cuando es el fin terapéutico o emplearse para modificar de manera indirecta las funciones sensitiva, motora o ambas de las vías urinarias inferiores, en cuyo caso se utiliza el término *neuromodulación*. Bemelmans y col. (1999) definieron este término como "**un proceso fisiológico [...] en el que la influencia de la actividad en una vía nerviosa modula la actividad preexistente en otra por medio de la interacción sináptica**". El modo de acción de la neuromodulación en algunas circunstancias parece más definible que en otras, pero el/los modo/s exacto/s de acción aún no está/n claro/s, y la "modulación de las vías reflejas para restablecer un equilibrio normal" es una declaración general, pero deliberadamente vaga, obtenida de varios autores.

Es probable que todos los involucrados estén de acuerdo en que el uso exitoso de la electroestimulación y la neuromodulación para inhibir la contractilidad vesical requiere: 1) un paciente colaborador; 2) la preservación de la morfología de las vías urinarias; 3) la preservación del "centro reflejo" de la médula espinal sacra; 4) un bajo grado de desnervación periférica de la musculatura del piso estriado y 5) la capacidad para vaciar en forma voluntaria de manera satisfactoria o mediante cateterismo intermitente limpio cuando se elimina el estímulo. Para este fin, la electroestimulación periférica (anal, perineal, vaginal) cuando es eficaz parece estar mediada en mayor medida por un reflejo inhibidor de los nervios pudendos a pelvianos. De Groat y Saum (1972) y Sundin y col. (1974) fueron de los primeros en describirla. Magnus Fall (Lindstrom y col., 1983; Fall, 1985; Fall y Madersbacher, 1994) fue una figura central al analizar **los posibles mecanismos involucrados en esta inhibición**. Además del **reflejo inhibidor de los nervios pudendos a pelvianos**, en los gatos la depresión de la contractilidad vesical también involucra **un reflejo del nervio pudendo al hipogástrico**, con una mayor inhibición mediada por la inhibición simpática de la transmisión de las células ganglionares parasimpáticas y tal vez por un efecto β-adrenérgico sobre el músculo liso vesical en sí. **También puede haber inhibición cortical,** cuyo mecanismo es dudoso. Esa estimulación también, al menos en los gatos, aumentará la resistencia del tracto de salida mediante un efecto sobre la musculatura lisa del cuello vesical y la uretra proximal.

Vodusek y col. (1986) mostraron que **esa inhibición era más eficaz cuando los aferentes se estimulaban en un nivel más central que periférico. Tanagho y Schmidt** (Tanagho y Schmidt, 1988; Schmidt, 1988, 1989), que merecen un crédito enorme por su trabajo persistente y progresivo en este campo, **pusieron énfasis en las raíces sacras como sitio de electroestimulación y fueron de los primeros en sugerir que su técnica podía utilizarse no solo para inhibir la contractilidad del detrusor sino también para facilitarla en los casos de retención urinaria idiopática, para tratar los síndromes de dolor pelviano y aumentar la actividad del esfínter estriado para el tratamiento de la incontinencia esfinteriana. El/los mecanismo/s de acción de la estimulación de las raíces sacras (neuromodulación) para el tratamiento de distintos tipos de disfunción miccional no se conoce/n con exactitud y cualquier explicación debe poder implicar por qué, bajo ciertas circunstancias, este tratamiento único es capaz de tratar la hiperactividad vesical, la retención urinaria idiopática y el dolor pelviano.**

Hohenfellner y col. (2000) describieron las fibras somatomotoras aferentes S2 a S4 excitadas durante la estimulación por las corrientes de baja estimulación utilizadas, que no se aproximan al umbral de otras fibras aferentes o eferentes. Postularon la hipótesis de que este tipo de estimulación podría imitar el estado funcional de un mecanismo de continencia con una contracción máxima que disminuye de forma refleja la actividad parasimpática en los eferentes sacros preganglionares, tal vez con una contribución de la actividad hipogástrica simpática. Estos autores describieron el modo "on" de un sis-

tema de neuromodulación sacro que por lo tanto inhibe la contractilidad del detrusor, y, en contraste, detallaron que el reflejo miccional se desencadena cuando se desconecta la estimulación, quizá por lo que describen como un rebote inmediato que produce una inhibición superpuesta de los nervios hipogástricos simpáticos y la estimulación de las neuronas motoras parasimpáticas. Shaker y col. (2000) comunicaron observaciones en un grupo de ratas hembras que desarrollaron hiperreflexia vesical 3 semanas después de la transección de la médula espinal, asociada con un aumento importante en el contenido de neuropéptidos del ganglio de la raíz dorsal de L6. Las transecciones de la médula espinal se produjeron en el nivel T10. Se practicó la electroestimulación de S1 y abolió la hiperreflexia, mientras atenuaba la elevación en el contenido de neuropéptidos en el ganglio de la raíz dorsal L6. Esto les sugirió que el bloqueo de la actividad de las fibras aferentes C era uno de los mecanismos de acción de la neuromodulación de las raíces sacras. Además, los autores creyeron que el curso temporal de la reducción en el contenido de neuropéptidos podría explicar los cambios a largo plazo que se producen con la neuromodulación crónica y el tiempo necesario para que la hiperreflexia vesical retorne a los niveles basales después de iniciada la estimulación.

Bemelmans y col. (1999) describieron que el mecanismo en la inhibición del dolor comprende el mecanismo de control de puerta en el nivel segmentario espinal, donde la actividad en las grandes fibras sensitivas somáticas inhibe la actividad en las fibras A-delta pequeñas o en las fibras C amielínicas por medio de interneuronas sacras y tal vez por vía supraespinal mediante el sistema reflejo espinobulboespinal. Estos autores postularon que el uso de la estimulación de las raíces sacras para el tratamiento de la retención urinaria idiopática es resultado de la eliminación de la espasticidad del esfínter uretral y del piso pelviano que al menos algunos consideran que es la causa de la retención en estos pacientes. Está claro que está lejos un acuerdo acerca de la explicación del modo en que la neuromodulación de las raíces sacras produce sus efectos beneficiosos. En este punto en el tiempo, parece razonable utilizar la **declaración de resumen proporcionada por Bemelmans y col.** (1999), **que adjudica los efectos beneficiosos de la neuromodulación para la incontinencia de esfuerzo a los cambios fisiológicos directos en la musculatura del piso pelviano mientras adjudica los efectos beneficiosos en otros trastornos a "una combinación de mecanismos que afectan la función refleja en muchos niveles del neuroeje".**

Para la inhibición de la contractilidad vesical por electroestimulación periférica, se utilizaron frecuencias en el intervalo de 5 a 10 Hz (bajas), mientras emplearon frecuencias en el intervalo de 20 a 50 Hz (altas) para aumentar la resistencia del tracto de salida. La electroestimulación funcional crónica o prolongada se entrega por debajo del umbral sensitivo; la musculatura del piso pelviano no se estimula hasta la contracción. Los resultados comunicados fueron muy variables y los métodos para informarlos incluso más. Kohn y col. (2001) revisaron algunas de las series y comunicaron una mejoría mayor que el 50% de los síntomas en algún punto desde el 30 hasta el 100% de los pacientes tratados. La denominada **electroestimulación funcional máxima** se entrega con la corriente ajustada, de modo que la contracción de los músculos del piso pelviano se sense durante la estimulación en el nivel más alto posible antes de que se aprecie la sensación de dolor. Las sesiones terapéuticas duran 15 a 30 minutos su frecuencia varía de dos veces por día a semanales, y su número total varía con amplitud. Kohn y col. (2001) colectaron series que informan tasas de curación/mejoría de hasta un 85%. Berghmans y col. (2000), por el contrario, llevaron a cabo un metaanálisis de la electroestimulación periférica para el tratamiento de la incontinencia de urgencia y arribaron a la conclusión de que la evidencia no es apremiante para sostener su recomendación.

La neuromodulación por medio de la estimulación de las raíces sacras implica en mayor medida tres etapas: 1) modulación sacra aguda, que significa localización percutánea de los nervios espinales sacros con un electrodo de aguja, **2) neuromodulación subcrónica**, que significa un período de prueba en general de 4 a 7 días con un electrodo de aguja colocado por vía percutánea fijado a un estimulador externo y **3) neuromodulación sacra crónica**, implantación permanente de un electrodo en el nervio espinal S3 e implantación de un estimulador por vía subcutánea, por lo general en el hipogastrio, que luego se activa y ajusta por vía telemétrica. **Hohenfellner y col.** (2000) **revisaron los resultados hasta el presente de su artículo y evaluaron la tecnología. Señalaron que cuando se evalúan los resultados comunicados, es críticamente importante buscar la tasa de respuesta para la modulación sacra crónica, luego los resultados en los sujetos en los que se ha llevó a cabo la implantación, reconociendo que la última representa una serie ya seleccionada. Estos autores señalaron que los pacientes que es muy probable que se beneficien son los que presentan hiperreflexia del detrusor o hipocontractilidad del detrusor, mientras que en los que tienen síndromes dolorosos es menos factible un resultado positivo.** En términos globales (para todas las indicaciones), citan tasas de respuesta para la neuromodulación sacra subcrónica de hasta un 20 a un 48%. Con respecto a la equiparación de los pacientes que respondieron a la neuromodulación subcrónica y crónica, comunicaron los casos de algunos centros con una equiparación casi perfecta y otros con tasas de fracaso terapéutico del 20 al 51% de los pacientes que habían respondido bien a la estimulación subcrónica. Se comunicaron tasas de complicaciones del 22 al 43% para la neuromodulación sacra crónica, con tasas de reoperación del 6 al 50%. Por último, los autores sugirieron que la estimulación S3 bilateral podría ser una forma de aumentar la eficacia de esta técnica.

Bosch y Groen (2000) comunicaron los casos de un grupo de 85 pacientes con incontinencia de urgencia e hiperactividad vesical. Cuarenta y cinco (53%) respondieron a la neuromodulación sacra subcrónica y se sometieron a un implante permanente. Dieciocho (40%) de éstos lograron una mejoría mayor del 90% con la neuromodulación sacra crónica, y 9 (20%) lograron una mejoría del 50 al 90%; los parámetros de resultado se definieron por

el uso de apósitos, los episodios de incontinencia o ambos. El seguimiento promedio fue de 47,1 meses. La evidencia urodinámica de hiperactividad vesical desapareció en 19 de 44 pacientes (43%). Aunque se necesitaron 19 reintervenciones en 17 casos, no hubo infección de los componentes de hardware implantados y no fue necesario retirar la implantación. Siegel y col. (2000) comunicaron los resultados a largo plazo de un estudio multicéntrico de neuromodulación sacra crónica en tres grupos de pacientes: los que presentaban incontinencia urinaria de urgencia, urgencia miccional/polaquiuria y retención urinaria. En términos globales, el 45% (260) de 581 pacientes tuvo una estimulación subcrónica exitosa. Entre éstos, 219 finalmente recibieron un implante, pero la comunicación estaba limitada a los resultados en 112 casos cuyo seguimiento varió de 1,5 a 3 años. Globalmente, 23 pacientes (10,5%) requirieron extracción del dispositivo. De 41 pacientes con incontinencia de urgencia que habían completado el seguimiento a los 3 años, el 46% comunicó que estaban secos por completo y el 59% comunicó una reducción del 50% o mayor en las pérdidas por día. De 29 pacientes con urgencia miccional y polaquiuria se siguieron durante 2 años después de la implantación, el 32% retornó a un rango de 4 a 7 micciones por día y el 56% mostró una reducción global del 50% o mayor en las micciones promedio por día.

Schmidt y col. (1999) comunicaron los casos de un grupo con estimulación crónica de 34 pacientes con incontinencia de urgencia urinaria refractaria. De su grupo original de 155 pacientes, 98 había sufrido una estimulación subcrónica exitosa pero solo 76 fueron aleatorizados a una estimulación crónica o a un grupo de "retardo", en el que se contó con diarios de 6 meses para el análisis. De los 34 pacientes en el grupo con estimulación crónica, el 47% estaba seco por completo y otro 29% mostró una reducción mayor del 50% en los episodios de incontinencia. Las pruebas urodinámicas confirmaron que la modulación sacra crónica no afectó en forma adversa la función de micción/evacuación. Se presentó dolor en el sitio del generador de pulsos implantables en el 15,9% de los pacientes, dolor en el sitio del implante en el 19,1% y migración del electrodo en el 7%. Se necesitaron revisiones quirúrgicas en el 32,5% de los pacientes. Los pacientes con trastornos neurológicos, incontinencia urinaria de esfuerzo y dolor pelviano primario se excluyeron del estudio.

Se utilizaron **otros métodos de electroestimulación** que parecen ocupar un lugar a mitad de camino entre la estimulación anal/vaginal/perineal y la de las raíces sacras. McGuire y col. (1983) comunicaron los casos de 16 pacientes con contracciones vesicales involuntarias de etiología variada tratados con **estimulación con electrodos en parche del nervio peroneo común o tibial posterior**. Doce pacientes al inicio estaban secos, 3 mejoraron y 1 "posiblemente mejoró". Sin embargo, Vereecker y col. (1984) no pudieron suprimir la hiperactividad mediante este método en los pacientes con lesión o enfermedad de la médula espinal suprasacra. Okada y col. (1998) comunicaron una experiencia positiva con **estimulación transcutánea del músculo del muslo** en 19 pacientes con hiperactividad del detrusor; la capacidad cistométrica máxima aumentó en un 57% en 11 de 19 pacientes.

La **estimulación magnética no invasiva** de las raíces sacras también inhibió las contracciones vesicales y produjo efectos que persistirán durante períodos cortos más allá del de estimulación (véanse las referencias en Bemelmans y col., 1999). En la actualidad no se puede aplicar este tipo de estimulación durante períodos prolongados y no es apropiado para el tratamiento prolongado, aunque puede ser útil para la evaluación preliminar de los candidatos a la neuroestimulación crónica de las raíces sacras. Las estimulación magnética extracorporal provista por la "silla" (NEOCONTROL Pelvic Floor Therapy System®, Neotonus, Marietta, Ga) se está estudiando para su uso en la vejiga hiperactiva, la incontinencia de esfuerzo y el dolor pelviano. Todavía no se explicó el mecanismo exacto de acción, si fuera efectivo; o sea, ¿estimulación magnética, de las raíces nerviosas o los nervios periféricos o el nervio intramural?

La estimulación vesical eléctrica transuretral se perseguió no solo para iniciar la conciencia sensitiva del llenado vesical y estimular la contractilidad del detrusor (véase la sección ulterior) **sino también para aumentar la capacidad vesical con baja presión, al menos en los pacientes pediátricos con mielomeningocele** (Kaplan y col., 1989; Decter y col., 1994). Los hechos fundamentales en estas dos referencias citadas se basan sobre una discusión interesante/contradictoria en una revista reciente relativa al beneficio práctico de la estimulación vesical eléctrica transuretral (Kaplan, 2000; Decter, 2000). Ésta aún es un área controversial.

Ambos autores parecen implicar lo mismo en relación con los resultados, pero adjudican un significado muy diferente a las implicaciones prácticas de los resultados. Kaplan (2000) señaló que cuando se inició el procedimiento, el objetivo era proporcionar a los niños con disfunción vesical neurogénica, sobre todo secundaria a espina bífida, una sensación suficiente como para detectar un llenado o una vejiga llena y hacer que evacuaran en forma sinérgica o que se cateterizaran de manera oportuna. A medida que se evaluaron los resultados del tratamiento con el correr de los años, el beneficio real de este programa, para Kaplan al menos, era la posibilidad de aumentar la capacidad vesical mientras se mantenía o disminuía la presión terminal de llenado vesical (en esencia, mejorar la distensibilidad). Decter (2000) proporcionó lo que parece ser una suma razonable de la comunicación multiinstitucional más grande de este tratamiento que abarca 568 pacientes que se sometieron a estimulación vesical eléctrica transuretral en 11 instituciones, solo 335 de los cuales tuvieron una urodinamia adecuada antes y después del tratamiento para la evaluación. La capacidad vesical aumentó en un 20% o más en el 56% de estos 335 pacientes, mientras que la presión a la capacidad vesical disminuyó en un 25% o más en el 16% de aquellos en los que la capacidad vesical se incrementó. Decter (2000) calculó que solo 30 de 335 pacientes tuvieron un aumento del 20% o mayor en la capacidad vesical, y una disminución del 25% en la distensibilidad. Este autor comunicó su experiencia en 25 pacientes en un período de 4 años que muestra que la capacidad vesical aumentó más del 20% (valores referidos a una comparación con la capacidad vesical ajustada por edad) y las

presiones vesicales de final de llenado mostraron reducciones importantes para la clínica en el 29% de los casos. Si se pone esto en perspectiva, el autor "considera que los beneficios prácticos que obtienen nuestros pacientes parecen limitados [...] las mejorías urodinámicas que logramos después de la estimulación no alteraron materialmente la rutina evacuatoria diaria (o sea, el cateterismo intermitente limpio) de estos niños". Pugach y col. (2000) también comunicaron los resultados de la estimulación vesical eléctrica transuretral en un grupo de pacientes pediátricos; solo 7 de 44 (16%) tuvieron presiones de almacenamiento seguras con continencia después del tratamiento.

Acupuntura y electroacupuntura

La acupuntura describe de forma compleja algunos procedimientos que involucran la estimulación de localizaciones anatómicas sobre la piel por medio de distintas técnicas. Por lo tanto, es una **forma de estimulación sensitiva somática**, cuyas técnicas más comunes involucran la estimulación de ciertos "puntos de acupuntura" por medio de la penetración de la piel mediante agujas metálicas sólidas delgadas que se manipulan a mano o se estimulan eléctricamente. **Las técnicas de la acupuntura clásica parecen fusionarse con otras formas de electroestimulación periférica para inhibir la contractilidad vesical**, como la estimulación del nervio tibial posterior descrita por McGuire y col. (1983). Philp y col. (1988) comunicaron un estudio de pacientes que se sometieron a tratamientos de acupuntura semanales durante 10 a 12 semanas. De tres pacientes con urgencia miccional sensitiva, ninguno notó mejoría. Dieciséis tenían inestabilidad idiopática de la vejiga. Tres de estos pacientes presentaban enuresis, 1 de los cuales estaba curado y 2 no sufrieron modificaciones. Trece pacientes tenían inestabilidad y síntomas diurnos, y 10 mostraban lo que se consideró una mejoría sintomática importante, aunque los cambios en la función vesical cistométrica fueron inconstantes.

Bergström y col. (2000) comunicaron los resultados de la acupuntura clásica realizada dos veces a la semana en un grupo de 15 mujeres ancianas que presentaban incontinencia de urgencia o mixta. En este estudio no controlado a rótulo abierto, las evaluaciones subjetivas de mejoría y las mediciones objetivas en forma de gramos de pérdida durante 48 horas fueron positivas no solo al final del estudio sino también 1 y 3 meses más tarde. Este artículo contiene una revisión de otros ensayos en la literatura médica que tratan del uso de la acupuntura en situaciones clínicas similares, y un análisis de los puntos de acupuntura involucrados. **Como posibles mecanismos de acción para la acupuntura**, los autores postulan la hipótesis de cualquiera de los siguientes o de una combinación de: **1) los efectos endorfinérgicos en el nivel de la médula espinal sacra o por encima de ella, 2) los reflejos somatovesicales inhibidores y 3) el aumento en la circulación periférica.**

Chang y col. (1998) comunicaron observaciones interesantes sobre la expresión de c-*fos* en la médula espinal inducida por la estimulación nociva del ácido acético de la vejiga de la rata y el hecho de que esta expresión se disminuyó por la electroacupuntura en un acupunto groseramente análogo a la estimulación de un área 5 cm por encima del maléolo medial en los seres humanos. **Estas observaciones argumentan con firmeza que la electroacupuntura es simplemente otra forma de neuromodulación, aunque la base molecular del efecto que se desconoce.**

El Stoller Afferent Nerve Stimulator (SANS®) (Urosurge, Coralville, Iowa) es un dispositivo que estimula al nervio tibial posterior en este punto de acupuntura con una aguja calibre 34 insertada hasta una profundidad de alrededor de 4 cm. Se llevaron a cabo sesiones semanales de 30 minutos por 10 a 12 sesiones. De 15 pacientes con vejiga hiperactiva tratados mediante SANS, Klingler y col. (2000) clasificaron a 10 como respondedores, y en éstos se registró una reducción significativa en la frecuencia diurna (16,1 a 8,3), la nocturia (4,4 a 1,4) y los episodios de incontinencia de urgencia diurna (4,1 a 2,4). Se registraron resultados positivos también en los que presentaban dolor pelviano. En el presente este dispositivo se somete a ensayos clínicos nuevos. En este primer estudio comunicado, no hubo ningún grupo simulado. La duración del seguimiento en este estudio fue de 4 a 15 meses. Es difícil reconciliar los resultados de esta estimulación intermitente más periférica con el requisito de una estimulación continua en una localización más central (neuromodulación de las raíces sacras).

Interrupción de la inervación

Se describieron muchas técnicas diferentes para la desnervación de la vejiga en los últimos 50 años. Éstas se aplicaron en los niveles central y periférico. Solo algunos de estos procedimientos resistieron el paso del tiempo. La terapia conservadora para la hiperactividad vesical se ha vuelto mucho más eficaz y, cuando falla, los procedimientos de desnervación compiten con la neuromodulación y la cistoplasia de ampliación. En general, la desnervación periférica es más selectiva pero menos eficaz que la central. Un problema significativo con la desnervación es que la neuroplasticidad a menudo produce el restablecimiento de la función neurológica, pero a veces con un resultado incluso menos deseable que el que estaba presente en principio (Madersbacher, 2000).

Muy central (bloqueo subaracnoideo)

Históricamente, este tipo de interrupción no se utilizó solo para indicaciones neurológicas sino, más bien, para convertir un estado de espasticidad somática grave en flaccidez y abolir la hiperreflexia autonómica (véase Wein y Barrett, 1988, para referencias). **Como subproducto, la hiperreflexia vesical se convertió en condiciones agudas en arreflexia.** La vejiga fláccida resultante por lo general requería un tratamiento adicional para evacuarse o un cateterismo intermitente limpio. La desventaja obvia de este tipo de procedimiento es la **falta de sensibilidad**, con una pérdida sensitiva o motora no intencionada distinta de la relacionada con la vejiga. La impotencia era muy frecuente en los

hombres, y en los pacientes con cierta función motora o sensitiva residual, estas funciones a menudo estaban alteradas en forma significativa o perdidas. Además, el resultado conceptualmente simple de una vejiga arrefléxica, aunque puede producirse en condiciones agudas, muy a menudo no se mantenía de forma prolongada después de la descentralización neurológica. A menudo se desarrollaba en estos pacientes una menor distensibilidad, lo que ocasionaba problemas importantes de almacenamiento.

Menos central (rizotomía sacra, rizotomía sacra selectiva)

En la mayoría de los casos **la rizotomía sacra anterior y posterior bilateral o la conusectomía convierte una vejiga hiperrefléxica en una arrefléxica**. Esto de forma aislada puede ser un tratamiento inapropiado, porque afecta también el recto, los esfínteres anal y uretral, la función sexual y las extremidades inferiores. **La sección selectiva de los nervios motores se introdujo en principio como tratamiento para aumentar la capacidad vesical al abolir solo la inervación motora responsable de las contracciones involuntarias**, en un intento por dejar intacto los esfínteres y la función sexual. El empleo inicial de este procedimiento siguió a la observación de que la tercera raíz sacra anterior (ventral) proporcionaba la inervación motora dominante de la vejiga humana. **Para aumentar la respuesta clínica y minimizar los efectos colaterales, la rizotomía sacra diferencial siempre debe ser precedida por la estimulación y el bloqueo de las raíces sacras individuales con control cistométrico y esfinterométrico.**

Aunque se produjeron refinamientos técnicos, como la rizotomía sacra selectiva percutánea por radiofrecuencia y la crioneurólisis, **aún queda mucho por discutir acerca del lugar que ocupan estos procedimientos de rizotomía anterior dentro de un plan de tratamiento para la hiperactividad del detrusor**. Torrens (1985) resumió los resultados exitosos en grupos recolectados de pacientes que variaron desde el 48% para la inestabilidad idiopática hasta el 81% para los pacientes clasificados con una "vejiga parapléjica". Sin embargo, como señaló astutamente este autor, lo que se indica por éxito varía entre una serie y otra, y entre un paciente y otro. Cuando se utilizan estos procedimientos, por cierto deben ser precedidos, por la evaluación urodinámica y urológica de los efectos de los bloqueos nerviosos selectivos antes de la ejecución, sobre todo en los pacientes sin enfermedad neurológica o lesión fija. Aun entonces **pueden producirse efectos no pretendidos sobre las funciones sensitivas o motoras de la pelvis y la extremidad inferior, con secuelas médicas y legales desastrosas.** En mi opinión, la obtención del consentimiento informado antes de cada procedimiento debe ser la responsabilidad de un neurocirujano experimentado.

Tanto Tanagho y Schmidt (1988; Tanagho y col., 1989) **como Brindley** (1990) **popularizaron el concepto de la desaferentación sensitiva mediante rizotomía dorsal o posterior para aumentar la capacidad vesical como parte de su plan global para rehabilitar en forma simultánea los problemas de almacenamiento y evacuación en los pacientes con una lesión de la médula espinal o enfermedad importante. Éstos son pacientes en los que ellos también utilizaron la electroestimulación para aliviar los déficit evacuatorios** (véase la sección apropiada bajo "Aumento de la presión intravesical/contractilidad vesical"). **McGuire y Savastano (1984) también mencionaron la ganglionectomía de las raíces dorsales en estos pacientes para aumentar la capacidad vesical**.

Gasparini y col. (1992) comunicaron la perdurabilidad de la respuesta de desaferentación a la rizotomía sacra dorsal selectiva hasta los 64 meses después de la sección. La técnica comprende seleccionar raíces nerviosas cuya estimulación intraoperatoria provoca una respuesta suficiente del detrusor. Entonces los componentes dorsal y ventral de estas raíces se separaron y se seccionó la/s raíz/ces dorsal/es. Se observó un aumento de la capacidad vesical desde 148 mL hasta 377 mL en 16 de 17 pacientes estudiados (24 en la serie original) con un incremento en el volumen hasta la primera contracción de 99 mL hasta 270 mL. Un total de 14 pacientes se curó de la incontinencia, 2 mejoraron y en 1 el tratamiento fracasó. De 7 hombres potentes, 2 experimentaron una disminución de la frecuencia eréctil pero aún podían lograr la penetración. Las funciones intestinal y esfinteriana no se afectaron. Koledwijn y col. (1994) comunicaron los efectos de las rizotomías bilaterales intradurales de las raíces posteriores desde S2 hasta S5 con la implantación de un estimulador de las raíces anteriores en un grupo de pacientes con lesión de la médula espinal suprasacra. Todos mostraron una arreflexia persistente del detrusor en adelante, aunque 2 requirieron rizotomía secundaria ulterior en el nivel del cono. La mayoría mostró una menor distensibilidad vesical hasta 5 días después de la operación, seguida por un aumento rápido ulterior.

Brindley (1994a, 1999b) **resumió las ventajas de la rizotomía sacra posterior bilateral en el tratamiento de la disfunción miccional después de la lesión de la médula espinal como: 1) abolición de la incontinencia refleja, 2) mejoría de la distensibilidad y 3) abolición de la disinergia del esfínter estriado sin alterar el tono de reposo. Solo se consideran los procedimientos parciales o selectivos en los pacientes que retienen cierta sensación o que tienen erecciones reflejas excelentes**. Madersbacher (2000) comentó que la rizotomía sacra posterior para la desaferentación sacra de la vejiga se logra mejor mediante un abordaje intradural, que tiene la ventaja de que en esta localización se pueden separar con facilidad las fibras motoras y sensitivas, mientras que distal al ganglio espinal las fibras motoras y sensitivas están entremezcladas y ya no es posible una separación clara. Si no es factible un procedimiento intradural, este autor considera que es preferible una desaferentación en el nivel del cono medular a un abordaje sacro extradural. Madersbacher mencionó que trató 65 pacientes tetrapléjicos o parapléjicos con incontinencia urinaria refleja poslesión de la médula espinal, resistentes a todos los otros medios de tratamiento conservador. Se abolió la incontinencia en el 90% de estos casos.

Desnervación periférica y vejiga perivesical

Algunos procedimientos caen en la categoría de los intentos por lograr una "desnervación" parasimpática periférica. Como se aprecia a partir de las consideraciones neuroanatómicas, **estos intentos, en el mejor de los casos, logran una descentralización sobre todo neurológica y, a lo sumo, una desnervación periférica parcial.** Sin embargo, es interesante considerar en esta coyuntura que muchos autores comunicaron tasas elevadas de éxito para distintos procedimientos, tan altas que uno se pregunta por qué no se utilizan más a menudo. Si se considera solo el problema de la hiperactividad vesical, parece haber algunas razones para esto. Primero, muchos médicos piensan que los métodos más conservadores (por oposición a la cirugía) a menudo son exitosos para manejar la hiperactividad vesical con menos efectos colaterales. En sus manos, las tasas de éxito de la desnervación vesical periférica en los pacientes que no respondieron a los intentos enérgicos pero no quirúrgicos de tratamiento son mucho menores. Segundo, en muchos artículos hay pocas descripciones de lo que significa en realidad un resultado positivo. Por último, hay muy poco seguimiento prolongado para cualquiera de estos procedimientos, y "evaluación posoperatoria" suele significar "dentro de algunos meses luego del procedimiento".

Mundy (1985) resumió muy bien el tratamiento quirúrgico de la hiperactividad vesical mediante "desnervación" periférica hasta ese punto en el tiempo. A veces es difícil al leer la literatura determinar exactamente qué variedad de hiperactividad fásica (hiperreflexia o inestabilidad) se considera (o si ambas están incluidas en los resultados del tratamiento). **En 1959 Ingelman-Sundberg describió la desnervación parcial transvaginal de la vejiga por primera vez.** Este procedimiento se utilizó en primer término para el tratamiento de la incontinencia de urgencia refractaria y en las manos de su creador, se lograron tasas de éxito de hasta un 80%. Mundy (1985) citó estas comunicaciones e informó los éxitos de otros en el 50 al 65% de los casos. Torrens (1985) citó el trabajo original pero simplemente afirmó que "la técnica no halló el favor de otros investigadores". Cespedes y col. (1996) describieron la modificación de McGuire del procedimiento de Ingelman-Sundberg, que ellos utilizaron en 25 mujeres con incontinencia de urgencia y síntomas de inestabilidad del detrusor que no habían respondido a la terapia conductual y farmacológica. Se utilizó anestesia local transvaginal como prueba para determinar qué pacientes se beneficiarían con el procedimiento, y los 25 los representaron con una prueba positiva; no se mencionó la cantidad de pacientes que fueron evaluados sin éxito. El 64% (16) de estos pacientes se curó de la incontinencia de urgencia en un seguimiento medio de 14,8 meses. De los 16 curados de la incontinencia de urgencia, 9 requirieron fármacos y 2 dos fármacos. Madersbacher (2000) comentó que un período de seguimiento de 15 meses es demasiado corto para determinar los efectos a largo plazo.

Cistólisis es un término utilizado para describir la disección perivesical extensa y la movilización con división del pedículo vesical superior y las ramas ascendentes del pedículo vesical inferior. Aunque algunos informes iniciales fueron muy promisorios respecto del alivio del dolor y la hiperactividad (véase Wein y Barrett, 1988, para referencias), es interesante destacar que en esencia no hay nada en la literatura médica sobre este procedimiento desde 1983, tal vez debido a que el optimismo breve fue reemplazado por un pesimismo prolongado no publicado.

La **transección vesical** implica una división circunferencial completa de todo el espesor de la pared vesical en un nivel inmediatamente por encima de los orificios ureterales, aunque Mundy (1985) creía que solo la parte posterior de la transección tenía importancia. A las comunicaciones alentadoras iniciales a comienzos de la década de 1970 siguieron revisiones más prolongadas de series más grandes, y todas comunicaron tasas de éxito por encima del 50%, al menos para la inestabilidad del detrusor, utilizando criterios variados. Mundy (1985) revisó su gran experiencia con la transección en pacientes con inestabilidad del detrusor y comunicó que de 104 pacientes con un seguimiento de 1 a 5 años, el 74% estaba curado, el 14% estaba mejorado y el 12% no había obtenido buenos resultados. Entre los 20 y los 32 meses, el 10% del grupo que al inicio se juzgó que tenía una respuesta satisfactoria sufrió una recaída, lo que proporcionó una tasa de éxito subjetiva en el largo plazo del 65%. Sin embargo, solo el 35% de los que manifestaron estar curados sintomáticamente se habían revertido a un comportamiento estable del detrusor en la urodinamia. Por lo tanto, Mundy comentó sabiamente que una curación sintomática no indica siempre una urodinámica, y un fracaso sintomático no implica siempre uno urodinámico.

Parsons y col. (1984) describieron la transección vesical endoscópica en pacientes con hiperactividad fásica del detrusor. Sus primeros resultados fueron alentadores, pero Lucas y Thomas (1987) no comunicaron en esencia ningún cambio en 14 de 18 pacientes con inestabilidad intratable del detrusor tratados mediante esta técnica. Dos lograron un alivio sintomático completo, y 2 más se volvieron continentes pero con el síntoma de urgencia miccional y nocturia.

Una de las yuxtaposiciones más interesantes en la bibliografía es la de dos artículos que comunicaron resultados ampliamente diferentes con el mismo principio de tratamiento. Crooks y col. (1995) informaron los resultados de la transección vesical a cielo abierto en 12 de 19 pacientes que estaban disponibles para el seguimiento. La indicación fue polaquiuria y nocturia que no respondían a medidas más conservadoras. Se juzgó que tres pacientes se habían curado, 7 estaban mejor y 2 no lo estaban. Es interesante destacar que 6 pacientes con enuresis preoperatoria se curaron al menos por este síntoma por el procedimiento. Hasan y col. (1995) comunicaron los resultados de la transección vesical endoscópica en 50 pacientes con síntomas de polaquiuria, urgencia miccional e incontinencia de urgencia; ninguno respondió al tratamiento anticolinérgico y 45 se habían sometido a la distensión hidrostática sin resultados duraderos. Cuando se utilizó un sistema de graduación para la puntuación de síntomas de irritación, no hubo ninguna diferencia significativa entre las evaluaciones preoperatorias y posoperatorias. La evaluación subjetiva puso en evidencia una mejoría sintomá-

tica global en el 12% de los pacientes. El análisis urodinámico objetivo no mostró ninguna mejoría significativa. El 74% de los pacientes que tuvo un seguimiento prolongado se había sometido a un tratamiento alternativo. Por supuesto, es posible que la transección endoscópica simplemente no sea suficiente para producir el efecto deseado. Todavía se discute si la transección vesical aún es un procedimiento viable para ciertos pacientes.

La infiltración transvesical del plexo pelviano con fenol intenta producir una neurólisis química cuyos resultados corren paralelos a los abordajes quirúrgicos señalados antes. Mundy (1985) y Torrens (1985) describieron que la técnica fue creada por Ewing y col., quienes informaron un tratamiento exitoso de 19 de 24 pacientes con esclerosis múltiple. Blacford y col. (1984) comunicaron una respuesta satisfactoria en el 82% de mujeres con hiperreflexia refractaria del detrusor y el 69% de las que presentaban inestabilidad del detrusor mayores de 55 años. Por alguna razón la tasa de respuestas fue mucho menos satisfactoria para la inestabilidad del detrusor en las menores de 55 años de edad (14%). Cameron-Strange y Millard (1988) comunicaron una tasa de éxito del 70% en 11 pacientes con hiperreflexia del detrusor secundaria a esclerosis múltiple. Aunque lograron una tasa de éxito del 58% en 29 pacientes con inestabilidad del detrusor, Wall y Stanton (1989) solo comunicaron una tasa de respuesta importante del 29% al tratamiento en un grupo mixto de 28 mujeres con incontinencia de urgencia, solo 2 de las cuales no tenían inestabilidad, hiperreflexia o baja distensibilidad. Los **riesgos de este procedimiento** son retención urinaria y fístula vaginal. Chapple y col. (1991) solo comunicaron buenos resultados en 2 de 18 pacientes con inestabilidad del detrusor seguidos durante 6 meses, y en 2 de 6 con hiperreflexia. Se produjeron dos fístulas, una vesicoureterovaginal y otra vesicovaginal. Al revisar sus resultados y los de otros, estos autores arribaron a la conclusión de que el fenol por debajo del trígono debe utilizarse en la hiperreflexia solo cuando no es posible otro tratamiento.

Para mostrar de qué modo el tiempo atempera algunos puntos de vista, al analizar el manejo de la urgencia miccional refractaria, **Stephenson y Mundi afirmaron en 1994, "los procedimientos popularizados a comienzos de la década de 1980 destinados a desnervar en forma parcial o total (o más correctamente descentralizar) la vejiga fueron abandonados [....] aunque algunas de estas técnicas tuvieron una tasa inicial elevada de éxito para controlar la continencia y abolir la inestabilidad [...] la tasa de recaídas dentro de los 18 meses se aproximó al 100%. El advenimiento de la enterocistoplastia con grapas revolucionó el tratamiento del grupo refractario".**

Cistoplastia de ampliación

El hecho de que a este tema se le hayan acordado discusiones separadas (véanse caps. 71, Reconstrucción de las vías urinarias en los niños; 73, Perspectivas de la ingeniería genética para la cirugía reconstructiva, y 106, Uso de segmentos intestinales y derivación urinaria) destaca su importancia en la reconstrucción de las vías urinarias inferiores y en el tratamiento de los problemas de llenado/almacenamiento refractarios de distintas causas. Basta con decir aquí que **se obtuvieron resultados positivos hasta en el 90% de los pacientes con disfunción neurogénica de las vías urinarias inferiores y también en los pacientes con vejigas de capacidad limitada secundaria a otros problemas**, como cistitis tuberculosa, para la que se utilizó inicialmente el procedimiento. **La falla ulterior de la evacuación es una posibilidad clara pero por lo general puede predecirse la mayor parte del tiempo mediante una evaluación urodinámica preoperatoria cuidadosa. Es esencial la capacidad para realizar el cateterismo intermitente limpio o el medio para hacer que otro lo practique.** Para el momento en que se alcanzó este punto en el "menú" de tratamiento para los problemas de llenado/almacenamiento, la retención urinaria a baja presión en general no es un resultado poco razonable y por lo tanto el problema principal es el del consentimiento informado del paciente y la familia. Las cuestiones específicas relativas a la cistoplastia de ampliación se consideran en forma explícita en otros capítulos, e implican el tipo de procedimiento a llevar a cabo (enterocistoplastia, autoampliación, ureterocistoplastia), la cantidad (si es que hay alguna) de vejiga a extirpar en los diferentes estados patológicos, el efecto de la pérdida del segmento intestinal sobre la fisiología del paciente individual, y la cuestión de si se debe realizar un procedimiento simultáneo sobre el tracto de salida vesical, en general para aumentar su resistencia. Las consideraciones novedosas desde la edición anterior son la posibilidad de crear segmentos vesicales funcionales nuevos mediante ingeniería tisular, utilizando el trasplante celular selectivo, la expansión en cultivo, la fijación a una matriz de soporte y la reimplantación después de la expansión (Atala, 2000).

Incremento de la resistencia del tracto de salida

Terapia conductual

Aunque la terapia conductual no recibió la atención favorable que merece en la literatura urológica como modalidad exitosa de tratamiento en la incontinencia urinaria de estrés "anatómica" o "genuina", fue cada vez más obvio que la literatura médica reciente es muy constante en describir al menos una tasa de mejoría significativa en el 50 al 65% de los pacientes así tratados (U.S Departement of Health and Human Services, 1992). **Para la incontinencia de esfuerzo por hipermovilidad en la mujer y para la incontinencia de esfuerzo en el hombre, por cierto vale la pena intentarlo como forma inicial o auxiliar de tratamiento.** En los pacientes con incontinencia esfinteriana secundaria a deficiencia del esfínter intrínseco, es conceptualmente dudoso que se produjera una mejoría importante en la mayor parte de ellos; sin embargo, también es seguro que ninguno es nocivo, y estos ejercicios de hecho pueden permitir al individuo ejercer un mayor control también sobre el reflejo del detrusor. Se debe tener en mente que la incontinencia, si se asume que no se relaciona con los trastornos de las vías urinarias inferiores que predisponen al daño de las vías

superiores, es el tipo de alteración en el que algunos (yo inclusive) creen con gran firmeza que el tratamiento debe comenzar en el nivel más simple posible y que el paciente, la familia o ambos, por último y en condiciones ideales, debe/n ser el/los que decida/n cuándo la mejoría es satisfactoria (no siempre curativa) y cuándo "suficiente es suficiente". No se estableció de manera definitiva si la biorretroalimentación de "campana y silbato" se agrega a la instrucción personal cuidadosa y periódica, así como a la supervisión. Berghmans y col. (1998) revisaron en forma sistemática ensayos clínicos aleatorizados sobre este tema y arribaron a la conclusión de que no había ninguna evidencia de que los ejercicios del piso pelviano con biorretroalimentación fueran más eficaces que la fisioterapia aislada, pero que mostraban pruebas de que los ejercicios son eficaces para reducir los síntomas de incontinencia de esfuerzo. Este tema se analiza en forma más extensa en el capítulo 29, Incontinencia urinaria: manejo no quirúrgico.

Electroestimulación

La electroestimulación periférica y central se utilizó para tratar la ineficacia de almacenamiento al aumentar la resistencia del tracto de salida y disminuir la contractilidad vesical (véase la sección anterior). **El mecanismo comprende la estimulación directa de la musculatura del piso pelviano a través de ramas del nervio pudendo, y el cierre uretral adicional puede ser provisto por un reflejo pudendo a hipogástrico que estimula el músculo liso del cuello vesical y la uretra proximal mediante un efecto α-adrenérgico. Las frecuencias de estimulación de 20 a 50 Hz parecen las más efectivas. Tanagho y Schmidt (1988) sugirieron que esta estimulación crónica de los nervios conduce a una transformación de las fibras del músculo estriado de contracción rápida en contracción lenta, con un aumento en la tensión sostenida y la resistencia a la fatiga.**

En una revisión de la bibliografía disponible hasta 1986 (Wein y Barrett, 1988) se citaron las tasas de curaciones o mejoría comunicadas iniciales de hasta un 50 a un 80%. Eriksen y col. (1989) informaron los resultados de ese tratamiento en 55 mujeres con incontinencia de esfuerzo. Se aplicó por vía anal o vaginal electroestimulación crónica durante 5 a 6 meses. Después de la terapeútica, el 68% de los pacientes logró una mejoría suficiente como para que se cancelara una operación programada. En el seguimiento a los 2 años, la tasa de éxito se había reducido hasta el 56%. En 45 pacientes con alto cumplimiento que habían utilizado el dispositivo en forma regular como mínimo durante 3 meses, la tasa de satisfacción en el seguimiento a los 2 años fue del 72%. Bent y col. (1993) comunicaron un ensayo con 14 pacientes con incontinencia de esfuerzo genuina tratados con electroestimulación por medio de una sonda intravaginal dos veces al día durante 6 semanas. La tasa de éxito subjetiva, basada en un cuestionario, fue del 71%. La prueba de los apósitos mejoró en 8 pacientes, los episodios de incontinencia disminuyeron en 6, y la cantidad de apósitos por día se redujo en 2. No hubo cambios estadísticamente significativos en los parámetros urodinámicos, hallazgo que no fue singular de esta serie. El régimen de neuromodulación de Schmidt y Tanagho (véase "Electroestimulación") condujo a una mejoría sintomática "muy importante" en 23 hombres con incontinencia posprostatectomía (Schmidt, 1989).

Hay un grado considerable de desacuerdo en la literatura médica más reciente en relación con los efectos de la electroestimulación del piso pelviano sobre la incontinencia urinaria de esfuerzo. Hay desacuerdo acerca de si es más eficaz que un método más simple alternativo de terapia (ejercicios del piso pelviano o conos vaginales). Por ejemplo, Sand y col. (1995) comunicaron una reducción del 30% en la cantidad de pérdidas por semana (14,2 a 10), mientras que los pacientes en un grupo simulado aumentaron la cantidad de pérdidas en un 34% (20,1 a 27). Por el contrario, Luber y Wolde-Tsadik (1997) comunicaron solo un cambio del 14% en los pacientes con estimulación activa contra un 11% en un grupo con tratamiento simulado, obviamente ninguna diferencia. Brubaker y col. (1997) informaron un ensayo doble ciego prospectivo contra otro ensayo aleatorizado simulado utilizando una serie de 8 semanas de electroestimulación transvaginal. Cientoveintiuna de 148 mujeres completaron el estudio, 60 solo con incontinencia de esfuerzo, 28 con incontinencia del detrusor aislada y 33 con incontinencia mixta. No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre las tasas de incontinencia de esfuerzo antes y después del tratamiento para el grupo con un dispositivo activo y otro simulado. Bø y col. (1999) compararon la electroestimulación del piso pelviano con fisioterapia y conos vaginales. Estos autores observaron una disminución del 30% en las pérdidas por día en las tratadas con electroestimulación, el 60% en las que recibieron fisioterapia y el 30% en las tratadas con conos. El cambio porcentual en los pesos de las pruebas de apósito fue incluso más importante, a favor tanto de la fisioterapia como de los conos vaginales. Berghmans y col. (1998) revisaron en forma sistemática ensayos clínicos aleatorizados que analizaron el tratamiento conservador de la incontinencia urinaria de esfuerzo. Estos autores arribaron a la conclusión de que había una evidencia firme de eficacia de la electroestimulación del piso pelviano contra la simulación, pero ninguna evidencia de que esto era mejor que otros tratamientos simples. Los regímenes de electroestimulación para la incontinencia esfinteriana por lo general se combinan de forma consciente o inconsciente con los ejercicios para el piso pelviano y una mayor conciencia de función de las vías urinarias inferiores. La combinación de cada uno de ellos para mejorarlos se debatió en vista de la falta de cambios urodinámicos. El uso de la electroestimulación para tratar la incontinencia urinaria se analiza mejor en el capítulo 29, Incontinencia urinaria: manejo no quirúrgico.

Agentes farmacológicos

Agonistas α-adrenérgicos, generales

El cuello vesical y la uretra proximal contienen una preponderancia de los sitios de α_1-receptores, que

cuando se estimulan producen la contracción del músculo liso (véase cap. 23, Fisiología y farmacología de la vejiga y la uretra; Andersson, 1993, 1999c). El perfil de presión uretral por la infusión estática se altera por esta estimulación, que produce un aumento en la presión uretral máxima (PUM) y la presión de cierre uretral máxima. Hay distintos agentes farmacológicos administrados por vía oral que producen estimulación α-adrenérgica. **En general, la resistencia del tracto de salida aumenta hasta un grado variable por esa acción. Los efectos colaterales posibles de todos estos agentes son elevación de la presión arterial, ansiedad e insomnio por estimulación del SNC, cefalea, temblor, debilidad, palpitaciones, arritmias cardíacas y dificultades respiratorias.** Se los debe utilizar con precaución en pacientes con hipertensión, enfermedad cardiovascular o hipertiroidismo. El subtipo α_{1A}-adrenorreceptor y el RNA son predominantes en las vías urinarias inferiores humanas, pero se propuso que otro subtipo, α_{1L}, media las contracciones inducidas por fenilalanina (que clásicamente se creía que era una respuesta α_1) en la uretra humana, lo que brinda la oportunidad de una mayor uroselectividad (Nishimatsu y col., 1999).

Efedrina, seudoefedrina

La efedrina es un agente simpaticomimético no catecolamínico que aumenta la liberación de noradrenalina desde las neuronas simpáticas y estimula en forma directa tanto los receptores α-adrenérgicos como β-adrenérgicos. La dosis oral para el adulto es de 25 a 50 mg cuatro veces al día. Se desarrolla cierta taquifilaxia a sus acciones periféricas, quizá como resultado de la depleción de los depósitos de noradrenalina. La **seudoefedrina** un estereoisómero de la efedrina, se utiliza para indicaciones similares con precauciones similares. La dosis para el adulto es de 30 a 60 mg cuatro veces al día, y la forma con una dosis de 30 mg está disponible en los Estados Unidos sin prescripción (Sudafed®, otros). Diokno y Taub (1975) comunicaron un resultado "bueno a excelente" en 27 de 38 pacientes con incontinencia esfinteriana tratados con sulfato de efedrina. Los efectos beneficiosos se lograron más a menudo en los que presentaban una pérdida mínima a moderada y se logró poco beneficio en los pacientes con incontinencia de esfuerzo grave.

Se demostró que una dosis de 75 a 100 mg de cloruro de noradrenalina aumenta la PUM y la presión de cierre uretral máxima en las mujeres con incontinencia de esfuerzo (Ek y col., 1978). Con un volumen vesical de 300 mL, la PUM se elevó desde 82 cm H_2O hasta 110 cm H_2O, y la presión de cierre uretral máxima se elevó desde 63 cm H_2O hasta 93 cm H_2. La longitud del perfil funcional no cambió en grado significativo. Sin embargo, Obrink y Bunne (1978) observaron que 100 mg de cloruro de noradrenalina dos veces al día no mejoraban la incontinencia grave de esfuerzo lo suficiente como para ofrecerla como alternativa al tratamiento quirúrgico. Además estos autores registraron en su grupo de 10 de estos pacientes que la presión de cierre uretral máxima no influía en reposo o con el esfuerzo con volúmenes vesicales bajos o moderados. Lose y Lindholm (1984) trataron 20 mujeres con incontinencia de esfuerzo con norfenefrina, un α-agonista, administrado como una tableta de liberación lenta. Diecinueve pacientes comunicaron una pérdida urinaria reducida; 10 no comunicaron más incontinencia de esfuerzo. La presión de cierre uretral máxima aumentó en 16 pacientes durante el tratamiento, y la elevación media fue de 53 cm H_2O hasta 64 cm H_2O. Es interesante y asombroso destacar que la mayoría de los pacientes comunicaron un efecto solo después de 14 días de tratamiento. Es difícil explicar la demora sobre la base de la acción del fármaco, a menos que se postule un cambio en la cantidad de receptores α o en su sensibilidad. Es obvio que hay un efecto placebo poderoso, para el que se desconocen las razones y, por lo tanto, debe ejercerse precaución en la evaluación de *todas* las modalidades de tratamiento para la incontinencia esfinteriana (y también del detrusor).

Fenilpropanolamina

Clásicamente, se comunicó que la fenilpropanolamina comparte las propiedades farmacológicas de la efedrina y es aproximadamente igual en potencia periférica, mientras produce menos estimulación central. Se encuentra disponible en tabletas de 25 y 50 mg, y en cápsulas de liberación cronometrada de 75 mg, y es un componente de numerosas mezclas, algunas comercializadas para el tratamiento de la congesión nasal y sinusal (por lo general en combinación con un antihistamínico H_1), y algunas comercializadas como supresores del apetito. Con dosis de 50 mg tres veces al día, Awad y col. (1978) afirmaron que 11 de 13 mujeres y 6 de 7 varones con incontinencia de esfuerzo habían mejorado en grado significativo después de 4 semanas de tratamiento. La presión de cierre uretral máxima aumentó desde una media de 47 cm H_2O hasta 72 cm H_2O en los que presentaban una vejiga vacía y desde 43 cm H_2O hasta 58 cm H_2O en los que presentaban una vejiga llena. Con una cápsula (Ornade®) que entonces contenía 50 mg de fenilpropanolamina, 8 mg de clorfeniramina (un antihistamínico), y 2 mg de isopropamida (un antimuscariníco), Stewart y col. (1976) comunicaron que, de 77 mujeres con incontinencia urinaria de esfuerzo, 18 estaban curadas por completo con 1 cápsula de liberación sostenida tomada dos veces al día. Veintiocho pacientes estaban "mucho mejor", 6 estaban "ligeramente mejor" y 25 no lo estaban. En 11 hombres con incontinencia de esfuerzo posprostatectomía, los números en las categorías correspondientes fueron 1, 2, 1 y 7. En la actualidad la fórmula de Ornade se modificó, y cada cápsula de fármaco contiene 75 mg de fenilpropanolamina y 12 mg de clorferinamina.

Collste y Lindskog (1987) comunicaron un ensayo en un grupo de 24 mujeres con incontinencia urinaria de esfuerzo tratadas con fenilpropanolamina o placebo con un entrecruzamiento después de 2 semanas. La gravedad de la incontinencia se graduó como 1 (leve) o 2 (moderada). La presión de cierre uretral máxima promedio aumentó en términos globales en forma significativa con fenilpropanolamina comparada con placebo (48 cm H_2O a 55 cm

H_2O contra 48 cm H_2O a 49 cm H_2O). Esto fue significativo en la incontinencia grado 2, pero no de grado 1. El número promedio de episodios de pérdida en 48 horas se redujo en grado significativo de forma global para los pacientes con fenilpropanolamina contra placebo (5 a 1 contra 5 a 6). Esto fue significativo para la incontinencia grado 1 pero no para la de grado 2. En términos subjetivos, 6 de 24 creían que tanto la fenilpropanolamina como el placebo no eran eficaces. De 18 de 24 que comunicaron una preferencia subjetiva, 14 prefirieron la fenilpropanolamina y 4 el placebo. Las mejorías se evaluaron de manera subjetiva como buenas, moderadamente buenas y leves. Las obtenidas con fenilpropanolamina fueron importantes en comparación con el placebo para la totalidad de la población y para ambos grupos de forma individual.

La Pauta de la AHCPR (U.S Department of Health and Human Services, 1992) comunicó ocho ensayos controlados y aleatorizados con fenilpropanolamina, 50 mg dos veces al día, para la incontinencia urinaria de esfuerzo en las mujeres. El porcentaje de curaciones (todas las cifras se refieren al porcentaje de efecto con los fármacos menos el porcentaje de efecto con placebo) se mencionó entre el 0 y el 14%, la reducción porcentual en la incontinencia entre el 19 y el 60%, y el porcentaje de efectos colaterales y de abandonos entre el 5 y el 33% y del 0 al 4,3%, respectivamente. Siltberg y col. (1999) sugirieron adaptar la presión de punto de pérdida inducida por la tos como medida estándar de los efectos del tratamiento en los pacientes con incontinencia de esfuerzo. La fenilpropanolamina en una dosis de 100 mg aumentó en grado significativo la presión de punto de pérdida inducida por la tos sobre el placebo, y hubo una correlación moderada pero estadísticamente significativa entre la presión en el punto de pérdida inducida por la tos y una prueba del apósito a corto plazo.

Hay complicaciones de la fenilpropanolamina. Baggioni y col. (1987) destacaron la posibilidad de una elevación de la presión arterial, especialmente en los pacientes con deterioro autónomo. Liebson y col. (1987) no observaron efectos adversos cardiovasculares ni subjetivos con dosis de 25 mg tres veces al día o un preparado de 75 mg de liberación sostenida en una población de 150 voluntarios normales sanos. En una serie más grande de sujetos sanos y mediante varias fórmulas de venta libre, Blackburn y col. (1989) arribaron a la conclusión de que había un efecto presor estadísticamente significativo pero clínicamente sin importancia en las 6 primeras horas después de la administración de fenilpropanolamina y éste fue mayor con un preparado de liberación sostenida. Vick y col. (1994) revisaron la literatura médica sobre efectos colaterales de la fenilpropanolamina y llevaron a cabo experimentos caninos en la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos que evaluaron los efectos cardiovasculares. Estos autores arribaron a la conclusión de que: 1) **los individuos que reciben fenilpropanolamina podrían mostrar un aumento inicial en la presión arterial que podría ser peligroso,** 2) se produce una taquifilaxia con respecto a esto, y ello podría proporcionar cierto grado de seguridad a los que reciben fenilpropanolamina de forma repetitiva, y 3) las dosis administradas en el intervalo de 0,5 a 1 mg/kg son "razonablemente seguras" pero advirtieron que "esto no tiene en cuenta que algunos individuos que reciben fenilpropanolamina podrían tener problemas cardiovasculares o que las dosis muy por encima de 1 mg/kg podrían ingerirse con efectos colaterales peligrosos".

En época más reciente (Neergaard, 2000), **la FDA solicitó a los fabricantes que voluntariamente dejen de vender fármacos que contengan fenilpropanolamina y reemplacen el ingrediente con una alternativa más segura**. Esta solicitud, que fue insinuada y puede reemplazarse por una prohibición, se basó en **un estudio comunicado por Kernan y col.** (2000) **en *New England Journal of Medicine***. Estos autores compararon 702 adultos menores de 50 años con hemorragia subaracnoidea o intracerebral con 1.376 controles, y comunicaron que el riesgo de un accidente cerebrovascular hemorrágico era 16 veces mayor en las mujeres que habían recibido fenilpropanolamina como supresor del apetito y 3 veces superior en las que habían recibido el fármaco durante menos de 24 horas como un remedio para el resfrío. Este último hallazgo no fue estadísticamente significativo. No se comunicó que la fenilpropanolamina se asociara con un riesgo mayor de accidente cerebrovascular en los hombres. Al comentar este artículo, Abramowicz y Zuccotti (2000), que escribieron en *Medical Letter*, señalaron que no había estudios de casos y controles sobre la seguridad de fenilefrina, efedrina o seudoefedrina pero relataron que comunicaciones de casos asociaron los alcaloides *ephedra* con hipertensión, accidente cerebrovascular, convulsiones y muerte. Su artículo arribó a la conclusión de que "es posible que la fenilpropanolamina no sea el único agonista α-adrenérgico que pueda causar efectos adversos graves cuando se recibe por vía sistémica en productos de venta libre comercializados para congestión nasal o pérdida de peso". **Por lo tanto, debe ejercerse una precaución extrema al elegir los pacientes, sobre todo las mujeres, para el tratamiento agonista α-adrenérgico.**

Midodrina

La **midodrina es un agonista α_1-adrenérgico** selectivo que se había informado que era eficaz para aliviar la incontinencia de esfuerzo en dosis que variaban de 5 a 22,5 mg/día (véase Weil y col., 1998, para referencias). Sin embargo, Weil y col. (1998) no informaron ninguna mejoría urodinámica en estos pacientes tratados con 5 a 10 mg de este agente en un ensayo aleatorizado a doble ciego y controlado con placebo.

Imipramina; duloxetina

Las acciones de la imipramina ya se analizaron en la sección sobre inhibición de la contractilidad vesical. **Sobre una base teórica, podría esperarse un aumento en la resistencia uretral si se produjera un mayor efecto α-adrenérgico en este nivel debido a una inhibición de la recaptación de noradrenalina. La duloxetina, un inhibidor combinado de la recaptación de serotonina**

y noradrenalina, bajo condiciones de "irritación vesical", aumenta la actividad del esfínter uretral externo en el gato por medio de mecanismos serotoninérgico ($5HT_2$) y α_1-adrenérgico, quizás en el nivel central. También produce un aumento mediado centralmente en la capacidad vesical mediante un mecanismo serotoninérgico (Thor y Katofiasc, 1995). **La imipramina podría actuar de modo similar.**

Muchos médicos observaron mejoría en los pacientes tratados con imipramina sobre todo por razones relacionadas con la hiperactividad vesical, pero que tenían además algún componente de incontinencia esfinteriana. Gilja y col. (1984) comunicaron un estudio de 30 mujeres con incontinencia de esfuerzo tratadas con 75 mg de imipramina diarios durante 4 semanas. Veintiún mujeres manifestaron continencia subjetiva. La presión de cierre uretral máxima media para el grupo aumentó desde 34,06 mm Hg hasta 48,23 mm Hg. En un estudio a rótulo abierto, Lin y col. (1999) comunicaron que 25 mg de imipramina tres veces al día durante 3 meses conducían a una tasa de curaciones del 35% por la prueba del apósito en 40 mujeres con incontinencia de esfuerzo. En otro 25% hubo una mejoría del 50% o mayor. El éxito pareció correlacionarse con una presión de cierre uretral más alta. En el presente la duloxetina se somete a ensayos clínicos.

Aunque algunos médicos comunicaron tasas espectaculares de curación y mejoría con los agonistas α-adrenérgicos y los agentes que producen un efecto α-adrenérgico en el tracto de salida de los pacientes con incontinencia urinaria de esfuerzo, nuestra experiencia coincide con los que comunican que ese tratamiento con estos agentes a menudo produce una mejoría satisfactoria o cierta mejoría en los casos leves, pero pocas veces la sequedad total en los casos de incontinencia de esfuerzo grave o incluso moderada. Este tratamiento, cuando se utiliza, siempre debe emplearse junto con la fisiopaterapia del piso pelviano/biorretroalimentación para lograr resultados óptimos.

Antagonistas y agonistas β-adrenérgicos

En teoría, podría esperarse que los agentes bloqueantes β-adrenérgicos "desenmascaren" o potencien un efecto α-adrenérgico, aumentando así la resistencia uretral. Gleason y col. (1974) comunicaron éxito en el entrenamiento de ciertos pacientes con incontinencia urinaria de esfuerzo con propranolol, mediante dosis orales de 10 mg cuatro veces al día. El efecto beneficioso se tornó manifiesto solo después de 4 a 10 semanas de tratamiento. Los efectos cardíacos se producen con alguna rapidez después de la administración de este fármaco, pero los efectos hipotensivos no suelen aparecer tan pronto, aunque es difícil explicar tanta demora en el inicio del efecto terapéutico sobre la incontinencia sobre esta base. Kaisary (1984) también comunicó el éxito con propranolol en el tratamiento de la incontinencia de esfuerzo. Aunque **este tratamiento sugirió como terapeútica alternativa a los agonistas α en los pacientes con incontinencia esfinteriana e hipertensión**, han aparecido pocas comunicaciones ulteriores o ninguna de esa eficacia. Otros autores no comunicaron ningún cambio importante en las presiones de perfil uretral en mujeres normales después del bloqueo β-adrenérgico (Donker y Van der Sluis, 1976). Aunque 10 mg cuatro veces al día es una dosis relativamente pequeña de propranolol, debemos recordar que **los efectos adversos principales del fármaco se relacionan con su acción β-bloqueante terapéutica. Se puede desarrollar insuficiencia cardíaca, así como aumento en la resistencia de las vías aéreas, y el asma es una contraindicación para su uso.** La suspensión brusca puede precipitar una exacerbación de ataques anginosos e hipertensión rebote.

Por lo general, se acepta que la **estimulación β-adrenérgica** disminuye la presión uretral (véase Andersson, 1993, para referencias), pero se comunicó que los β_2 agonistas *aumentan* la contractilidad de las fibras de músculo estriado de contracción rápida (extensor largo de los dedos) de los cobayos y suprimen la de las fibras de contracción lenta (sóleo) (Fellenius y col., 1980). Algunos β-agonistas también estimulan la hipertrofia del músculo esquelético, las fibras de contracción rápida más que las de contracción lenta (Kim y Sainz, 1992). Se comunicó que el **clenbuterol**, un agonista β_2 selectivo, potencia de forma dependiente de la dosis la contracción inducida por la estimulación de campo en preparados de músculo periuretral aislado en el conejo. La potenciación es mayor que la producida por isoproterenol y la suprime el propranolol (Kishimoto y col., 1991). Estos autores comunicaron un **aumento de la presión uretral con el uso clínico de clenbuterol** y especulan sobre su promesa para el tratamiento de la incontinencia esfinteriana.

Yamashini y col. (1994) comunicaron un efecto inotrópico del clenbuterol y la terbutalina sobre el esfínter uretral estriado fatigado en perras hembras, abolido por el bloqueo β. Estos autores también citan su propia experiencia y la de otros que sugieren eficacia del clenbuterol en el tratamiento de la incontinencia de esfuerzo. Yasuda y col. (1993) describieron los resultados de un ensayo doble ciego y controlado con placebo de clenbuterol en 165 mujeres con incontinencia de esfuerzo. El fármaco fue significativamente más efectivo con respecto a la evalución subjetiva de la frecuencia de incontinencia, los apósitos por día y la evaluación global del tratamiento. El peso de las pruebas de apósitos disminuyó de 11,7 +/– 17,9 a 6,0 +/– 12,3 g para el fármaco y desde 18,3 +/– 29,0 g a 12,6 +/– 24,7 g para el placebo, lo que pone en duda la comparabilidad de los dos grupos. Se consideró que la presión de cierre uretral máxima crecía en grado significativo con el grupo con fármaco; pero el aumento real fue de 46,0 +/– 18,2 cm H_2O a 49,3 +/– 19,1 cm H_2O.

Estrógenos

Aunque muchos estudios de la literatura médica carecen de la evidencia objetiva de un efecto positivo de la estrogenoterapia sobre la incontinencia de esfuerzo en la mujer, este tratamiento por cierto parece capaz de facilitar el almacenamiento urinario en algunas pacientes posmenopáusicas al aumentar la suma total de factores de contribuyen con la resistencia del tracto de salida uretral. La experiencia clínica de muchos apoyan un efecto au-

mentativo o tal vez aditivo con el tratamiento α-adrenérgico a este respecto. No se estableció si este efecto se relaciona con los cambios en la inervación autonómica, cambios en el contenido de receptores o el metabolismo del músculo liso, o cambios en los sitios fijadores de estrógenos o en los elementos no musculares de la pared uretral o el mecanismo de "cierre mucoso". Dado que el estrógeno se utiliza con exclusividad en las mujeres posmenopáusicas con incontinencia del esfínter, se deriva al lector al capítulo 29, Incontinencia urinaria: manejo no quirúrgico y al trabajo de Fantl y col. (1994, 1996), Wein (1995a, 1995b). Griebling y Nygaard (1997), y Jackson y col.: (1999) para una información más detallada.

Compresión mecánica no quirúrgica

Dispositivos oclusivos y de sostén vaginales y perineales; tapones uretrales

Con los años, y en especial más en la actualidad, aparecieron algunos dispositivos oclusivos y de sostén uretrales no quirúrgicos y "tapones" uretrales. Además de la pinza peniana para la incontinencia posprostatectomía honrada por el tiempo estos dispositivos se desarrollaron en mayor medida para el tratamiento de la incontinencia esfinteriana femenina. Este tema se considera mejor bajo la categoría del manejo conservador de la incontinencia. Apenas se mencionan aquí algunos comentarios, sobre la base de la experiencia personal.

El soporte del cuello vesical en la mujer que mejora la continencia es posible con dispositivos intravaginales de los cuales no se comunicó que produzcan obstrucción o morbilidad de las vías urinarias inferiores. Se utilizaron tampones, pesarios tradicionales y diafragmas y dispositivos intravaginales anticonceptivos diseñados de manera específica para el soporte del cuello vesical. En condiciones ideales, los **dispositivos de soporte** reducen cualquier grado de prolapso vaginal y, al sostener la pared vaginal interior y, por lo tanto, la unión uretrovesical y el cuello vesical, en teoría deben controlar la incontinencia causada por hipermovilidad y escaso soporte pelviano. Aunque la mayoría de los individuos concuerda en que la información acerca de los dispositivos de soporte vaginal debe incluirse en las opciones terapéuticas cuando se asesora a las mujeres con incontinencia de esfuerzo, la mayoría también estaría de acuerdo en que los estudios realizados sobre estos dispositivos en el contexto agudo del laboratorio muestran un mejor rendimiento en los ensayos basados en diarios con respecto a la cantidad y el número de episodios de pérdida. Nuestra experiencia fue que **estos dispositivos funcionan mejor en individuos con una pérdida mínima a moderada. El uso de pesarios verdaderos parece más razonable en la mujer anciana con un grado mayor de prolapso de la pared vaginal anteiror e incontinencia de esfuerzo relacionada con hipermovilidad, que es mala candidata para cirugía.**

Los **dispositivos oclusivos** pueden dividirse a grandes rasgos en dispositivos externos e internos, que se refieren a que el dispositivo en sí ocluye la uretra o el cuello vesical desde el exterior o debe insertarse por la uretra. **Hubo muchos patrones de dispositivos oclusivos externos disponibles para su uso en el hombre**, pero todos parecen adoptar la forma de una pinza aplicada a través de la uretra peniana. **Con estas pinzas puede producirse daño de los tejidos blandos por la compresión excesiva, por lo tanto, su uso es en extremo riesgoso en pacientes con enfermedad neurológica y deterioro sensitivo.** Su uso principal está indicado en los pacientes con incontinencia esfinteriana, aunque si uno los aplica con suficiente tensión, sin duda es posible ocluir la uretra bajo cualquier circunstancia –aunque con un peligro claro de daño retrógrado por una mayor presión.

Los dispositivos oclusivos para la incontinencia esfinteriana femenina se mencionaron desde fines del siglo XVIII. Se describieron numerosos **dispositivos oclusivos intravaginales**, todos son históricamente configuraciones de aspecto algo bizarro de silicona y plástico con un doble propósito: permanecer en la vagina y comprimir la uretra. Ninguno parece haber resistido la prueba del tiempo. El más sencillo de los dispositivos más recientes es un apósito para control de continencia o **dispositivo de oclusión uretral externa**. El paciente coloca un apósito de gomaespuma revestida en hidrogel sobre el meato uretral externo. Otro tipo de dispositivo es el de aspiración u oclusión meatal. El concepto es crear, mediante la aspiración, una cantidad medida de presión negativa, que produce coaptación de la pared uretral. Se pueden insertar **dispositivos intrauretrales** para bloquear también la pérdida de orina. Las similitudes entre estos dispositivos son: 1) un medio para prevenir la migración intravesical (en general una placa meatal o una presilla en el meato); 2) un mecanismo para mantener el dispositivo en su lugar correcto en la uretra (esferas, balones insuflables o pestañas sobre el extremo proximal) 3) un dispositivo o mecanismo para permitir la extracción para la micción. La mayoría de los pacientes que utilizan los dispositivos de oclusión meatal externos o los dispositivos intrauretrales comunicaron sequedad o mejoría en el laboratorio y en los diarios. Sin embargo, los resultados a largo plazo son limitados y aún no se determinó el papel exacto de este tratamiento en el algoritmo del manejo conservador de la incontinencia esfinteriana femenina.

Las características de un dispositivo oclusivo o de sostén ideal son: 1) eficacia, 2) comodidad, 3) facilidad de aplicación/inserción/extracción, 4) falta de interferencia con una micción suficiente, 5) ausencia de daño tisular, 6) ausencia de infección, 7) ausencia de compromiso de la terapia ulterior, 8) aceptación estética (discretos) y 9) falta de interferencia con la actividad sexual. En condiciones ideales, este dispositivo podría utilizarse en forma continua durante las horas de vigilia (para la mayoría de los que no tienen incontinencia esfinteriana después de acostarse), pero muchas personas estarían felices con un dispositivo que funcionara bien para ser utilizado solo durante las actividades que más provocan incontinencia. **El paciente ideal para este dispositivo** sería uno con incontinencia esfinteriana pura leve a moderada, y sin una hiperactividad vesical importante o menor distensibilidad que desea una participación activa en su programa de

tratamiento, que desea resultados inmediatos, y que tiene el hábito corporal, la destreza manual y la capacidad cognoscitiva para aplicar o insertar el dispositivo y retirarlo. **En nuestra experiencia las razones para que este dispositivo falle fueron**: 1) el rechazo del paciente a colocarse "algo dentro mío o sobre mí", 2) inconveniencia (extracción frecuencte/autoinserción o requerimiento de reposición periódica por un prestador de asistencia de la salud), 3) malestar real o percibido, 4) miedo de infección, hemorragia o ambos, 5) asociación de estos dispositivos por el paciente con un remedio de último recurso y las implicaciones que plantea ese tipo de asociación, 6) falta de voluntad para pagar el costo de estos dispositivos, que en general el seguro no cubre bien, 7) falta percibida de éxito en el largo plazo y 8) falta de incentivo para el prestador de asistencia de salud para promover los dispositivos, excepto en un lugar capitado. En el capítulo 29, Incontinencia urinaria: manejo no quirúrgico, se consideran con más cuidado los distintos detalles que rodean los dispositivos particulares.

Procedimientos de aumento de volumen periuretral

En el capítulo 33, Terapia de inyecciones para la incontinencia urinaria, se considera con cuidado la historia, las indicaciones, las técnicas y los resultados de los procedimientos de aumento de volumen periuretral. El aumento de volumen periuretral mediante la inyección percutánea, transuretral o transvesical de partículas de politetrafluoroetileno, colágeno dérmico con conexiones cruzadas bovino purificado, bolitas de óxido de circonio revestidas con carbono o grasa autóloga para aumentar la resistencia uretral se utilizó tanto en mujeres como en hombres con incontinencia esfinteriana. En las mujeres los resultados de distintos autores variaron desde muy buenos hasta no tan buenos, y las mejores tasas de éxito y de mejoría varían entre el 70 y el 90%. Pueden requerirse sesiones de terapia múltiple para lograr los resultados deseados. Los resultados obtenidos en los hombres no fueron tan buenos, en especial en los pacientes con posprostatectomía radical. En principio este tratamiento se "aprobó" (para reembolso) solo para los pacientes con disfunción esfinteriana intrínseca, definida por una presión de punto de pérdida de Valsalva de menos de 60 cm H_2O. Sin embargo, la técnica se había utilizado con éxito en otras categorías de pacientes incontinentes de sexo femenino, en especial los ancianos y aquellos en los cuales parece haber una combinación de incontinencia relacionada con hipermovilidad y deficiencia del esfínter intrínseco. Los procedimientos se pueden llevar a cabo bajo anestesia local o sedación, lo que los hace sencillos y relativamente no invasivos. Ninguno de los procedimientos parece comprometer un mayor tratamiento.

Microbalones implantables

También se utilizaron microbalones implantables en la mujer adulta y en niños de ambos sexos para aumentar la resistencia del tracto de salida. Estos balones pueden implantarse por medio de procedimientos periuretrales o transuretrales y se analizan asismismo en el capítulo 33, Terapia de inyecciones para la incontinencia urinaria.

Procedimiento de suspensión quirúrgica y cabestrillos: compresión o cierre quirúrgico

Suspensión vesicouretral con reparación de prolapso o sin ella (mujer)

La fijación de la unión vesicouretral en una posición fisiológica de modo de evitar la hipermovilidad (descenso rotacional posterior e inferior con el esfuerzo abdominal) "corrige la incontinencia de esfuerzo genuina" en la mujer en el 85 al 90% de las pacientes que se someten a una primera operación para este problema. Hay más de 150 variedades de este procedimiento, y los nombres que reciben muchas de ellas parecen una lista de honor virtual de autoridades urológicas y ginecológicas. Cada practicante tiene su procedimiento de suspensión favorito, en general basado en el sitio donde realizó el entrenamiento en residencia o la beca, o en algún desarrollo reciente o producto que promete lograr el mismo fin con menos tiempo y morbilidad. El uso de anclas óseas para las suturas, los dispositivos de colocación de grapas y las técnicas laparoscópicas se agregaron a las variaciones aparentemente sin fin disponibles para la suspensión vesicouretral. Cuando se presenta un prolapso vaginal o rectal importante, debe repararse al mismo tiempo, recordando que el piso pelviano en la mujer actúa como una unidad y se debe llevar a cabo un procedimiento para corregir, cuando sea práctico y posible, todas las anomalías asociadas. Estas técnicas se analizan con cuidado en el capítulo 30, Cirugía reconstructiva vaginal para la incontinencia esfinteriana y el prolapso.

Procedimientos de cabestrillo

Estos procedimientos se analizan con cuidado en el capítulo 32, Cabestrillos pubovaginales, en el que el autor principal (Edward J. McGuire) merece el crédito de haber descrito completamente los conceptos que se relacionan con el uso del procedimiento de cabestrillo y de popularizarlo. Este autor fue uno de los primeros en conceptualizar de forma lógica que había una categoría de pacientes de sexo femenino que presentaban pérdidas con los aumentos de la presión abdominal que no se reparaban bien mediante los procedimientos de suspensión estándar. Éstas eran las mujeres que tenían una mala función esfinteriana, cualquiera que fuera la hipermovilidad, y cuya función uretral en ese momento solo podía semicuantificarse con el perfil de presión uretral. McGuire desarrolló más tarde un concepto de la presión del punto de pérdida con Valsalva para cuantificar mejor la resistencia esfinteriana en los pacientes con incontinencia de esfuerzo. **El cabestrillo es el tratamiento quirúrgico óptimo para las mujeres con incontinencia esfinteriana por escasa función de cierre uretral y escasa función de los músculos lisos uretrales.** Se comunicaron tasas de éxito de hasta un 90% con el procedimiento del cabestrillo pubovaginal. Dado que se llegó a creer que la incontinencia de esfuerzo "genuina" (relacionada con la

hipermovilidad) y la disfunción intrínseca del esfuerzo son solo dos extremos de un espectro, y que la gran mayoría de las mujeres con incontinencia esfinteriana tiene cierta combinación de las dos, el procedimiento del cabestrillo se ha convertido en una elección lógica para la corrección de la incontinencia de esfuerzo de todo tipo. El cabestrillo en sí puede ser aponeurosis autóloga (fascia del recto o fascia lata), y en años recientes una variedad de otros materiales (fascia cadavérica, duramadre, materiales sintéticos), algunos con éxito y otros con problemas. Los distintos dispositivos nuevos para los procedimientos de suspensión (anclas óseas, dispositivos para colocar grapas, abordajes laparoscópicos) son aplicables al procedimiento de cabestrillo. Como sucede con los procedimientos de suspensión, el prolapso importante debe repararse de forma simultánea.

Cierre del tracto de salida vesical

Por lo general **es un procedimiento de estadio terminal cuya indicación es un tracto de salida completamente incompetente que no es corregible por medios farmacológicos o quirúrgicos convencionales.** Suele ser consecuencia de **necrosis uretral secundaria al cateterismo uretral prolongado en la mujer con deterioro neurológico**. El traumatismo, la infección y la fibrosis también pueden ser responsables del daño uretral irreparable tanto en el hombre como en la mujer. **En un individuo con un control adecuado de las manos que desea estar seco, se puede crear un estoma abdominal cateterizable continente. Al mismo tiempo se puede llevar a cabo una cistoplastia de ampliación. Para los individuos que carecen de un control adecuado de las manos o de las facilidades cognoscitivas necesarias para el cateterismo intermitente limpio o para aquéllos que simplemente no desean llevar a cabo el cateterismo, es posible crear un conducto de intestino de tipo "chimenea" con un estoma abdominal que drena en un dispositivo.** Nuestra técnica de cierre abdominal y del cuello vesical combinado fue descrita por Levy y col. (1994), con éxito en 10 pacientes. El drenaje se realizó mediante un tubo suprapúbico. Eckford SB y col. (1994) comunicaron una tasa inicial de continencia del 54% solo con un cierre transvaginal (y cistostomía suprapúbica) en mujeres con esclerosis múltiple; otro 24% quedó sin incontinencia después de una revisión. Chancellor y col. (1994b) utilizaron un cabestrillo pubovaginal para cerrar el tracto de salida en 14 mujeres; se aplicó una tensión mayor de la habitual. En 5, se realizó una ileocistostomía y una urostomía cutánea (chimenea vesical); en 2, se utilizó un tubo suprapúbico; en 5, fue necesario realizar una cistosplastia de ampliación y en 2 solo se precisó el cabestrillo.

Esfínter urinario artificial

El control de la incontinencia urinaria esfinteriana con prótesis implantables evolucionó en los últimos 30 años. Es indudable que la contribución más importante la hicieron Scott y col. (1974) al introducir un mecanismo esfinteriano totalmente implantable que podía utilizarse en adultos y niños de ambos sexos. La evolución biomecánica de este dispositivo y sus indicaciones actuales y uso se consideran en el capítulo 34, Implantación del esfínter genitourinario artificial. **El deterioro silencioso de las vías urinarias superiores después de la colocación del esfínter genitourinario (o cualquier procedimiento diseñado para aumentar la resistencia del tracto de salida) debe recordarse como un fenómeno adverso para que el que debe instituirse una vigilancia posterior al tratamiento.** Esto puede producirse aun cuando las contracciones vesicales involuntarias o la menor distensibilidad no estuvieran presentes en el posoperatorio. La incidencia de disfunción mecánica e infección, aunque al inicio era alta, es muy baja en las series contemporáneas.

Reconstrucción del tracto de salida vesical

La reconstrucción del tracto de salida vesical es un método para restablecer la continencia del esfínter en los pacientes con un tracto de salida vesical fijo y abierto. En 1907, Hugh Hampton Young introdujo esta técnica para el tratamiento de la incontinencia urinaria, que con ulterioridad fue modificada por Dees, Leadbetter y Tanagho. Los procedimientos que utilizan el **principio de Young-Dees** implican la construcción de una neouretra a partir de la cara posterior de la pared y el trígono vesical. En el hombre, la uretra prostática proporciona la sustancia adicional para el cierre y el incremento en la resistencia del tracto de salida. La **modificación de Leadbetter** implica la reimplantación proximal de los uréteres para permitir una tubularización más extensa del trígono. **Tanagho** describió un procedimiento basado en un concepto similar pero que utiliza el cuello vesical anterior para crear un esfínter neouretral funcionante. Se comunicaron tasas de éxito a largo plazo de entre el 60 y el 70% (Tanagho, 1981; Leadbetter, 1985), pero es difícil saber qué significa éxito y cuáles son las tasas verdaderas en este sentido mediante una definición contemporánea.

Mioplastia para la reconstrucción del esfínter funcional

Deming (1926) fue el primero en comunicar el uso del **músculo gracilis, transpuesto alrededor de la uretra**, para el tratamiento de la incontinencia esfinteriana. En esta mioplastia "no estimulada", la continencia esfinteriana descansa en la propia contracción voluntaria del paciente (aducción de la pierna). Stenzl (1998) describió la graciloplastia no estimulada como una idea innovadora, pero que se asociaba con algunos problemas: 1) necesidad de aducción prolongada e incómoda de la pierna para mantener la contracción del esfínter, 2) contracción muscular sostenida insatisfactoria causada por el alto contenido de fibras de contracción rápida no resistentes a la fatiga, 3) pérdida de la tensión de reposo después de la disección del músculo, lo que conduce a una contractilidad reducida, 4) obstrucción pasiva y 5) riesgo de fibrosis porque los pedículos menores que inervan el segmento caudal del músculo gracilis se seccionan.

Para superar estos problemas se desarrolló la electroestimulación por electrodos implantados en el

músculo, comunicada por Janknegt y col. (1995). El programa de electroestimulación utilizó parámetros para transformar las fibras de músculo esquelético tipo 2 fatigables para hacer más lentas las fibras de tipo 1, capaces de sufrir una contracción prolongada. Solo se describieron 3 pacientes con "buenos resultados" y se describe que otro paciente no se mojaba por la noche. Chancellor y col. (1997) describieron el uso de una envoltura uretral de músculo gracilis en 5 hombres con disfunción de vejiga neurogénica e incontinencia de esfuerzo grave por falta de control del esfínter estriado. Aunque la cirugía se consideró exitosa en 4 pacientes, 3 se manejaron con cateterismo intermitente limpio y 1 con ileocistostomía. De los 3 manejados con autocateterismo intermitente, 2 tenían incontinencia de esfuerzo persistente y 1 requirió dos inyecciones ulteriores de colágeno periuretral. En un paciente se implantó un generador de pulsos, conectado a electrodos IM y aparentemente tuvo un resultado satisfactorio. Stenzl (1998) comentó que esta electroestimulación no supera los problemas asociados con lo que él denomina los inconvenientes anatómicos del músculo gracilis. El volumen del músculo trasplantado de este modo parece ser un problema.

Utilizando perras hembras Palacio y col. (1998) describieron una técnica interesante para evitar estos problemas mediante el empleo de un colgajo libre pero inervado de músculo gracilis proximal bien vascularizado (solamente) que al parecer se transpone con facilidad hasta la uretra debido a su menor tamaño. Se lleva a cabo la estimulación del esfínter mediante la propia inervación motora del injerto. Se secciona el pedículo vascular principal hacia el colgajo de músculo gracilis, y así éste se convierte en un colgajo libre, pero la irrigación se restablece mediante anastomosis de la arteria y la vena principal a los vasos epigástricos inferiores profundos. Estos autores citaron intentos previos de graciloplastia con generadores de pulsos implantables que condujeron a una tasa de fracasos de alrededor del 50%, causada en mayor medida por la estrechez del tracto de salida en la localización del neoesfínter de músculo gracilis. Estos autores piensan que su ténica puede evitar estos problemas y queda por verse si esta idea innovadora puede traducirse en éxito clínico.

Prevención del problema

Agentes similares a la hormona antidiurética

El análogo sintético del péptido de la hormona antidiurética (ADH) desmopresina (DDAVP [1-desamino-8-*D*-arginina]) se utilizó para el alivio sintomático de la enuresis nocturna refractaria tanto en niños como en adultos (Norgaard y col., 1989; Rew y Rundle, 1989). El fármaco puede administrarse de manera conveniente por aerosol intranasal al acostarse (10 a 40 μg) o como una preparación oral (100 a 400 μg) y suprime con eficacia la producción de orina durante 7 a 12 horas. Su seguridad clínica prolongada se estableció mediante el uso continuo en los pacientes con diabetes insípida. Las pruebas normales de privación de agua en el artículo de Rew y Rundle parecerían indicar que el uso prolongado no produce depresión de la secreción de ADH endógena, al menos en los pacientes con enuresis nocturna. Asplund y Aberg (1993) comunicaron cambios en la diuresis durante 2 meses de tratamiento en un grupo de ancianos de 6 hombres y 2 mujeres con aumento de la nocturia y menor secreción de ADH. El volumen nocturno de orina disminuyó en un 20% en los hombres y en un 34% en las mujeres. Sin embargo, los cambios en las cifras miccionales desde las 20:00 hasta las 8:00 horas no fueron impresionantes –de 4,3 a 4,5 en hombres y de 3,5 a 2, 8 en mujeres-, pero el fármaco no se administró hasta las 20:00 horas. **Este novedoso enfoque preventivo del tratamiento de la polaquiuria y la incontinencia se restringió en su mayor parte a los que tienen enuresis nocturna y diabetes insípida**. El fármaco parece mucho más eficaz que la restricción simple de líquidos aislada para el primer trastorno, lo que tal vez se explique por una menor secreción nocturna de ADH en estos pacientes (Norgaard y col., 1989).

En época reciente, se sugirió que la DDAVP podría ser útil en los pacientes con polaquiuria e incontinencia nocturnas refractarias, pero que no caen en la categoría de enuresis nocturna primaria o menor secreción de ADH. Kinn y Larsson (1990) fueron de los primeros en comunicar que la frecuencia miccional "disminuyó en grado significativo" en 13 pacientes con esclerosis múltiple e incontinencia de urgencia tratados con tabletas orales de desmopresina y que se produjeron menos pérdidas. El cambio promedio aproximado real en el número de micciones durante las 6 horas después de recibido el fármaco fue de 3,2 a 2,5. Eckford SD y col. (1994) mostraron una reducción numéricamente pequeña pero estadísticamente significativa en la frecuencia urinaria nocturna (1,85 se conviertieron en 1,74 con placebo y 1,27 con desmopresina) en un grupo de pacientes con esclerosis múltiple tratados con desmopresina intranasal. El volumen nocturno disminuyó desde 504,9 mL hasta 340,9 mL en el grupo con el fármaco pero solo hasta 502,2 mL en el grupo con placebo; el porcentaje de orina evacuado por la noche no cambió entre los que recibieron placebo, pero lo hizo estadísticamente en el grupo con fármaco (33,4 al 25,9%). Después del estudio, "la mayoría" siguió utilizando el fármaco, pero muchos solo para uso "momentáneo" –para evitar la inconveniencia social o durante una exacerbación de sus síntomas miccionales. Cuatro de 31 pacientes comunicaron una mayor frecuencia diurna, y 2 desarrollaron hiponatremia asintomática.

Ferreira y Letwin (1998) revisaron los resultados de siete ensayos clínicos que investigaron el uso de desmopresina nasal y oral para una disfunción miccional asociada con esclerosis múltiple. En relación con la enuresis nocturna en estos pacientes, los autores arribaron a la conclusión de que, aunque se alcanzó significación estadística del fármaco sobre el placebo, la relevancia clínica pareció insignificante, dada la pequeña reducción en la cantidad de micciones; sin embargo, los autores declararon que los pacientes considerados en estos ensayos tenían baja cantidad de micciones por noche para comenzar y que el tratamiento podría ser más beneficioso en los que se despiertan gran cantidad de veces por noche para

orinar. Recomendaron comenzar con 20 µg por vía intranasal y, si no se produce una buena respuesta después de 3 días, aumentar la dosis hasta 40 µg. Si hay una buena respuesta con 20 µg, sugirieron intentar disminuir la dosis hasta 10 µg.

Hoverd y Fowler (1998) comunicaron un estudio cruzado a doble ciego de aersol nasal de desmopresina contra placebo en 22 pacientes con esclerosis múltiple que manifestaron polaquiuria diurna. En el período de 6 horas después del tratamiento hubo una disminución de la frecuencia miccional desde 3,1 micciones hasta 2,4 micciones y una reducción en el volumen medio de orina desde 384 mL hasta 246 mL. No hubo ningún cambio en el volumen medio de orina de 24 horas. Se presentaron síntomas transitorios de hiponatremia en un paciente. Con sus resultados y los de otros autores en la literatura médica, los autores arribaron a la conclusión de que los síntomas de urgencia y polaquiuria diurnas en los pacientes con esclerosis múltiple pueden reducirse sin peligro durante un período de algunas horas después de la administración de desmopresina y que ese uso puede ser de considerable ventaja en ciertas situaciones cuando es difícil un acceso rápido a un baño apropiado. Tubridy (1999) comunicó un ensayo de 18 pacientes con esclerosis múltiple que habían utilizado desmopresina para el tratamiento de una nocturia durante un período prolongado (promedio, 2 años 4 meses). Diecisiete comunicaron disminución pronunciada en sus síntomas nocturnos (la reducción promedió 1,35 veces por noche). Diez utilizaban el fármaco para "uso ocasional" durante el día y observaron que era útil para ese propósito. Asimismo, se comunicó que la desmopresina es eficaz en el tratamiento de los problemas miccionales nocturnos en pacientes con enfermedad de Parkinson (Suchowersky y col., 1995), espina bífida (Horowitz y col., 1997) e hiperplasia prostática benigna (Chancellor y col., 1999).

El uso de desmopresina en el tratamiento de la enuresis nocturna refractaria y la poliuria nocturna, aun en los ancianos, parece establecido. Su empleo para controlar los síntomas nocturnos o su utilización ocasional durante el día en los pacientes con otros tipos de trastornos miccionales parece ser razonable bajo ciertas circunstancias. Asplund y col. (1999) excluyeron de su estudio, **al tratar la poliuria nocturna en los ancianos, a los pacientes con cardiopatía o hipertensión, hepatopatía, enfermedad de Crohn y polidipsia primaria, y parece razonable considerarlas como contraindicaciones relativas también para otros pacientes.** La posibilidad de hiponatremia es real, pero Asplund y col. (1999) creen que cuando el fármaco se utiliza solo por la noche, la pausa diurna en el tratamiento es suficiente para mantener el equilibrio hidroelectrolítico. Sin embargo, por cierto **el ingreso excesivo de líquido durante el tiempo de acción del fármaco después de la administración debe prohibirse de manera estricta**. La dosis eficaz mínima del fármaco debe establecerse mediante ensayo y error, y obviamente debe ser la utilizada. Sería interesante ver si muchos prosiguen este camino de tratamiento (o el uso de diuréticos a corto plazo –véase más adelante) para la gran cantidad de pacientes con problemas de almacenamiento vesical nocturno refractarios o para "uso ocasional" durante el día en los individuos con urgencia miccional y polaquiuria con incontinencia o sin ella.

Diuréticos

Otro enfoque farmacológico preventivo es administrar un diurético de asa de acción rápida 4 a 6 horas antes de acostarse. Por supuesto, se asume que la nocturia no es causada por una uropatía obstructiva. Pederson y Johansen (1988) informaron un estudio cruzado y aleatorizado doble ciego sobre este enfoque, en el que utilizaron bumetanida en un grupo de 14 pacientes de una práctica general.. Los episodios de nocturia de control por semana promediaron 17,5; con el placebo esto disminuyó hasta 12 y con el fármaco, hasta 8. Once de 14 pacientes prefirieron la bumetanida al placebo.

Cateterismo intermitente limpio

Se probó que el cateterismo intermitente limpio es el medio más eficaz y práctico para alcanzar un estado sin catéter permanente en la mayoría de los pacientes con lesiones agudas de la médula espinal. También es un método en extremo eficaz para tratar al adulto o al niño cuya vejiga no se evacua, en especial cuando los esfuerzos por aumentar la presión intravesical, disminuir la resistencia del tracto de salida o ambos fueron infructuosos. En los pacientes que tienen ineficacia del llenado/almacenamiento causada por hiperactividad vesical, incontinencia esfinteriana o ambas con una evacuación adecuada o inadecuada, el cateterismo intermitente limpio también puede utilizarse cuando la disfunción puede convertirse única o principalmente en una de evacuación, por medios quirúrgicos o no quirúrgicos (véase Wein y Barrett, 1988).

El cateterismo intermitente limpio revolucionó el tratamiento de los casos difíciles de disfunción neuromuscular de las vías urinarias inferiores al proporcionar un método seguro y eficaz que preserva la independencia del paciente para evacuar las vías urinarias inferiores en casos en los que se produjo continencia por vías farmacológicas o quirúrgicas, lo que genera una retención urinaria total o parcial. Sin un cateterismo intermitente limpio, nunca se habria conseguido un éxito de la cistoplastia de ampliación o con la derivación urinaria continente y todos nosotros sentimos una gran deuda con Jack Lapides por promover y popularizar esta práctica (Lapides y col., 1972). Lapides merece el enorme crédito de aplicar por primera vez el cateterismo intermitente limpio a grandes grupos de pacientes con disfunción miccional. Este autor y sus colaboradores demostraron la eficacia a largo plazo y la seguridad de un programa de este tipo y con ulterioridad lo hicieron muchos otros autores.

El requisito es un paciente o una familia colaboradores y bien motivados. El paciente debe tener un control adecuado de las manos o un miembro de la familia debe tener la voluntad de cateterizar; además, también se debe obtener una exposición uretral suficiente.

Gaham (1989) informó una consideración excelente de los factores implicados en el programa de cateterismo en el paciente con una limitación funcional, como en muchos pacientes con disfunción neurogénica de las vías urinarias inferiores. Es ventajoso contar con una enfermera especializada que instruya a los pacientes y las familias en el régimen; les proporciona instrucciones escritas comprensibles para refrescar su memoria en relación con la técnica, las precauciones y las señales de peligro; y proporciona un apoyo continuo a los que llaman con preguntas o problemas atribuibles a su régimen. La enseñanza del autocateterismo intermitente limpio requiere un enfoque por que el instructor comunique su aceptación del procedimiento. Al inicio, muchos pacientes se encuentran en extremo reticentes a realizar cualquier procedimiento en sus personas que involucre a los genitales. Los pacientes necesitan una explicación cuidadosa de las ventajas del cateterismo intermitente limpio y palabras tranquilizadoras acerca de que es simple y no los atará a sus casas o a un esquema horario absoluto. Además, la selección correcta del equipo según la inteligencia y el nivel funcional del paciente aumentan la aceptación y el cumplimiento con el programa. Los pacientes que se encuentran reticentes al inicio luego se asombran por la facilidad con la que se establece uno de estos regímenes.

Para los adultos de sexo masculino por lo general se utiliza un catéter Nº 14 o 16 Fr de goma roja. En los que presentan deterioro de las habilidades motoras finas, puede ser más fácil que se inserten catéteres de plástico más rígido. Una ventaja notable sobre los catéteres de goma roja es su longevidad. Pueden reutilizarse por tiempo indefinido y hervirse o calentarse en el microondas para su esterilización (Douglas y col., 1990). Para los pacientes de sexo femenino, se recomiendan catéteres de plástico descartables; son económicos, muy convenientes y pueden obtenerse bajo muchos planes de seguro. También se pueden utilizar catéteres de goma roja.

Las complicaciones que se deben vigilar y que observamos pueden ser falsas vías uretrales, perforación vesical y deterioro silencioso de las vías urinarias superiores. La bacteriuria es frecuente, pero no la infección sintomática. Cuando esto ocurre, debe tratarse con antibioticoterapia a corto plazo. La profilaxis con antibióticos o antisépticos en este grupo de pacientes se considera en el capítulo 14, Infecciones de las vías urinarias.

Cateterismo continuo

Por lo general los catéteres uretrales permanentes se utilizan para el drenaje vesical breve, y en nuestra opinión y en la de otros autores el uso cuidadoso de un catéter de diámetro pequeño durante un período breve no parece comprometer el resultado final, al menos en la medida en que se aplique al manejo vesical inicial en la lesión de la médula espinal (Lloyd y col., 1986).

En ocasiones, más a menudo en las mujeres, un catéter permanente es un tipo de tratamiento de último recurso para el drenaje vesical prolongado. Casi todos estos pacientes tienen bacteriuria después de cierto período. Una vejiga fibrótica y contraída puede ser el resultado final. Se pueden formar cálculos vesicales sobre el catéter o sobre el balón de retención. Las complicaciones uretrales son relativamente poco frecuentes en las mujeres cuando se ejercen los cuidados apropiados, pero puede producirse un espasmo vesical que produce incontinencia urinaria alrededor del catéter. Se debe resistir la tentación de utilizar un catéter de mayor calibre con un balón de mayor capacidad, porque el uso continuo de este sistema de drenaje combinado con cierta presión sobre el catéter puede generar erosión del cuello vesical. Al inicio puede ser más cómodo un catéter suprapúbico y obvia las complicaciones uretrales en el hombre, la principal ventaja de este tipo de drenaje continuo durante períodos más prolongados. **Sin embargo, el uso de un catéter suprapúbico no obvia la pérdida uretral con la contracción del detrusor, ni proporciona un drenaje mejor o menos pérdida en los pacientes con incontinencia esfinteriana**. Cuando se produce bloqueo o descolocación, el personal de enfermería puede estar reticente a cambiar este tipo de catéter sin asistencia del médico.

Hay controversia, gran parte de ella reciente, sobre si el cateterismo permanente prolongado en la población con discapacidad neurológica se asocia con un resultado peor en relación con las complicaciones importantes de las vías urinarias superiores e inferiores o la calidad de vida. Una vez que el cateterismo intermitente limpio se convirtió en una opción popular, no se recomendó el cateterismo permanente para ninguna situación, salvo las desesperantes, solo debido a infección y a la aparición de otras complicaciones urológicas. El artículo de Jacobs y Kaufman (1978), se citaba a menudo para mostrar que el retiro de un catéter permanente en los hombres con lesión de la médula espinal prevenía el deterioro renal. Lo que este artículo en realidad mostró fue que se registraban más complicaciones renales y otros trastornos urológicos con el uso prolongado (> 10 años) que con el breve (extraído inmediatamente después de la lesión). Hackler (1982) informó el deterioro renal acelerado en pacientes con lesión de la médula espinal manejados con un cateterismo suprapúbico prolongado. McGuire y Savastano (1984) informaron un pronóstico peor en las mujeres con un catéter uretral permanente en las que realizaban cateterismo intermitente limpio después de 2 a 12 años. De 13 en el primer grupo, el 54% tuvo cambios adversos en la pielografía IV, en oposición al 0% en el último grupo. Otras complicaciones urológicas también fueron más frecuentes y graves en el primer grupo.

Talbot y col. (1959) fueron de los primeros en sugerir un curso renal relativamente benigno para el cateterismo permanente en el paciente con una lesión de la médula espinal. Dewire y col. (1992) revisaron la evolución de 32 pacientes cuadripléjicos manejados con un catéter permanente y 25 sin él. Los grupos fueron comparables a grandes rasgos, y el seguimiento duró 10 años o más. Las incidencias de las complicaciones de las vías urinarias superiores e inferiores y el deterioro renal no fueron significativamente diferentes. Chao y col. (1993) hicieron una revisión similar en 32 pacientes con lesión de la médula espinal y un catéter uretral permanente (14) o suprapúbico (18) contra 41 sin él. El seguimiento fue de 20 años o más. Aunque el grupo con cateterismo tuvo una prevalencia mayor de cicatrices en las vías superiores y

caliectasias, no se observaron diferencias significativas en otros índices de función renal o en la prevalencia de otras complicaciones urológicas.

Jackson y De Vivo (1992) comunicaron los resultados del cateterismo permanente en 108 mujeres después de una lesión de la médula espinal seguidas durante 2 a 5 años (56 mujeres), 6 a 9 años (31 mujeres), y 10 años o más (21 mujeres). En comparación con la población masculina, la mayoría de la cual se manejó con un drenaje con condón, no hubo ninguna diferencia en las complicaciones de las vías urinarias superiores o inferiores. La función renal se evaluó mediante el flujo plasmático renal efectivo, cuantificado en un centellograma renal. Barnes y col. (1993) arribaron a la conclusión de que los catéteres suprapúbicos a largo plazo eran bien tolerados por los pacientes con vejigas neuropáticas. Sobre la base de las respuestas de 32 de 35 que expresaron una opinión, el 84% estaba satisfecho. Sin embargo, el seguimiento fue corto (3 a 66 meses; media, 23 meses). En 2 de 12 pacientes evaluables a más de 2 años (duración exacta no especificada), hubo un aumento en la creatinina en suero. Sin embargo, aparecieron otros problemas en la totalidad del grupo. Se registró un bloqueo recurrente del catéter en el 38%, infecciones urinarias sintomáticas recurrentes en el 23% y catéteres desplazados, que requirieron la reinserción en el quirófano, en el 15%. Se produjo una pérdida uretral en 8 de 14 mujeres con un catéter suprapúbico aislado y en 6 de 16 hombres.

MacDiarmid y col. (1995) comunicaron cateterismo suprapúbico en 44 pacientes con lesión de la médula espinal, con un seguimiento que varió de 12 a 150 meses (media, 58). Estos autores informaron que ningún paciente tenía deterioro renal o reflujo vesicoureteral, y que las incidencias de incontinencia, infección y cálculos eran aceptables. El 11% tenía una pérdida, el 100% tenía bacteriuria, el 41% cálculos vesicales y el 7%, cálculos renales. El 36% de los pacientes presentó episodios de bloqueo del catéter y hubo hematuria macroscópica que condujo a la hospitalización en el 5%. Sheriff y col. (1998) analizaron el resultado clínico en una encuesta de satisfacción de 185 pacientes con disfunción vesical neuropática tratada con cateterismo suprapúbico prolongado (seguimiento, 3 a 68 meses; media, 24 meses). Solo 8 individuos mantuvieron un catéter suprapúbico durante más de 2 años. Los autores comunicaron un nivel general de satisfacción (el 82% pensaba que el cateterismo suprapúbico había mejorado sus vidas), pero debemos destacar que la razón principal para este procedimiento fue el fracaso del cateterismo intermitente limpio por una mala función de las manos. Con este seguimiento relativamente corto, se observó que 5 pacientes habían tenido una inserción del intestino delgado al colocar el catéter, 2 desarrollaron una hemorragia importante, 2 requirieron reposición del catéter por falla del drenaje, 1 requirió una nueva inserción por descolocación y 8 tuvieron incontinencia persistente. Se produjo un bloqueo recurrente del catéter en el 18%. Se registró bacteriuria en el 98% de los pacientes, pero solo se produjo una infección sintomática recurrente en el 4%. Solo 103 de los 185 pacientes llenaron el cuestionario de satisfaccción, y entre el 3 y el 17% de éstos no respondió la pregunta principal de la encuesta. Los autores arribaron a la conclusión de que el cateterismo suprapúbico es "un método efectivo y bien documentado de manejo en pacientes seleccionados con disfunción vesical neuropática para los que solo la cirugía mayor proporcionaría de otro modo una solución a la incontinencia".

Sekar y col. (1997) comunicaron sobre el efecto de diferentes métodos de manejo vesical en 1.114 pacientes con lesión de la médula espinal, utilizando el flujo plasmático renal efectivo total y del riñón individual como medida de resultado primario. El 20% de estos pacientes se seguió como mínimo durante 10 años, y el 40% se seguió como mínimo durante 5 años. Sin embargo, el seguimiento máximo en el 51,3% de los pacientes fue de 0 a 3 años, difícilmente una muestra a largo plazo. Es difícil determinar los métodos exactos de manejo urinario en el momento del alta, porque los datos del alta de alrededor de 200 pacientes no se incluyeron en el estudio. Además, se comentó que la mayoría de los hombres que recibió el alta con cateterismo intermitente limpio cambió su método de manejo en una fecha ulterior al drenaje con catéter y condón. Los autores llegaron a la conclusión de que se produjeron muy pocos cambios en la función renal a medida que aumentaba el tiempo desde la lesión y no hubo diferencias clínicamente significativas en la función renal con el tiempo entre las personas que utilizaron diferentes métodos de manejo vesical.

En época más reciente, Weld y Dmochowski comunicaron una revisión retrospectiva de 316 pacientes poslesión traumática de la médula espinal con un seguimiento medio de 18,3 años. Los métodos de manejo vesical incluyeron cateterismo uretral crónico en 114 pacientes, cateterismo intermitente limpio en 92, micción espontánea en 74 y cateterismo suprapúbico en 36. Se registraron complicaciones en términos de infecciones (epididimitis y pielonefritis), cálculos renales y vesicales, complicaciones uretrales (estrechez y absceso periuretral) y anomalías radiológicas (reflujo vesicoureteral y hallazgos urográficos anormales). En términos globales, se registraron 398 complicaciones, de las cuales 236 se desarrollaron en 61 pacientes (53,5%) con cateterismo uretral crónico, 48 en 16 (44,4%) con cateterismo suprapúblico, 57 en 24 (32,4%) que orinaban en forma espontánea y 57 en 25 pacientes (27,2%) con cateterismo intermitente limpio. Los gráficos de barras separadas para cada tipo de complicación parecen confirmar la superioridad global del cateterismo intermitente limpio como la forma menos problemática de manejo. Estas conclusiones pueden relacionarse con las observadas por Weld y col. (2000) sobre los efectos sobre la distensibilidad vesical en pacientes con lesión de la médula espinal manejados mediante cateterismo intermitente limpio contra cateterismo uretral permanente. El análisis de regresión logística de distensibilidad contra manejo vesical e intervalo desde la lesión mostró que el cateterismo intermitente limpio y la micción espontánea se asociaban más con distensibilidad normal que con cateterismo uretral permanente. La baja distensibilidad se asoció estadísticamente con reflujo vesicoureteral, anomalías radiológicas de las vías urinarias, pielonefritis clínica y cálculos de las vías urinarias superiores.

Jamil y col. (1999) comunicaron la urodinamia ambulatoria en 30 pacientes con lesión de la médula espinal cuyas vejigas se manejaron con catéter uretral permanente. Estos autores observaron que los catéteres permanentes con drenaje libre no constituían una garantía de una presión intravesical constantemente baja –se observaron contracciones del detrusor que producen elevaciones de la presión intravesical mayores que 40 cm H_2O hasta durante 4,5 minutos en 11 de estos pacientes-. Estos pacientes habían utilizado un catéter permanente durante una media de 14,3 años (intervalo, 4 a 36 años). Se observaron cicatrices renales en 9 pacientes; y de éstos, 6 estaban en el grupo con las contracciones vesicales anormales, mientras que solo 5 de los 21 pacientes con riñones normales tenían estas elevaciones de la presión. La correlación clínica que los autores destacan es su idea de que el mantenimiento de una vejiga distensible y la supresión de las contracciones de alta presión en estos pacientes con cateterismo crónico pueden desempeñar un papel en la prevención del deterioro renal.

Por lo tanto, **hay cierta controversia acerca de la enseñanza clásica de que el cateterismo vesical continuo prolongado en pacientes con disfunción de vejiga neurogénica debe evitarse a toda costa. Obviamente hay situaciones en las que ese manejo es conveniente y necesario. La mayoría de los estudios que intentan comparar los métodos de manejo en relación con las complicaciones de las vías urinarias superiores e inferiores están alterados de ciertas formas que impiden la aceptación total de sus conclusiones.** En ausencia de un estudio aleatorizado prospectivo o al menos de datos "más claros", la comodidad del paciente y la familia, la conveniencia y la calidad de vida deben considerarse con firmeza en esta decisión.

La controversia del carcinoma

Kaufman y col. (1977) **comunicaron el desarrollo de un carcinoma de vejiga en 6 de 59 pacientes con lesión de la médula espinal que habían tenido catéteres permanentes prolongados**. Todas fueron lesiones pavimentosas. Cuatro de estos pacientes no tenían tumores obvios visibles en la endoscopia, y el diagnóstico se estableció mediante biopsia vesical. Cinco de estos pacientes tenían también elementos de células transicionales en su tumor. Broecker y col. (1981) evaluaron 81 pacientes consecutivos con lesión de la médula espinal con un catéter urinario permanente durante más de 10 años. Aunque los investigadores no encontraron carcinoma franco en ninguno de los pacientes, registraron una metaplasia pavimentosa de la vejiga en 11 y leucoplaquia en 1. Locke y col. (1985) observaron 2 casos de carcinoma de células pavimentosas de la vejiga en 25 pacientes consecutivos con lesión de la médula espinal cateterizados durante un mínimo de 10 años. Bickel y col. (1981) comunicaron 8 casos de cáncer de vejiga en hombres con lesión de la médula espinal, aunque el denominador fue dudoso. Cuatro de éstos se habían manejado mediante cateterismo permanente durante 7, 10, 14 y 19 años, respectivamente. Todos estos tenían un carcinoma de células transicionales, mientras que en los otros 4 hubo 2 casos de carcinoma de células transicionales y 2 de células pavimentosas. En la serie de Chao y col. (1993) 6 pacientes desarrollaron cáncer vesical, 3 de ellos tenían catéteres permanentes (de un total de 32) y 3 (de 41) no. Stonehill y col. (1996) revisaron en forma retrospectiva todos los tumores vesicales en sus pacientes con lesión de la médula espinal y los compararon con controles similares. Estos autores observaron 17 tumores malignos y 2 de vejiga benignos. Los catéteres permanentes y el antecedente de cálculos vesicales fueron factores de riesgo estadísticamente significativos.

¿Se debe realizar la cistoscopia de screening en los pacientes con lesión de la médula espinal y cateterismo crónico? Algunos piensan que permitirá una etapa anterior del diagnóstico del cáncer de vejiga y, por lo tanto, tendrá una ventaja en la supervivencia (Navon y col., 1997); **otros creen que la cistoscopia no cumple los criterios aceptados para el screening del cáncer primario de vejiga en los pacientes con lesión de la médula espinal** (Yang y Clowers, 1999). **Por cierto, todos estarían de acuerdo en que estos pacientes con hematuria macroscópica de inicio reciente deben evaluarse con algunas imágenes de las vías urinarias superiores, citología urinaria y cistoscopia, tal vez con una biopsia al azar.** Nosotros seguimos evaluando a los pacientes que tienen un drenaje prolongado con catéter permanente con cistoscopia, lavados vesicales para citología y, cuando está indicado, biopsias vesicales.

Derivación urinaria

Aunque era habitual en el pasado para el tratamiento de la disfunción miccional neurogénica, en el presente la **derivación supravesical** rara vez está indicada en cualquier paciente que solo tiene una disfunción miccional. **Las indicaciones pueden ser: 1) hidronefrosis progresiva y dilatación intratable de las vías urinarias superiores** (que puede ser causada por obstrucción en la unión ureterovesical por una vejiga gruesa y trabeculada, o por un reflujo vesicoureteral que no responde a las medidas conservadoras), **2) episodios recurrentes de urosepsis** y **3) ineficacia intratable de llenado/almacenamiento o de evacuación cuando el cateterismo intermitente limpio es imposible.** El ejemplo del éxito de la vesicostomía cutánea en niños indica que se puede lograr la derivación incontinente cutánea en el nivel de la vejiga sin necesidad de reimplantación ureteral mediante **ileovesicostomía o un procedimiento de "chimenea"**. Otra ventaja de la ileovesicostomía sobre un reservorio intestinal es que su reversión es más fácil si surge una situación así.

La **derivación continente** requiere que el paciente pueda realizar el cateterismo intermitente limpio o que haya una asistencia para hacerlo. Las ventajas de la derivación de reservorio continente son obvias, pero introducen la posibilidad del deterioro de las vías urinarias superiores secundario al almacenamiento de alta presión, con reflujo vesicoureteral o sin él. La derivación continente puede realizarse con anastomosis al muñón uretral, que tiene al menos la posibilidad de basarse menos en el cateterismo intermitente limpio. No presentamos aquí otra

explicación de la derivación urinaria e invitamos al lector a los capítulos 71, Reconstrucción del tracto urinario en los niños; 106, Uso de segmentos intestinales y derivación urinaria; 107, Derivación urinaria continente cutánea, y 108, Derivación urinaria ortotópica para una revisión contemporánea.

La vejiga artificial

Los órganos protésicos aportaron buenos resultados en muchas regiones del cuerpo, y en términos superficiales parecería un asunto sencillo reemplazar un reservorio biológico como la vejiga urinaria con un dispositivo de almacenamiento/evacuación mecánico. Sin embargo, a pesar de los numerosos intentos en los últimos 50 años, no parece que estemos muy cerca de este objetivo. En una revisión excelente que incluye la consideración de todos los aspectos del desarrollo de una vejiga artificial, Desgrandchamps y Griffith (1999) describieron como **objetivos** una **estructura que proporcione el almacenamiento adecuado de la orina con una evacuación voluntaria completa de orina, mientras preserva la función renal. La estructura de la vejiga artificial debe ser biocompatible y resistente a la formación de costra urinaria, así como tolerante a la infección bacteriana.** Hubo numerosos materiales aloplásticos (no biológicos) considerados para ese uso, y se los describe en este capítulo, junto con la consideración de distintos conceptos de diseño (la mayoría fracasados) para el reemplazo por la vejiga artificial. Los autores descrieron lo que consideran ciertas **pautas convenientes para diseños futuros** como las siguientes:

1. Las anastomosis directas entre el tejido viviente y la prótesis deben ser tan limitadas como sea posible.
2. Es preferible un reservorio de estructura compuesta, que pruebe ser resistente a la formación de costra en el largo plazo, permitia la penetración tisular para asegurar las anastomosis herméticas y reduzca los riesgos de pérdidas urinarias.
3. Se requiere un llenado y una evacuación activos del reservorio; el peristaltismo ureteral aislado no puede asegurar el llenado confiable de una vejiga flexible artificial; la gravedad sola es insuficiente para asegurar la evacuación completa.
4. Se necesitarán nuevas tecnologías para resolver los problemas de infecciones y formación de costra, que seguirán siendo, en opinión de estos autores, los factores limitantes de un injerto protésico aloplástico tradicional. También mencionaron la posibilidad de una vejiga artificial fabricada mediante ingeniería tisular que se presume que anularía el riesgo de formación de costra e infección al evitar el uso de cualquier material intraurinario aloplástico.

Dispositivos colectores externos

Lamentablemente no se aprobó todavía ningún dispositivo colector externo para la mujer, sobre todo debido a las dificultades de fijación y recolección a prueba de pérdidas. Por lo general, los dispositivos colectores externos en el hombre (un condón o un catéter de Texas) son satisfactorios, en la medida de lo concerniente a la recolección de orina, pero son inaceptables para muchos pacientes debido al equipamiento visible necesario y a las pérdidas de orina a menudo maloliente que pueden presentarse. Dado que muchos pacientes con disfunción neurogénica de las vías urinarias inferiores tienen deterioro de la sensibilidad, es fácil que estos dispositivos produzcan una necrosis grave por presión del pene hacia el extremo y que incluye la uretra (Golji, 1981). Un dispositivo colector que no tenga una banda para arrollar separada única ni un anillo de aplicación ofrece al menos una ventaja teórica por esta razón. Mantenerlo es un problema importante en algunos pacientes con lesión de la médula espinal debido a la incapacidad para sustentar un dispositivo durante una contracción miccional enérgica, a menudo asociada con una longitud insuficiente del pene, y por las laceraciones recurrentes de la piel peniana, que exigen el uso transitorio de un catéter de Foley. Van Arsdalen y col. (1981) describieron el uso de prótesis penianas no inflables en este tipo de paciente, con la facilidad resultante para aplicar y mantener ese dispositivo. Esto es en particular una ventaja en los pacientes que también están interesados en una prótesis por razones de potencia. Sin embargo, debemos destacar que la pérdida del implante peniano en estos pacientes es mucho mayor que en la población general (25% en esta serie). Para problemas similares resultantes de un falo en retroceso, Binard y col. (1993) describen una "penoplastia".

Productos absorbentes

Los productos absorbentes, tipos de dispositivos de recolección, representan un último recurso para muchos pacientes. La sustancia ideal como apósito de absorción es aquella sumamente permeable y absorbente. Inmediatamente en contacto con el paciente hay una capa de material hidrófobo, a través del cual la orina pasa al apósito absorbente, el que a su vez está rodeado por un material hermético que mantiene la ropa seca. En condiciones ideales, el material hidrófobo mantiene al paciente relativamente seco y reduce tanto como sea posible la irritación. Se puede encontrar una revisión excelente de los tipos de dispositivos disponibles para hombres y mujeres, así como de los dispositivos colectores externos y los de compresión uretral y del cuidado de la piel en el libro de Newman (1997) y el catálogo disponible en la National Association for Continence (2000).

TRATAMIENTO PARA FACILITAR LA EVACUACIÓN VESICAL

Aumento de la presión intravesical/contractilidad vesical

Compresión externa, maniobra de Valsalva

La maniobra de Credé (compresión manual de la vejiga) **es muy eficaz en los pacientes con tono vesical disminuido que pueden generar una presión intravesical mayor que 50 cm H_2O con esta maniobra y en los**

que la resistencia al tracto de salida es limítrofe o está disminuida (Wein y Barrett, 1988). La técnica para evacuar mediante el método de Credé con la mano abierta implica la colocación de los pulgares de cada mano sobre el área de las espinas ilíacas anterosuperiores y del resto de los dedos sobre la región suprapúbica, con una superposición ligera de los pulpejos de los dedos. Los dedos ligeramente superpuestos presionan en el abdomen y, cuando llegan por detrás de la sínfisis, presionan hacia abajo para comprimir el fondo de la vejiga. Luego ambas manos presionan con tanta profundidad como sea posible en la cavidad pelviana real. A veces la compresión puede lograrse de manera más eficiente mediante el uso del puño cerrado de una mano o con una toalla enrollada.

Se puede lograr un aumento similar de la presión intravesical con el esfuerzo abdominal (**maniobra de Valsalva**). La técnica correcta implica sentarse y dejar que el abdomen protruya hacia adelante sobre los muslos. Durante el esfuerzo en esta posición, puede ser ventajoso abrazar las rodillas y las piernas para evitar cualquier protrusión del abdomen. El aumento de la presión intravesical de esta forma requiere el control voluntario de la pared abdominal y los músculos diafragmáticos. Es obvio que la maniobra de Credé requiere un control suficiente de la mano. El esfuerzo en el momento de aplicar la maniobra de Credé en general es contraproducente, porque aumenta la presión intraabdominal y produce protrusión de la pared abdominal, que entonces tiende a elevar y separar la mano que comprime del fondo de la vejiga. Si los arcos reflejos están intactos, esto también produce contracción del músculo estriado. La maniobra de Credé es mucho más fácil en un paciente con una pared abdominal delgada y laxa que en una persona tensa u obesa, y es menos complicada en un niño que en un adulto.

Esas "evacuación" no es fisiológica y es resistida por las mismas fuerzas que en condiciones normales bloquean la incontinencia de esfuerzo. Por lo general no se producen cambios adaptativos (formación de un embudo) del tracto de salida vesical con las maniobras de compresión externa de cualquier tipo. Como lo mencionamos antes, en realidad pueden producirse incrementos en la resistencia del tracto de salida (por medio de un mecanismo reflejo). Cuando no se genera un mecanismo adecuado, pueden considerarse otros tipos de tratamiento para disminuir la resistencia del tracto de salida; sin embargo, éstos pueden comprometer la continencia urinaria. El **reflujo vesicoureteral es una contraindicación relativa** a la compresión externa o la maniobra de Valsalva, sobre todo en los pacientes capaces de generar una presión intravesical alta al hacerlo.

La máxima probabilidad de éxito con este modo de tratamiento (aunque algunos dirían que nunca debe utilizarse) se halla en el paciente con una vejiga arrefléxica e hipotónica o atónica, y cierta desnervación del tracto de salida (esfínter liso, estriado o ambos). No es raro que este paciente tenga también incontinencia de esfuerzo. El empleo continuo de una compresión externa o de la maniobra de Valsalva implica que la presión intravesical entre los intentos de micción está constantemente por debajo de la asociada con el deterioro de las vías urinarias superiores. Ésta puede ser una presunción errónea, y se necesitan un seguimiento cuidadoso y una evaluación periódica para evitar esta complicación. **El mal uso más flagrante de esta forma de manejo se registra en el paciente con una vejiga descentralizada o desnervada en el que ya se desarrolló una menor distensibilidad durante el llenado y el almacenamiento**. En este paciente, se pueden desarrollar en forma silenciosa presiones intravesicales mayores que las necesarias para producir un deterioro de las vías urinarias superiores con un llenado mínimo, entonces la compresión externa y la maniobra de Valsalva bajo aquellas circunstancias simplemente agravan una situación ya peligrosa.

Promoción o iniciación de contracciones reflejas

En la mayoría de los tipos de lesión o enfermedad de la médula espinal caracterizados por hiperreflexia del detrusor, la estimulación manual de ciertas áreas dentro de los dermatomas sacros y lumbares puede provocar a veces una contracción vesical refleja (Wein y Barrett, 1988). Esta **"micción por gatillo"** a veces se induce tirando de la piel o el pelo del pubis, el escroto o el muslo, comprimiendo el clítoris o mediante la estimulación rectal digital. Según la referencia clásica (Glahn, 1974), el método más eficaz para iniciar una contracción refleja es la presión manual suprapúbica rítmica (siete u ocho pulsos cada 3 segundos). Se considera que esta actividad produce un efecto sumatorio sobre los receptores de tensión en la pared vesical, lo que conduce a una descarga neural aferente que activa el arco reflejo vesical. En condiciones ideales, las contracciones así producidas serán sostenidas y de una magnitud suficiente. Los pacientes que pueden ser capaces de inducir contracción vesical de esta forma deben ser alentados para que encuentren sus propios "puntos gatillo" óptimos y su propia posición para orinar. Para esto se necesita destreza manual para poder utilizar un lebillo u orinal, o bien poder usar un dispositivo colector externo. Si estos pacientes presentan disinegia significativa del esfínter, tales maniobras deben combinarse con las que disminuyen la resistencia en el tracto de salida. En ocasiones, esta forma de inducir la contracción vesical es posible y conveniente en los pacientes con enfermedad supraespinal y contracciones vesicales involuntarias. Si la evacuación inducida se puede llevar a cabo con la frecuencia suficiencia como para mantener el volumen y la presión vesical por debajo del umbral de activación del reflejo miccional y del nivel peligroso para el deterioro de las vías urinarias superiores, es posible "controlar" la incontinencia. En realidad, esto se convierte en una forma de micción temporizada.

Algunos médicos siguen creyendo que el establecimiento de un patrón rítmico de llenado y evacuación vesical con un ingreso copioso de líquidos, y pinzando y despinzando en forma periódica un catéter permanente, o mediante cateterismo intermitente limpio, puede "condicionar" o "entrenar" el reflejo miccional. Por cierto, estos regímenes son beneficiosos para concentrar la atención en las vías urinarias y asegurar un ingreso suficiente de líquidos. También es cierto que se puede lograr una función equilibrada de las vías urinarias inferiores mientras un paciente se encuentra en uno de estos pro-

gramas (Opitz, 1984; Menon y col., 1992), pero se desconoce si se trata de una relación causa-efecto y es difícil probarlo.

Xiao y de Groat (1999) comunicaron un conjunto fascinante de experimentos que se relaciona con el concepto de establecer o promover una vía refleja para la micción. Estos individuos crearon una vía refleja de piel a SNC a vejiga en gatos mediante microanastomosis intradurales de la raíz ventral L7 izquierda a la raíz ventral S1, lo que dejó a la raíz dorsal L7 intacta para conducir señales aferentes cutáneas. Se pudo iniciar una contracción del detrusor raspando la piel o mediante electroestimulación percutánea en el dermatoma L7. Esta nueva vía refleja podría iniciar la micción sin disinergia del esfínter estriado. Este reflejo podía obtenerse después de la sección de la médula espinal en los niveles L2-L3 o L7-S1. La vía está mediada por la transmisión colinérgica tanto en los niveles ganglionar como periférico, como se muestra mediante los experimentos de bloqueo colinérgico. Por lo tanto, en este modelo experimental los axones motores somáticos pueden inervar las células de los ganglios vesicales parasimpáticos y transferir así la actividad refleja somática a las vías urinarias inferiores.

Tratamiento farmacológico

Agentes parasimpaticomiméticos

Dado que una importante proporción de la vía final común en la contracción vesical fisiológica es la estimulación de los sitios receptores colinérgicos muscarínicos posganglionares parasimpáticos, podría esperarse que **los agentes que imitan las acciones de la acetilcolina sean efectivos en el tratamiento de los pacientes que no pueden evacuar debido a una contractilidad vesical insuficiente**. La acetilcolina no puede utilizarse con fines terapéuticos debido a su acción en los niveles central y ganglionar, y por su rápida hidrólisis por la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa (Brown y Taylor, 1996). Hay muchos agentes similares a la acetilcolina, pero solo el cloruro de betanecol (Urecholine, Duvoid, otros) muestra una acción in vitro relativamente selectiva sobre la vejiga urinaria y el intestino, con poca acción nicotínica o ninguna (Brown y Taylor, 1996). El betanecol es resistente a la colinesterasa y produce una contracción in vivo del músculo liso de todas las áreas de la vejiga (Zderic y col., 1995) (véase cap. 23, Fisiología y farmacología de la vejiga y la uretra).

El betanecol o agentes similares se recomendaron para el tratamiento de la retención urinaria posoperatoria o posparto, pero solo si el paciente está vigil y alerta, y no hay obstrucción del tracto de salida. La dosis recomendada fue 5 a 10 mg por vía subcutánea. Durante más de 50 años se recomendó el betanecol para el tratamiento de la vejiga atónica o hipotónica y se comunicó que es eficaz para lograr la "rehabilitación" del detrusor atónico o hipotónico crónico (Sonda y col., 1979). También se informó que estimula o facilita el desarrollo de contracciones vesicales reflejas de los pacientes en shock medular secundario a una lesión de la médula espinal suprasacra (Perkash, 1975).

Aunque se informó que el betanecol aumenta la motilidad gastrointestinal y se utilizó en el tratamiento del reflujo gastroesofágico, y parece que se observaron buenos resultados anecdóticos en pacientes específicos con disfunción miccional, **hay poca o ninguna evidencia que apoye su éxito para facilitar la evacuación vesical en una serie de pacientes en los que el fármaco fue la única variable** (Finkbeiner, 1985). En un conjunto de ensayos una dosis subcutánea farmacológicamente activa (5 mg) no mostró cambios importantes en los parámetros de flujo ni en el volumen residual de orina en: 1) un grupo de mujeres con un volumen residual de orina mayor o igual que el 20% de la capacidad vesical, pero sin evidencia de enfermedad neurológica u obstrucción del tracto de salida, 2) un grupo de 27 mujeres "normales" de alrededor de la misma edad, o 3) un grupo de pacientes con una prueba de supersensibilidad al betanecol positiva (Wein y col., 1980a, 1980b). Esta dosis aumentó la presión de llenado cistométrica y también disminuyó el umbral de capacidad vesical, hallazgos descritos por otros (Sonda y col., 1979) con anterioridad. **Por lo general, en los estudios a corto plazo en los que el fármaco fue la única variable no se pudo demostrar una eficacia importante en términos de datos de flujo y volumen residual de orina** (Barrett, 1981). Farrell y col. (1990) llevaron a cabo un ensayo aleatorizado a doble ciego que observó los efectos de dos protocolos de manejo de catéteres y el efecto del betanecol sobre la retención posoperatoria después de la cirugía para incontinencia ginecológica. Estos autores arribaron a la conclusión de que el betanecol no era útil en absoluto en esta circunstancia. **Aunque puede producir un aumento de la tensión del músculo liso vesical, como debería esperarse a partir de los estudios in vitro, su capacidad para estimular o facilitar una contracción vesical similar a la fisiológica coordinada y sostenida en pacientes con disfunción miccional fue poco impresionante** (Finkbeiner, 1985; Andersson, 1988).

Es difícil encontrar datos urodinámicos reproducibles que apoyen las recomendaciones para el uso de betanecol en cualquier categoría específica de pacientes. La mayoría de los informes a largo plazo en estos pacientes, si no todos, no son prospectivos ni doble ciego, y no excluyen los efectos de otros regímenes simultáneos (como el tratamiento de la infección urinaria, la descompresión vesical, la evacuación cronometrada u otros tipos de terapeútica que afectan la vejiga o el tracto de salida), una observación importante a considerar cuando se comunican estudios de estos fármacos. Establecer si las dosis repetidas de betanecol o cualquier agonista colinérgico pueden lograr el efecto clínico que una sola dosis no puede es entrar en especulaciones, al igual que las sugerencias de que el fármaco tiene un modo de acción o un efecto diferente sobre el músculo vesical atónico o descompensado que sobre el tejido normal. El betanecol, administrado por vía subcutánea, produce una mayor conciencia de una vejiga distendida (Downie, 1984). Esto podría facilitar una evacuación más frecuente con volúmenes más bajos y ayudar así a evitar la sobredistensión, pero, parecería, solo en una vejiga capaz de contraerse.

O'Donnell y Hawkins (1993) administraron 5 mg de betanecol por vía subcutánea a 10 hombres neurológicamente intactos y realizaron las siguientes observaciones cistométricas: el volumen vesical en el primer deseo miccional disminuyó (220 mL a 85 mL), la capacidad vesical máxima se redujo (380 mL a 160 mL), el primer deseo de orinar se presentó con una presión más alta (5 cm H_2O contra 28 cm H_2O) y se redujo la distensibilidad. Estos autores arribaron a la conclusión de que el fármaco afecta la capacidad vesical para acomodar volumen. Los pacientes estaban cómodos con una presión vesical de reposo de 20 cm H_2O (infrecuente en su población) y las presiones en capacidad vesical máxima fueron considerablemente más altas de lo que puede observarse bajo condiciones normales. Esto sugirió que la presión vesical aislada no es un factor importante en la percepción de una sensación del primer deseo miccional o que el betanecol altera algo el umbral en el que se produce la percepción del deseo miccional (porque estos pacientes mostraron una tolerancia a una mayor presión intravesical antes del primer deseo miccional y a una capacidad vesical máxima).

No hay acuerdo acerca de si la estimulación colinérgica produce un aumento de la resistencia uretral (Wein y col., 1980a, 1980b). Parecería que de hecho las dosis activas farmacológicas aumentan la presión de cierre uretral, al menos en los pacientes con hiperreflexia del detrusor (Sporer y col., 1978). Por supuesto, esto tendería a inhibir la evacuación vesical. En cuanto a si los agonistas colinérgicos pueden combinarse con agentes para disminuir la resistencia en el tracto de salida para facilitar la evacuación y lograr un efecto aditivo o sinérgico, nuestra experiencia con este tratamiento, utilizando incluso 200 mg de betanecol oral por día, fue en extremo desalentadora. Por cierto, la mayoría de los médicos acuerda en que una dosis diaria dividida total de 50 a 100 mg pocas veces afecta cualquier parámetro urodinámico en absoluto.

La cuestión sobre si el betanecol puede ser eficaz en un paciente particular puede responderse mediante un ensayo breve controlado urodinámicamente en el que la institución del tratamiento sea la única variable. En el laboratorio un reflejo miccional funcionante es un requerimiento absoluto para la producción de una contracción vesical sostenida por una inyección subcutánea del fármaco (Downie, 1984). **Los pacientes con lesiones incompletas de la neurona motora inferior son el grupo más razonable para un ensayo de betanecol** (Awad, 1985), aunque puede requerirse una administración subcutánea. Por lo general hay acuerdo en que, al menos en una vejiga "desnervada", se necesita una dosis oral de 200 mg para producir los mismos efectos que una subcutánea de 5 mg (Diokno y Lapides, 1977).

Los efectos colaterales de los agentes colinomiméticos son rubor, náuseas, vómitos, diarrea, calambres gastrointestinales, broncoespasmo, cefalea, salivación, sudoración y dificultad con la acomodación visual (Brown y Taylor, 1996). El uso IM e IV puede precipitar efectos colaterales agudos y graves, que conducen a insuficiencia circulatoria aguda y paro cardíaco, por lo que está prohibido. Las **contraindicaciones** para el uso de esta categoría general de fármacos son asma bronquial, úlcera péptica, obstrucción intestinal, enteritis, cirugía gastrointestinal reciente, arritmias cardíacas, hipertiroidismo y cualquier tipo de obstrucción del tracto de salida vesical.

Un camino para aumentar la contractilidad vesical podría ser el refuerzo o el aumento colinérgico. Esta acción sería útil de forma aislada o combinada con un agente parasimpaticomimético. La **metoclopramida** (Reglan®) es un agonista dopaminérgico con propiedades colinérgicas. Tiene un efecto antiemético central en la zona gatillo quimiorreceptora y en el nivel periférico aumenta el tono del esfínter esofágico inferior, lo que promueve la evacuación gástrica. Sus efectos parecen relacionarse con su capacidad para antagonizar la acción inhibidora de la dopamina, aumentar la liberación de acetilcolina y sensibilizar los receptores muscarínicos del músculo liso gastrointestinal. Algunos datos en el perro sugirieron que este agente puede aumentar la contractilidad del detrusor (Mitchell y Venable, 1985), pero solo se comunicó un caso anecdótico de mejoría de la función vesical en un paciente diabético tratado en principio con este agente para una gastroparesia (Nestler y col., 1983).

La **cisaprida** es una benzamida sintética sustituida que aumenta la liberación de acetilcolina en el plexo de Auerbach (en el tracto gastrointestinal). En 15 pacientes con una lesión de la médula espinal completa tratados con 20 mg tres veces al día durante 3 días, Carone y col. (1993) observaron contracciones reflejas más tempranas y de mayor amplitud en los que se presentaban vejigas hiperactivas; en los pacientes con vejigas hipoactivas, hubo una disminución importante de la distensibilidad. También se registró una mayor actividad y una menor distensibilidad de la ampolla anorrectal sin ninguna alteración en la actividad del esfínter estriado. En otro estudio en pacientes parapléjicos se observó que la cisaprida disminuía el tiempo de tránsito colónico y la capacidad rectal máxima; también se observó una reducción incidental de la orina residual (aunque solo 51,5 a 27,7 mL) (Binnie y col., 1988). **La cisaprida se asoció con arritmias potencialmente fatales en pacientes susceptibles, o sea, que reciben un fármaco que inhibe el metabolismo de la cisaprida o prolonga el intervalo QT, o que tienen una enfermedad que predispone a esas arritmias. La FDA emitió una directiva en 1998 que contraindica el uso de cisaprida en estos pacientes** (Smalley y col., 2000). Sin embargo, el concepto aún es atractivo y espera el desarrollo de un compuesto selectivo de la vejiga.

Prostaglandinas

El uso de las prostaglandinas para facilitar la evacuación se basa en las **hipótesis de que estas sustancias contribuyen con el mantenimiento del tono vesical y la actividad contráctil vesical** (véase cap. 23, Fisiología y Farmacología de la vejiga y la uretra) (Andersson, 1993; Zderic y col., 1995; Andersson, 1999a, 1999b, 1999c; Andersson, 2000, para una explicación completa). Se demostró que las prostaglandinas y el tromboxano A_2 (TXA_2) están presentes en la vejiga humana en el siguiente orden cuantitativo: $PGE_2 > PGE_1$

> PGF_{2a} > TXA_2; **el músculo detrusor aislado es contraído por PGF_{2a}, PGE_1, PGE_2 y TXA_2** (véanse las referencias en Andersson, 2000). Los prostanoides se sintetizan en el nivel local tanto en el músculo como en la mucosa vesical y la síntesis se inicia por acción de distintos estímulos fisiológicos, como el estiramiento del músculo detrusor, la lesión mucosa y la estimulación nerviosa, el ATP y por mediadores de la inflamación (Andersson, 2000). **Los prostanoides pueden afectar la actividad vesical en forma directa por los efectos sobre el músculo liso o indirecta mediante efectos sobre la neurotransmisión.** Los posibles papeles mencionados por Andersson son: 1) neuromoduladores de neurotransmisión eferente y aferente, 2) sensibilización, o tal vez 3) activación de ciertos nervios sensitivos y 4) potenciación de la liberación de acetilcolina desde las terminaciones nerviosas colinérgicas mediante receptores de prostanoides antes de la unión. **La PGE_2 parece producir una disminución neta en el tono del músculo liso uretral; la PGF_{2a} genera un aumento.**

Bultitude y col. (1976) fueron los primeros en comunicar que la instilación de 0,5 mg de PGE_2 en las vejigas de las mujeres con grados variados de retención urinaria conducían a una evacuación aguda y a la mejoría de la evacuación en el más largo plazo (varios meses) en dos tercios de las pacientes estudiadas (n = 22). Desmond y col. (1980) comunicaron los resultados con el uso intravesical de 1,5 mg de este agente (diluido con 20 mL de solución de neomicina al 0,2%) en pacientes cuyas vejigas no mostraban actividad contráctil o en los que la actividad vesical estaba relativamente deteriorada. Veinte de 36 pacientes mostraron una respuesta inmediata muy positiva, y 6 manifestaron una débilmente positiva. Se comunicó que 14 pacientes exhibían efectos beneficiosos prolongados, y todos ellos salvo uno habían mostrado una respuesta inmediata muy positiva. La estratificación de los datos puso en evidencia que un arco reflejo sacro intacto era un prerrequisito para cualquier tipo de respuesta positiva. Tammela y col. (1987) comunicaron que la administración intravesical de 10 mg de PGF_{2a} facilitaba la micción en las mujeres que estaban en retención 3 días después de la cirugía para incontinencia urinaria de esfuerzo. El fármaco se administró en 50 mL de solución salina como una dosis única y se retuvo durante 2 horas. Sin embargo, en estos pacientes tratados "con éxito", la velocidad de flujo máximo promedio fue de 10,6 mL/s con un volumen medio de orina residual de 107 mL, y los autores declararon que "la evacuación vesical se deterioró en la mayoría el día después del tratamiento". Koonings y col. (1990) comunicaron que la PGF_{2a} diaria y la PGE_2 intravaginal reducían la cantidad de días necesarios para el cateterismo después de la cirugía para incontinencia de esfuerzo cuando se comparaban con un grupo control que recibió solución salina intravesical.

Sin embargo, otros autores informaron resultados negativos. Grignaffini y col. (1998) comunicaron sobre la instilación de 1,5 mg de PGE_2 en 50 mL de solución salina en la vejiga de 50 pacientes en su cuarto día después de la histerectomía vaginal y la cistouretropexia, con un grupo control de 60 pacientes. Los resultados se presentan de una forma interesante. Después de retirar el catéter, luego del tratamiento con PGE_2 o control, el 58% del grupo tratado con PGE_2 evacuaba en forma espontánea en comparación con el 48,3% del grupo control. Esta diferencia no fue significativa. Por lo tanto, el 42% del grupo tratado y el 51,7% del grupo control tenían retención. De las que se hallaban en estas condiciones, la cantidad que tenía una retención inferior a 3 días fue mayor en el grupo con PGE_2 (32%) contra el grupo control (25%), y esto fue estadísticamente significativo. Asimismo, la cantidad que se mantuvo en retención urinaria durante 3 días o más después del tratamiento inicial fue del 10% en el grupo tratado con PGE_2 contra el 26,7% en el grupo control. Stanton y col. (1979) y Delaere y col. (1981) comunicaron sobre el éxito utilizando PGE_2 intravesical en dosis similares a las comunicadas antes; Delaere y col. (1981) asimismo no publicaron ningún éxito con el uso de PGF_{2a} en un grupo de mujeres con dificultades evacuatorias de distintas causas. Wagner y col. (1985) utilizaron PGE_2 en dosis de 0,75 a 2,25 mg y no comunicaron ningún efecto sobre la retención urinaria en un grupo de pacientes después de la colporrafia anterior.

Hay poca actividad reciente en esta área, lo que en general significa que los médicos perdieron el interés o que los resultados al inicio optimistas no se confirmaron. Las prostaglandinas tienen una vida media relativamente corta, y es difícil comprender de qué modo algún efecto después de una sola aplicación puede durar hasta varios meses. Si esto ocurre, debe ser resultado de un "efecto gatillo" sobre algún mecanismo fisiológico o metabólico todavía desconocido. **Debido a la cantidad de comunicaciones positivas y negativas contradictorias con distintos preparados intravesicales, los estudios doble ciego y controlados con placebo serán útiles para saber si hay circunstancias en las que el uso de prostaglandinas puede facilitar de manera reproducible la evacuación o tratar la retención posoperatoria.** Los efectos colaterales del uso de prostaglandinas pueden ser vómitos, diarrea, pirexia, hipertensión e hipotensión (Campbell y Halushka, 1996).

Bloqueantes de la inhibición

De Groat y col. (véase cap. 23, Fisiología y farmacología de la vejiga y la uretra) (de Groat y Booth, 1984; de Groat, 1993; de Groat y col., 1993; Zderic y col., 1995) **demostraron un reflejo simpático durante el llenado vesical que, al menos en el gato, promueve el almacenamiento de orina en parte ejerciendo un efecto inhibidor α-adrenérgico sobre la transmisión de los ganglios parasimpáticos pelvianos.** Algunos sugirieron que **el bloqueo α-adrenérgico, además de disminuir la resistencia del tracto de salida, puede de hecho facilitar la transmisión a través de estos ganglios y aumentar así la contractilidad vesical**. Sobre esta base, Raz y Smith (1976) fueron los primeros en recomendar un ensayo de un agente α-adrenérgico para el tratamiento de la retención urinaria no obstructiva. Una explicación completa de la retención posoperatoria, que implica el uso de los α-bloqueantes para su tratamiento, se presenta antes en este capítulo.

Antagonistas de los opiáceos

Los adelantos recientes en la fisiología y la farmacología de los neuropéptidos aportaron ideas nuevas sobre la función de las vías urinarias inferiores y su posible alteración farmacológica. **Se postuló que los opiáceos endógenos ejercen un efecto inhibidor tónico sobre la micción en distintos niveles** (véase cap. 23, Fisiología y farmacología de la vejiga y la uretra) (Zderic y col., 1995), y por lo **tanto agentes como los antagonistas de los narcóticos pueden ofrecer posibilidades para estimular la actividad vesical refleja**.

Thor y col. (1983) pudieron estimular una contracción miccional con naloxona, un antagonista de los opiáceos, en gatos espinales crónicos no anestesiados. Sin embargo, los efectos fueron transitorios y se desarrolló taquifilaxia. Vaidyanathan y col. (1981) comunicaron que una inyección IV de 0,4 mg de naloxona aumentaba la actividad refleja del detrusor en cinco de siete pacientes con disfunción vesical neuropática causada por lesiones suprasacras incompletas de la médula espinal. El efecto máximo se produjo en 1 a 2 minutos después de la inyección IV y se retiró para los 5 minutos. Murray y Feneley (1982) comunicaron que la misma dosis de naloxona produjo, en un grupo de pacientes con inestabilidad idiopática del detrusor, un aumento de la presión del detrusor en volumen cero, y en el primer deseo miccional, una disminución de la capacidad cistométrica máxima y un empeoramiento del grado de inestabilidad. Galeano y col. (1986) comunicaron que si bien la naloxona aumentaba la contractilidad vesical en el gato con lesión espinal crónica, también agravaba la disinergia y la espasticidad del esfínter estriado –un problema factible en el tratamiento de la ineficacia miccional. Wheeler y col. (1987) no observaron cambios cistométricos significativos en un grupo de 15 pacientes con lesión de la médula espinal después de naloxona IV, mientras que 11 mostraron una disminución de la actividad EMG perineal. **Si bien es un área intrigante, el concepto de revertir una influencia inhibidora de los opiáceos para estimular la actividad vesical refleja tiene poco uso en la práctica clínica en la actualidad.**

Cistoplastia de reducción

La descompensación miógena de la vejiga con cantidades persistentemente grandes de orina residual puede surgir como resultado de problemas neurogénicos u obstrucción intravesical, presentarse como megacistitis o ser de causa desconocida. **La anatomía y la patología de la descompensación miógena sugirieron para algunos un tratamiento quirúrgico. Dado que el sobreestiramiento crónico afecta en mayor medida la parte "libre" superior de la vejiga y que la inervación y la irrigación entran sobre todo desde abajo, la resección de la cúpula no influye en la función de la base vesical y el cuerpo vesical inferior respetados** (Karskov y col., 1988). **Cuando el detrusor está subactivo más que acontráctil, se realizó este tipo de cistectomía parcial con ciertos resultados satisfactorios** (Kinn, 1985; Klarskov y col., 1988). Debido al éxito limitado, Kinn (1985) recomienda combinar esta cirugía con una incisión radical del cuello vesical en los hombres, pocas veces en las mujeres. De los 11 pacientes de Klarskov y col., 3 se informaron como subjetivamente curados. Uno debió efectuarse una derivación supravesical, y 5 siguieron con cateterismo intermitente limpio de forma regular o periódica.

Hanna (1982) sugirió un concepto diferente en el remodelado vesical que en términos conceptuales pareció tener más sentido que solo la resección de la parte superior del detrusor. Su procedimiento comprendía la creación de un colgajo de pedículo de detrusor sin mucosa con base lateral y envolver este colgajo alrededor del cuerpo de la vejiga, para duplicar así el volumen del músculo mientras reducía el tamaño de la vejiga. Bukowski y Perlmutter (1994) comunicaron los resultados de un procedimiento similar en 11 varones con síndrome del abdomen en ciruela pasa. La interpretación de los datos fue complicada, pero los autores llegaron a la conclusión de que la operación "ayudó a mejorar la evacuación y minimizar la infección durante la primera infancia, pero no parece disminuir la capacidad vesical ni mejorar la dinámica miccional a largo plazo". **Se discute si la relación riesgo/beneficio de estos procedimientos, en vista de su tasa de éxito discutible, justifica su uso sobre el cateterismo intermitente limpio.**

Mioplastia vesical

Se probó que la transferencia de un colgajo de músculo estriado libre inervado es un auxiliar útil en la reparación reconstructiva de distintos tipos de déficit funcionales. Chancellor y col. (1994) fueron de los primeros en comunicar el restablecimiento exitoso de la evacuación vesical voluntaria con una envoltura de músculo esquelético, en este caso recto del abdomen. Stenzl y col. (1998) informaron los casos de tres pacientes con acontractilidad vesical que se trataron con una transferencia libre microvascular de músculo dorsal ancho autólogo hasta la vejiga para restablecer la contractilidad. En el momento de la comunicación los pacientes habían sido controlados durante 12 a 20 meses. Todos tuvieron al inicio un catéter permanente que luego se convirtió en cateterismo intermitente limpio. El tiempo de cateterismo posoperatorio total varió desde 16 hasta 30 semanas. A los 12 meses, sus velocidades de flujo pico variaban entre 18 y 26 mL/seg con volúmenes de orina residual de 0 a 90 mL. Las presiones máximas del detrusor durante la evacuación vesical en dos pacientes fueron de 21 y 23 cm H_2O, y en un tercero, de 82 cm H_2O. En esta cirugía la inervación e irrigación principal hacia el dorsal ancho se anastomosó con el nervio motor más inferior que inervaba el recto del abdomen y con los vasos epigástricos inferiores. El músculo transferido se envolvió alrededor de la vejiga con tensión longitudinal y una configuración ligeramente espiralada, que terminó por cubrir alrededor del 75% de la vejiga movilizada y solo dejó sin cobertura el área del trígono y los pedículos laterales. Se instruyó a los pacientes para que evacuaran sus vejigas al contraer en forma activa la musculatura abdominal inferior.

Es interesante destacar que ese mismo año von Heyden y col. (1998) informaron un procedimiento similar en perros, que anastomosó el nervio toracodorsal al nervio obturador y la irrigación a los vasos ilíacos externos. Luego el injerto se estimuló mediante electrodos conectados a la inervación anastomosada y con estimulación muscular directa. Van Savage y col. (2000) estudiaron la factibilidad de realizar una mioplastia del detrusor con músculo recto en cadáveres humanos. Se podía preservar la arteria y las venas epigástricas inferiores profundas, así como los dos nervios intercostales más caudales. Entonces llevaron a cabo este procedimiento en un experimento en perros y la estimulación se logró con electrodos insertados en el músculo cerca de la entrada de los nervios.

Otro concepto fascinante que cae bajo el tema de la mioplastia es el uso de mioblastos como vehículo para la entrega de genes a los músculos. Yokoyama y col. (2000) describieron un plan de investigación que comprende la transferencia de genes ex vivo mediada por mioblastos, con observaciones de supervivencia prolongada de los mioblastos inyectados en la vejiga, y con evidencia histoquímica preliminar de que, después de la inyección, estos mioblastos esqueléticos se pueden diferenciar en músculo liso. La cuestión es si esta ingeniería tisular mediante mioplastia celular puede mejorar el deterioro de la contractilidad vesical. Estos investigadores también observan el uso de terapia con inyección de mioblastos para el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo.

Electroestimulación

Directamente en la vejiga o la médula espinal

Los ensayos clínicos de electroestimulación de la vejiga para facilitar la evacuación se originaron en 1940 pero aportaron solo un éxito parcial y un entusiasmo intermitente desde entonces (véase Wein y Barrett, 1988). **La electroestimulación directa fue más eficaz en los pacientes con vejigas hipotónicas y arrefléxicas.** El éxito inicial, definido como un bajo volumen de orina residual posmiccional, solo se logró en el 50 al 60% de los pacientes, y a menudo se produjo **un fracaso secundario, por lo general relacionado con fibrosis, disfunción de los electrodos, erosión vesical u otra disfunción del equipamiento. La propagación de la corriente a otras estructuras pelvianas cuyos umbrales de estímulo son más bajos que los de la vejiga a menudo condujo a: 1) dolor abdominal, pelviano y perineal, 2) un deseo de defecar o defecación, 3) contracción de los músculos pelvianos y de las piernas y 4) erección y eyaculación en los hombres. También se observó que el aumento de la presión intravesical en general no estaba coordinado con la apertura del cuello vesical o con la relajación del piso pelviano y que podrían ser necesarias otras medidas para lograr estos fines.** La electroestimulación directa de la médula espinal sacra también se realizó como un intento por aprovechar las vías motoras restantes para iniciar la micción. Aunque se observó cierto éxito a corto plazo, también se produjeron muchos de los efectos colaterales observados con la estimulación vesical directa, porque el estímulo aplicado de esta forma tampoco fue fisiológico. **El entusiasmo por ambos enfoques disminuyó en grado considerable y la resurrección parece poco probable.**

Hacia las raíces nerviosas

Durante los últimos 25 a 30 años, Brindley (véase Brindley, 1993, para la historia) y Tanagho y Schmidt (1988, 1989) prosiguieron la neuroestimulación para el tratamiento de la disfunción miccional. El empleo de la electroestimulación para los trastornos del almacenamiento y la disfunción del piso pelviano ya se cubrió, y **esta sección se concentra con exclusividad en el uso de la electroestimulación de las raíces anteriores para facilitar la evacuación**.

El dispositivo de Brindley es uno de los más utilizados. Los prerrequisitos para ese uso los describieron Madersbacher y Fisher (1993) **como: 1) vías nerviosas intactas entre los núcleos medulares sacros del nervio pelviano y la vejiga y 2) una vejiga capaz de contraerse. La aplicación principal se realiza en los pacientes con una micción refleja ineficiente o ausente después de una lesión de la médula espinal. La estimulación simultánea de la vejiga y el músculo estriado es obviada por la rizotomía posterior sacra, por lo general completa, que también: 1) elimina la incontinencia refleja y 2) mejora la baja distensibilidad vesical,** si estuviera presente (Brindley, 1994a). Las secuencias de estimulación y los parámetros en sí y sus consecuencias neurofisiológicas conducen a menos disinergia del esfínter estriado, incluso sin una rizotomía posterior, que la observada en la micción refleja en un paciente con lesión de la médula espinal. Sin embargo, se suele realizar una desaferentización sacra completa con la excepción mencionada por Brindley, que son los pacientes que tienen sensibilidad general o erecciones reflejas útiles. **Los electrodos se aplican por vía intradural** en las raíces nerviosas S2, S3 y S4, pero los pares pueden activarse de forma independiente. **El detrusor suele estar inervado sobre todo por S3 y en menor grado por S2, S4 o ambas. La estimulación rectal se realiza por medio de las tres raíces por igual. La estimulación eréctil es responsabilidad en primer término de S2 con una pequeña contribución de S3 y ninguna de S4**. Es posible implementar programas de micción, defecación y erección, y establecer patrones específicos de estímulos para cada paciente (Brindley, 1994a). Sin embargo, las raíces sacras ventrales transportan tanto fibras parasimpáticas a la vejiga como somáticas al esfínter estriado. Por lo tanto, la estimulación de las raíces ventrales ocasionalmente produce disinergia del detrusor/esfínter estriado.

El estimulador de Brindley actual utiliza el principio de la *micción posestímulo*, un término introducido por Jonas y Tanagho (1975) para obviarlo. El tiempo de relajación del esfínter estriado después de un tren de estímulos es más corto que el de relajación del músculo liso del detrusor. Cuando se utilizan trenes de pulsos interrumpidos, se logra la micción entre los trenes de pulsos, debido a la presión intravesical alta sostenida. Rijkhoff y col. (1997) revisaron con calidad

este concepto y otros métodos que se encuentran disponibles para superar la disinergia del esfínter inducida por la estimulación y permitir la evacuación a baja presión. La micción posestímulo tiene varios inconvenientes, descritos en este artículo como: 1) la micción se produce en crisis por encima de las presiones vesicales normales, 2) cuando los parámetros del estímulo no están ajustados en forma correcta las presiones del detrusor pueden volverse demasiado altas, lo que pone en riesgo las vías urinarias superiores y 3) se produce un movimiento de las extremidades inferiores durante la estimulación porque las raíces nerviosas también contienen fibras que inervan la musculatura de las piernas y este movimiento puede ser problemático para el paciente.

Brindley (1994b) revisó con cuidado la experiencia en los primeros 500 pacientes tratados con su prótesis con un seguimiento total, en ese momento, de 2.033,5 años. Del total, 2 pacientes se perdieron en el seguimiento y 21 habían fallecido. De las muertes, 2 fueron por septicemia (1 definitivamente no relacionada con el implante y no se mencionó la característica específica de la otra), 1 por insuficiencia renal y las causas de 5 no se conocieron. Se necesitaron 95 reintervenciones para reparación, 6 estimuladores se extrajeron (4 infectados) y 2 esperaban reparación. En 45 pacientes se pensó que el estimulador estaba intacto pero no se utilizó por distintas razones. En todos los otros, los estimuladores estaban en uso (411 para micción y en la mayoría para defecación, y en 13 para defecación sola) y se pensó que los usuarios estaban "contentos". Solo se comunicó deterioro de las vías urinarias superiores en 2 de 365 pacientes con desaferentación completa y en 10 de 135 que tuvieron una desaferentación incompleta o ninguna. Dos de estos 10 tuvieron deterioro de la función renal y 1 falleció por ella.

Van Kerrebroeck y col. (1997a) comunicaron sobre los resultados del uso del estimulador de Finetech-Brindley en 52 pacientes. Éstos se seleccionaron mediante un screening de 226 pacientes; se realizaron rizotomías sacras posteriores completas en todos. Treinta y siete de los pacientes tuvieron 6 meses de seguimiento y en éstos se logró la continencia diurna completa en el 73% y la continencia nocturna en el 86%. Hubo aumentos importantes en la capacidad vesical y la distensibilidad vesical, y la orina residual se redujo en grado significativo. Las complicaciones fueron 2 pacientes con pérdidas de líquido cefalorraquídeo, que se resolvieron en forma espontánea, daño nervioso que se resolvió en 1 paciente, y fracaso de un implante por la fractura de un cable, reparado con éxito. Sauerwein y col. (2000) comunicaron en un abstracto los resultados de la desaferentación sacra y la implantación de un estimulador de las raíces sacras anteriores en 294 pacientes con lesión de la médula espinal. La espasticidad vesical se alivió en todos. En el 50%, se logró la micción al estimular las raíces ventrales sacras S4 y S5, y en los casos restantes se logró al estimular las raíces S2 y S3. Dahms y col. (2000) describieron variaciones en los abordajes quirúrgicos diseñados para lograr la estimulación solo de la contracción vesical, quienes también resumieron las tasas globales de éxito para la estimulación de las raíces ventrales sacras en los pacientes con lesión de la médula espinal en un 75%.

El grupo de Tanagho (Tanagho y Schmidt, 1988; Tanagho y col., 1989; Schimdt, 1989) utilizó la estimulación extradural. Estos autores comunicaron el tratamiento de 19 pacientes con trastornos miccionales neuropáticos graves y refractarios. Se realizó una rizotomía dorsal extensa y se implantó un estimulador sobre el componente ventral de S3 o S4 con neuropatía periférica selectiva (Tanagho y col., 1989). En 8 pacientes (42%) se logró un éxito completo con función de reservorio, continencia y micción de baja presión/bajo residuo con electroestimulación. En 10 pacientes se logro un éxito parcial, con recuperación de la función de reservorio y obtención de continencia.

La electroestimulación de las raíces sacras ventrales con alguna(s) técnica(s) para reducir la hiperactividad del detrusor y obviar la disinergia del esfínter estriado se convirtió en una modalidad terapéutica aceptada para la disfunción de las vías urinarias inferiores en los pacientes con lesión de la médula espinal. Aunque se necesita un seguimiento más detallado, y sin dudas se producirá una nueva evolución, estas técnicas permitieron mejorías y tasas de éxito notables, que en el presente parecen haberse estabilizado en un nivel muy alto. Este tipo de tratamiento parece recibir más atención afuera que adentro de los Estados Unidos. Nos preguntamos por qué.

Estimulación vesical eléctrica transuretral

La electroterapia intravesical es una técnica antigua que resurgió con algunos resultados muy interesantes y promisorios. El uso de esta técnica para aumentar la capacidad vesical e incrementar la distensibilidad se analizó con anterioridad. Esta sección maneja el uso de la estimulación vesical eléctrica transuretral **para facilitar la evacuación vesical estableciendo un control consciente de la iniciación y la terminación de un reflejo miccional**. Madersbacher y Fischer (1993) describieron su concepto de la base para este uso del siguiente modo: **en pacientes con lesiones centrales incompletas o de los nervios periféricos** –y solo estos pacientes son apropiados para este método– **al menos algunas vías nerviosas entre la vejiga y los centros cerebrales están preservadas, pero son demasiado débiles como para ser eficientes bajo circunstancias normales. Se postula que la estimulación vesical eléctrica transuretral en esta situación activa mecanorreceptores específicos en la pared vesica**l. Con la despolarización de estos receptores, se dice que se produce la activación del sistema motor intramural, lo que conduce a pequeñas contracciones musculares locales que despolarizan más las células receptoras. Tan pronto como esta acción motora local alcanza cierta fuerza, comienza la "aferentación vegetativa", lo que indica que los estímulos viajan a lo largo de las vías aferentes hasta las estructuras cerebrales correspondientes con la aparición de sensación. Con el tiempo, esto refuerza las vías eferentes y sus estímulos crean contracciones del detrusor inducidas en el nivel central y más coordinadas y más fuertes. **Ebner y col.** (1992) **simplemente indicaron que el mecanismo comprende una activación artificial del reflejo miccional normal y su-**

girieron, además, que la activación repetida de esta vía puede "regular en más" su rendimiento durante la micción voluntaria.

Los niños con disfunción vesical neurogénica congénita que nunca experimentaron urgencia miccional requieren un sistema de biorretroalimentación para reconocer la naturaleza y el significado de esta nueva sensación inducida por estimulación vesical eléctrica transuretral. Esta estimulación exteroceptiva también es importante para otros grupos de pacientes, porque señala las contracciones del detrusor y si el control voluntario del detrusor se volvió posible y en qué medida lo ha hecho, al demostrarse el progreso, sirve como retroalimentación positiva.

Esta técnica comprende la electroestimulación monopolar intramural directa con un catéter especial equipado con un electrodo de estimulación. Se utiliza solución salina como medio líquido conductor de corriente en la vejiga. El refuerzo exteroceptivo se logra mediante el registro visual de las contracciones del detrusor en un manómetro de agua conectado al catéter de estimulación. Se combinó un programa de entrenamiento vesical intensivo con estimulación vesical eléctrica transuretral y debe ser muy individualizado. **Solo los pacientes que tienen una lesión medular incompleta y receptores que aún son capaces de reactividad y con un detrusor que aún es capaz de contractilidad se benefician con esta técnica. Lograr un control consciente requiere además una corteza intacta.**

Madersbacher (1993) utilizó esta técnica en pacientes con lesión de la médula espinal incompleta y otras lesiones centrales o periféricas incompletas de inervación vesical, en pacientes pediátricos con disfunción neurogénica congénita de las vías urinarias inferiores, y en pacientes, en especial niños, con disfunción miccional no neurogénica. Solo los pacientes con preservación de la sensibilidad dolorosa en los dermatomas sacros S2 a S4 mejoraron con esta técnica. La técnica lleva tiempo porque la estimulación debe realizarse a diario en semanas y meses, con un tiempo de tratamiento individual de unos 90 minutos. Kaplan y Richards (1988) comunicaron ese tratamiento en niños mielodisplásicos, que la llevaron a cabo 60 minutos (en un cateterismo de 90 minutos), 3 a 5 días a la semana durante sesiones de 15 a 30 días. De 62 pacientes evaluados, 42 completaron al menos una serie de tratamiento. El "éxito" se definió de modo diferente para los lactantes que para los niños mayores. En los primeros, este término implicó una disminución de la presión de llenado, aumento en la calidad de la contracción vesical y una reducción de la orina residual. En los niños mayores este tipo de resultado implicó una mayor conciencia de las contracciones del detrusor antes y durante una contracción, el mantenimiento del llenado a baja presión, contracciones del detrusor con una evacuación eficaz y bajo residuo, y un control urinario consciente o una aferencia sensitiva lo suficientemente cronometrada como para permitir el cateterismo intermitente limpio para la continencia. De los niños que al inicio tenían cierta contracción del detrusor en la evaluación inicial, se dijo que el 80% logró algunos parámetros de éxito o todos ellos. De los que no presentaban actividad alguna del detrusor, el 33% logró cierto resultado positivo.

Otras comunicaciones fueron menos optimistas. Lyne y Bellinger (1993) informaron los resultados del tratamiento con estimulación vesical eléctrica transuretral en 17 apcientes con disfunción neurológica, 10 con mielomeningocele y 2 con lipomeningocele. Todos los pacientes mostraron una contracción del detrusor durante el tratamiento (12 lo hicieron al inicio), pero los resultados relacionados con la mayor capacidad vesical fueron desalentadores. Cinco pacientes manifestaron cambios positivos menores en la continencia. Después de completado el tratamiento en 12 pacientes que tenían una cistometría seriada, 5 experimentaron un aumento de la capacidad (14 al 158%) y 4 una disminución (7 al 37%). Decter y col. (1994) utilizaron la estimulación vesical eléctrica transuretral en 25 pacientes con disfunción miccional neurogénica. La estimulación vesical eléctrica transuretral se correlacionó con un aumento desde 18 hasta 24 en la cantidad de pacientes que manifestaron contracción con la estimulación y de 3 a 12 en el número que sensó la contracción durante la estimulación. Sin embargo, la cistometría mostró un aumento mayor del 20% en la capacidad vesical ajustada por edad solo en 6 de 18 pacientes con estudios seriados y mejorías clínicamente significativas en las presiones de final de llenado en 5 de éstos. Un cuestionario telefónico indicó que 10 de 18 pacientes o padres percibieron una mejoría en la función vesical, pero los autores declararon que "los beneficios urodinámicos limitados que lograron nuestros pacientes no modificaron materialmente el régimen miccional diario y, debido a estos factores, no estamos reclutando nuevos pacientes en nuestro [....] programa". **Por cierto, esta técnica es controversial.** Algunos cuestionan la base teórica y las definiciones de "éxito" aplicadas a los pacientes tratados. En el presente, aun Kaplan (2000) no parece muy entusiasmado acerca del uso de esta técnica para alcanzar el objetivo de la micción voluntaria, y Decter (2000), como señalamos antes, afirmó que en su opinión la estimulación vesical eléctrica transuretral es una modalidad con eficacia clínica limitada para facilitar el llenado/almacenamiento y la evacuación.

Neuromodulación para la retención urinaria idiopática

La teoría que subyace a la neuromodulación de las raíces sacras y su uso para tratar los trastornos de llenado/almacenamiento se describió con anterioridad. **La neuromodulación de las raíces sacras también se probó que es eficaz en los pacientes con micción incompleta y retención urinaria crónica de causa idiopática o neurogénica.** Schultz-Lampel y col. (1998) citaron que la literatura médica hasta 1998 comunicaba micción espontánea y una reducción importante en el volumen de orina residual en el 33 al 100% de estos pacientes después de la neuromodulación sacra percutánea y resultados satisfactorios a largo plazo en el 57 al 85% de esos pacientes que habían experimentado un ensayo percutáneo exitoso. **Estos autores especularon que el mecanismo de acción en estos pacientes es un fenómeno "de rebote" después de la interrupción súbita de la estimulación que produjo antes la inhibición vesical completa.**

Vapnek y Schmidt (1991) fueron de los primeros en utilizar esta técnica para esfe fin, y comunicaron el retorno de la función miccional en siete pacientes con estimulación transitoria y en cinco de siete después de la inserción de electrodos permanentes. Shaker y Hassouna (2000) informaron sus resultados con la neuromodulación de las raíces sacras en 19 mujeres y 1 hombre con retención urinaria no obstructiva. Todos tuvieron una mejoría de al menos un 50% en el volumen evacuado y en el volumen residual posmiccional en el screening de la evaluación nerviosa percutánea. Nueve de estos pacientes habían tenido retención total y en el resto, el 50 al 80% del volumen urinario era orina residual posmiccional. Todos los pacientes habían estado con cateterismo intermitente limpio. El volumen de orina residual posmiccional disminuyó del 78,3% al 5,5-10,2% del volumen evacuado total desde la basal hasta el seguimiento posoperatorio. El dolor pelviano asociado también tuvo una mejoría estadísticamente significativa. **Estos autores postularon que el mecanismo para el efecto beneficioso es una modulación neuronal prolongada a través de impulsos aferentes hacia la médula espinal, que inhibe un reflejo patológico que comprende el piso pelviano, lo que produce sobreinhibición del reflejo miccional.**

Siegel y col. (2000) comunicaron los casos de 42 pacientes con retención urinaria que recibieron implantes permanentes. El 58% pudo eliminar el uso del cateterismo. En términos globales, los montos del cateterismo disminuyeron en grado sustancial (343 mL hasta 91,4 mL) y el 70% de los pacientes comunicó una reducción del 50% o mayor en el volumen promedio por cateterismo.

Disminución de la resistencia del tracto de salida

En un sitio de obstrucción anatómica

Los temas aquí incluyen correctamente el tratamiento de la obstrucción prostática y la enfermedad por estrechez uretral, y su análisis se halla en los capítulos 39, Historia natural, evaluación y manejo no quirúrgico de la hiperplasia prostática benigna; 40, Manejo mínimamente invasivo y endoscópico de la hiperplasia prostática benigna; 41, Prostatectomía a cielo abierto retropúbica y suprapúbica, y 110, Cirugía del pene y la uretra.

En el nivel del esfínter liso

Tratamiento farmacológico

Ya sea que uno piense o no que hay una inervación importante de la musculatura lisa de la vejiga y la uretra proximal por fibras posganglionares del sistema nervioso simpático, debemos reconocer la existencia de sitios receptores α-adrenérgicos y β-adrenérgicos. **El músculo liso de la base vesical y la uretra proximal contiene receptores en gran medida α-adrenérgicos, aunque se presentan receptores β. El cuerpo de la vejiga contiene ambas variedades de receptores adrenérgicos, y la variedad β es la más frecuente** (véase cap. 23, Fisiología y farmacología de la vejiga y la uretra) (Zderic y col., 1995; Andersson, 2000). Las vías urinarias inferiores del ser humano contienen más receptores α_2-adrenérgicos que α_1-adrenérgicos, pero la contracción del músculo liso prostático y la contración del músculo liso de las vías urinarias inferiores están mediadas sobre todo, si no con exclusividad, por receptores α_1. Hay como mínimo tres subtipos de receptores α_1, designados α_{1A}, α_{1B} y α_{1D}. La contracción del músculo liso en las vías urinarias está mediada en gran parte, sino en forma exclusiva, por el subtipo α_{1A} (Docherty, 1998; Harada y Fujimara, 2000; Michel y col., 2000; Schwin, 2000). Además de los tres receptores α_1 conocidos, hay un posible cuarto (α_{1L}), aunque el α_{1L} es probable que sea una variante de α_{1A}. Hay una tremenda cantidad de información y controversia en la literatura médica en relación con la selectividad de ciertos agentes bloqueantes α-adrenérgicos para estos subtipos de receptores respectivos. Se extraen conclusiones en relación con "el mejor" antagonista α_1 para el tratamiento al menos de la hiperplasia prostática benigna sobre la base de la selectividad farmacológica in vitro e in vivo, pero muchos autores destacan que esto no se traduce necesariamente en una selectividad funcional en un paciente dado. Los distintos α-bloqueantes se tratan con más detalle en el capítulo 23, Fisiología y farmacología de la vejiga y la uretra, y remitimos al lector además a los resúmenes de dos simposios excelentes sobre este tema (Langer, 1999; Blaivas, 2000).

Krane y Olsson (1973) **fueron de los primeros en promover el concepto de un esfínter interno fisiológico parcialmente controlado por la estimulación simpática tónica de recepores α-adrenérgicos contráctiles en la musculatura lisa del cuello vesical y la uretra proximal**. Además, estos autores indicaron que **ciertas obstrucciones en este nivel durante la contracción vesical son resultado de una apertura insuficiente del cuello vesical, la disminución insuficiente de la resistencia en el área de la uretra proximal o de ambos**. También postularon la teoría y presentaron evidencia de que **el bloqueo α-adrenérgico podría ser útil para promover la evacuación vesical en uno de estos pacientes con una contracción adecuada del detrusor, pero sin obstrucción anatómica o disinergia del esfínter estriado del detrusor**. Estos autores y muchos otros (véase Wein y Barrett, 1988) confirmaron **la utilidad del bloqueo α en el tratamiento de lo que en el presente se suele denominar disinergia o disfunción del esfínter liso o de la vejiga.** Los resultados exitosos, por lo general definidos como un aumento de la velocidad de flujo, una disminución de la orina residual y una mejoría en el aspecto de las vías urinarias superiores (cuando era patológico), a menudo podían relacionarse con una disminución objetiva en la presión de cierre de perfil uretral.

Uno debería esperar que el éxito con ese tratamiento fuera más evidente en los pacientes con disinergia del esfínter estriado del detrusor, como lo comunica Hachen (1980). Sin embargo, Mobley (1976) informó una tasa asombrosa de éxito subjetivo del 86% en 21 pacientes con una vejiga neurogénica refleja, con una tasa de éxito correspondiente del 66% en lo que se llamó disfunción vesical neurogénica "fláccida" y del 57% de lo que se denominó disfunción vesical neurogénica "autónoma", el

éxito se definió como un volumen de orina residual posmiccional constantemente inferior a 100 mL. Scott y Morrow (1978), por otra parte, señalaron resultados excelentes del tratamiento con fenoxibenzamina en 9 de 10 pacientes con una vejiga fláccida y un esfínter externo fláccido, y en un solo paciente con una vejiga de neurona motora superior con inervación simpática intacta, pero solo en 8 de 21 pacientes con hiperreflexia y disreflexia autónoma, y en ninguno de seis pacientes con una vejiga de neurona motora superior y desnervación simpática (lesión entre T10 y L2).

Aunque la mayoría de los autores estaría de acuerdo en que los agentes bloqueantes α-adrenérgicos ejercen sus efectos favorables sobre la disfunción miccional al afectar el músculo liso del cuello vesical y la uretra proximal, **la información de la literatura médica sugiere que pueden disminuir también el tono del esfínter estriado,** y otra información sugiere que pueden ejercer algunos de sus efectos al menos sobre los síntomas de llenado/almacenamiento de disfunción miccional al disminuir la contractilidad vesical (véase la explicación previa). Gran parte de la confusión en relación con la capacidad de los agentes bloqueantes α-adrenérgicos de ejercer un efecto inhibidor directo (por oposición a indirecto) sobre el esfínter estriado se relaciona con la interpretación de las observaciones clínicas y los datos experimentales atribuibles a su acción sobre la presión uretral en la región del diafragma urogenital y sobre la actividad del EMG en el músculo estriado periuretral de esta región. No es posible indicar mediante los trazados de presión aislados si la menor resistencia en esta zona de la uretra es secundaria a una disminución de la actividad del músculo liso o estriado. Nanninga y col. (1977) observaron que la actividad EMG del esfínter externo disminuyó después de la administración de fentolamina en tres pacientes parapléjicos y atribuyeron este efecto a una inhibición directa de la acción simpática sobre el esfínter estriado. Nordling y col. (1981) demostraron que la clonidina y la fenoxibenzamina (ambas atraviesan la barrera hematoencefálica) también disminuían la presión uretral en esta zona y no obstante no tenían ningún efecto sobre la actividad EMG. Estos autores arribaron a la conclusión de que: 1) el efecto de la fentolamina se producía por la relajación del músculo liso aislado, 2) el efecto de la clonidina, y quizá de la fenoxibenzamina, se producía en mayor medida mediante cambios inducidos en el nivel central en el tono del esfínter uretral estriado y 3) estos agentes también tenían un efecto sobre el componente de músculo liso de la presión uretral. Sin embargo, ninguno de estos tres fármacos afectó la elevación refleja de la presión uretral o la actividad EMG observada durante el llenado vesical ni disminuyó la respuesta de la presión uretral o la actividad EMG a la contracción voluntaria de la musculatura estriada del piso pelviano. **Gajewski y col.** (1984) **arribaron a la conclusión de que los α-bloqueantes no influyen en la respuesta uretral dependiente del nervio pudendo en el gato mediante una acción periférica, pero que al menos el prasozín puede inhibir en grado significativo esta respuesta en el nivel central**. Thind y col. (1992) comunicaron los efectos del prasozín sobre la función estática del esfínter uretral en 10 mujeres sanas. Estos autores observaron una reducción –en mayor medida en el área mediouretral- y postularon que la respuesta era causada por una disminución tanto en la actividad del esfínter liso como estriado, lo último como resultado de una menor eferencia somatomotora desde el SNC. Desde el punto de vista clínico, Chancellor y col. (1994c) comunicaron que el terasozín, un antagonista α_1 selectivo, tuvo poco efecto o ninguno sobre la función del músculo estriado en pacientes con lesión de la médula espinal y no ejerció efecto alguno sobre la obstrucción funcional causada por la disinergia del esfínter en estos pacientes.

Los agentes adrenérgicos α-bloqueantes también se utilizaron para tratar tanto las anomalías de la vejiga como del tracto de salida en pacientes con las denominadas vejigas autónomas –como aquellas con mielodisplasia, lesión de la médula espinal sacra o nerviosa infrasacra y disfunción miccional después de la cirugía pelviana radical– (Wein y Barrett, 1988). La menor distensibilidad vesical es un problema clínico frecuente en estos pacientes y esto, junto con un tono fijo del esfínter uretral, conduce a la aparición paradójica tanto de una ineficacia del almacenamiento como de la evacuación. Se explicó el tratamiento de estos pacientes con α-bloqueantes para disminuir la resistencia uretral y aumentar la distensibilidad vesical (véase "Antagonistas α-adrenérgicos").

La **fenoxibenzamina** (Dibenzyline®) fue el agente α-adrenolítico utilizado en principio para el tratamiento de la disfunción miccional. Este agente y la fentolamina tienen **propiedades bloqueantes en los sitios receptores α_1 y α_2.** La dosis inicial para adultos de este agente es de 10 mg/día y la dosis diaria habitual para la disfunción miccional es de 10 a 20 mg. Después de la suspensión, los efectos de la administración pueden persistir durante días, porque el fármaco inactiva de manera irreversible los receptores α y la duración del efecto depende de la velocidad de síntesis del receptor (Hoffman y Lefkowitz, 1996). **Los efectos colaterales afectan alrededor del 30% de los pacientes** (Kirby, 1999) e incluyen hipotensión ortostática, taquicardia refleja, congestión nasal, diarrea, miosis, sedación, náuseas y vómitos (secundarios a irritación local). Tiene actividad mutagénica en la prueba de Ames, y la administración repetida a animales puede producir sarcomas peritoneales y tumores pulmonares (Hoffman y Lefkowitz, 1996). Más aun, el fabricante indicó una incidencia de tumores gastrointestinales relacionada con la dosis en ratas (véase Physicians' Desk Reference, 2001), la mayoría de los cuales estaba en la porción no glandular del estómago. Aunque este agente estuvo en uso clínico durante alrededor de 30 años sin asociaciones oncológicas clínicamente aparentes, en el presente debemos considerar las ramificaciones medicolegales del tratamiento prolongado, sobre todo en las personas más jóvenes.

El clorhidrato de prasozín (Minipress®) fue el primer antagonista α_1 selectivo potente (Hoffman y Lefkowitz, 1996) **utilizado para reducir la resistencia del tracto de salida inferior.** La duración de la acción es de 4 a 6 horas; el tratamiento en general se inicia en dosis diarias divididas de 2 a 3 mg. La dosis puede aumentarse en forma gradual hasta un máximo de 20 mg diarios,

aunque rara vez alguien utilizó más de 9 a 10 mg diarios para la disfunción miccional. Los efectos colaterales factibles del prasozín son consecuentes con su bloqueo α_1. En ocasiones se produce un **"fenómeno de primera dosis"**, un complejo sintomático de sensación de desvanecimiento, mareos, palpitaciones y, pocas veces, síncope, que se cree es causado por hipotensión postural aguda. Su incidencia puede minimizarse restringiendo la dosis inicial del fármaco hasta 1 mg y administrándolo al acostarse. Otros efectos colaterales asociados con la terapia crónica con prasozín por lo general son leves y pocas veces requieren la suspensión del fármaco.

El **terazosín** (Hytrin®) y el **doxazosín** (Cardura®) son **dos bloqueantes α_1 postsinápticos muy selectivos.** Se absorben con facilidad con alta biodisponibilidad y una vida media plasmática prolongada, lo que permite mantener su actividad por más de 24 horas después de una dosis oral única. Ambos agentes se evaluaron en relación con su eficacia en pacientes con síntomas de las vías urinarias inferiores y menores velocidades de flujo presuntamente secundarios a hiperplasia prostática benigna. Se demostró que su eficacia para disminuir los síntomas y aumentar las velocidades de flujo es superior al placebo y similar al del prazosín (Kirby, 1999). **Sus perfiles de seguridad se documentaron bien como resultado de su uso amplio durante varios años para el tratamiento de la hipertensión. Los efectos colaterales se relacionan con vasodilatación periférica** (hipotensión postural) y ambos fármacos deben iniciarse en una dosis baja y titulados para obtener un equilibrio óptimo entre eficacia y tolerabilidad. A veces se observan mareos y debilidad, y se presume que son secundarios a acciones sobre el SNC. Estos fármacos se comercializan para el tratamiento de la hipertensión y de los síntomas de las vías urinarias inferiores que se presumen secundarios a hiperplasia prostática benigna.

En época más reciente surgieron **alfuzosín** y **tamsulosín** (Flomax®), ambos bloqueantes α_1 muy selectivos, comercializados solo para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna debido a algunas comunicaciones que sugieren una acción preferencial sobre el músculo liso prostático más que el vascular (Kirby, 1999). Fuera de las afirmaciones de comercialización, **el hecho de que exista alguna diferencia en los perfiles de eficacia/efectos colaterales de estos agentes individuales aún es un tema de controversia**. Mi impresión al leer las revisiones de Lowe (1999), Kaplan (1999) y Kirby y col. (2000) es que estos autores, al menos, piensan que no hay ninguna diferencia significativa en la uroselectividad clínica y la eficacia entre estos agentes. El tamsulosín tiene la ventaja de poder administrarse una vez al día y sin titulación. Los datos disponibles sugieren que la **eyaculación retrógrada y la rinitis son más frecuentes con tamsulosín, mientras que los mareos y la astenia son más habituales con terazosín y doxazosín** (Kirby y col., 2000).

Por lo tanto, los agentes con propiedades bloqueantes α-adrenérgicas en distintos niveles de la organización nerviosa se utilizaron en pacientes con tipos muy variados de disfunción miccional –obstrucción funcional del tracto de salida, retención urinaria, menor distensibilidad e inestabilidad/hiperreflexia del detrusor-. Nuestra propia experiencia sugeriría que por cierto vale la pena intentar un ensayo de uno de estos agentes, porque el efecto o la falta de él se volverá obvio en algunos días, y cualquier efecto colateral farmacológico por supuesto es reversible. Sin embargo, nuestros resultados con este tratamiento para la disfunción miccional no relacionada con hiperplasia prostática benigna fueron menos espectaculares que los que registraron como mínimo algunos otros investigadores.

En el futuro puede haber otros mecanismos farmacológicos que se exploren para producir relajación en el músculo liso del cuello vesical, la uretra o la estroma prostática. El **óxido nítrico** es un neurotransmisor capaz de producir relajación del músculo liso, al menos en la uretra del conejo hembra, la uretra de cerdo y el cuello vesical del ser humano (véase la evidencia en Mumtaz y col., 2000). Una acción nitrérgica selectiva sobre el músculo liso del cuello vesical y la uretra es una posibilidad teórica interesante, y Mumtaz y col. (2000) sugirieron que un donante intrauretral tópico de óxido nítrico podría inducir relajación del músculo liso uretral sin afectar la función del músculo liso vesical y que éste es un camino clínico posible de exploración.

Resección transuretral o incisión del cuello vesical

Emmett realizó la primera resección transuretral del cuello vesical para una disfunción neurogénica de las vías urinarias inferiores en 1937, y durante años este procedimiento representó la primera línea del tratamiento quirúrgico en estos pacientes con función vesical mal equilibrada (Wein y Barrett, 1988). La operación originariamente se realizaba sobre todo en dos tipos de pacientes neurogénicos: 1) los que presentaban contracciones débiles o ausentes del detrusor y 2) los que tenían obstrucción anatómica o funcional en el nivel del cuello vesical, la uretra proximal o ambos, que impedía la evacuación con esfuerzo abdominal o con una contracción sostenida del detrusor.

Las técnicas urodinámicas más refinadas condujeron a reconocer que la **disinergia en el nivel del cuello vesical o de la uretra proximal es infrecuente, tanto en los pacientes con enfermedad neurológica como en aquellos sin ella. La indicación principal para la resección o la incisión transuretral del cuello vesical es la demostración de una obstrucción verdadera en el cuello vesical o la uretra proximal mediante la combinación de estudios urodinámicos que muestran obstrucción, ya sea por vía radioscópica de una falta de apertura del área del esfínter liso o con un perfil miccional (presión uretral) que muestra que la presión cae en forma brusca en algún punto entre el cuello vesical y el área del esfínter estriado.**

En el pasado, algunos pensaban que otra categoría para la que este procedimiento era útil era la de un paciente con una lesión medular sacra y una vejiga arrefléxica que podría lograr un aumento mensurable en la presión intravesical mediante el esfuerzo o la maniobra de Credé, pero que no podía evacuar en forma adecuada la vejiga con estos métodos (Wein y col., 1976). Yo creo que uno de estos procedimientos en este tipo de paciente en el

mejor de lo casos puede crear una forma de incontinencia de esfuerzo graduada y que deben investigarse primero otras alternativas para la evacuación adecuada.

En este momento la técnica preferida es la **incisión del cuello vesical en horas 5 o 7: una sola incisión de espesor completo que se extiende desde la base de la vejiga hacia abajo hasta el nivel del verumontanum.** La descripción original de Turner-Warwick (1984) implica la profundización de la incisión hasta que la luz reflejada pone en evidencia glóbulos diminutos de grasa intersticial entre el enrejado de las fibras residuales de cápsula prostática. Turner-Warwick (1984) informó que la incidencia de un volumen disminuido de eyaculación es de solo el 10% con esta técnica, y en menos del 5% de estos pacientes informó falta de eyaculación. **La mayoría de los autores ubica la incidencia de eyaculación retrógrada o disminuida en algún sitio entre el 15 y el 50%.** Otras técnicas son resección limitada de tejido dorsal desde la posición en hora 3 hasta la posición en hora 9, resección más limitada hasta el labio posterior y resección circunferencial minuciosa de todo el tejido en los hombres entre el orificio interno y el verumontanum.

Plástica en Y-V del cuello vesical

Parecería razonable recomendar este procedimiento solo cuando se desea una resección o una incisión del cuello vesical y en forma simultánea se requiere un procedimiento quirúrgico a cielo abierto para corregir el trastorno coexistente. Este procedimiento, si bien está bien establecido, en realidad es una revisión del cuello vesical anterior, dado que el cuello vesical posterior no se toca. Pocas veces se lo lleva a cabo en este momento y hay poca información sobre si realmente logró o si fue capaz de lograr los mismos resultados urodinámicos que la resección o la incisión transuretral.

En el nivel del esfínter estriado

Modificación conductual

El evacuador disfuncional se mencionó con anterioridad en el contexto de la **disfunción miccional con las características de disinergia del esfínter estriado, pero en un individuo neurológicamente normal**. Para este tipo de individuo, una exhibición urodinámica de la actividad EMG del esfínter externo puede facilitar la mejoría clínica en un paciente muy motivado capaz de comprender las instrucciones del entrenamiento de biorretroalimentación (Wein y Barrett, 1988). El éxito con este tratamiento para una obstrucción aparente en el nivel del esfínter estriado se comunica con mayor asiduidad en la población pediátrica (Paepe y col., 2000; Porena y col., 2000, y sus referencias).

Tratamiento farmacológico

No hay ninguna clase de agente farmacológico que relaje en forma selectiva la musculatura estriada del piso pelviano. Se utilizaron tres tipos diferentes para tratar la disfunción miccional secundaria a la obstrucción del tracto de salida en el nivel del esfínter estriado: las benzodiazepinas, el dantroleno y el baclofén. Las **benzodiazepinas** se clasifican tanto como agentes ansiolíticos (Baldessarini, 1996) y como hipnosedantes, relajantes musculares y anticonvulsivantes (Hobbs y col., 1996). El **dantroleno** y el **baclofeno** se clasifican como agentes antiespasticidad (Cedarbaum y Schleifer, 1990). El baclofeno y el diazepam ejercen sus acciones en mayor medida dentro del SNC, mientras que el dantroleno actúa en forma directa sobre el músculo esquelético. Lamentablemente, no hay ninguna forma satisfactoria por completo de tratamiento para aliviar la espasticidad del músculo esquelético. Aunque estos fármacos son capaces de proporcionar un alivio variable en circunstancias dadas, su eficacia está lejos de ser completa; y la debilidad muscular problemática, los efectos adversos sobre la marcha y otros efectos colaterales minimizan su utilidad global como tratamientos de la espasticidad (Cedarbaum y Schleifer, 1990).

Se identificó al ácido γ-aminobutírico (GABA) y a la glicina como transmisores inhibidores mayores en el SNC (Bloom, 1996). El GABA es el neurotransmisor inhibidor más distribuido en el SNC de los mamíferos. El receptor de $GABA_A$ directamente abre la puerta a un ionóforo de cloruro y tiene sitios de unión moduladores para benzodiazepinas, barbitúricos, neuroesteroides y etanol (Bormann, 2000). El receptor del $GABA_B$ se acopla a los canales del calcio y del potasio por medio de proteínas G y sistemas de segundos mensajeros. El receptor de $GABA_B$ se activa por baclofeno y es resistente a los fármacos que modulan los receptores de $GABA_A$. Hay una tercera clase de receptor de GABA, el $GABA_C$, aunque algunos prefieren clasificarlos como subespecies de receptores de $GABA_A$ (Bormann, 2000). **El GABA parece mediar las acciones inhibidoras de las interneuronas locales en el encéfalo y la inhibición presináptica dentro de la médula espinal** (Bloom, 1996). Los receptores de glicina son sobresalientes en el tronco encefálico y la médula espinal y tienen muchas características análogas al receptor de $GABA_A$.

Las benzodiazepinas potencian la acción del GABA al facilitar la hiperpolarización neuronal a través del receptor del $GABA_A$ (Hobbs y col., 1996; Baldessarini, 1996). Se utilizan en gran medida para el tratamiento de la ansiedad y los trastornos relacionados (Shader y Greenblatt, 1993), aunque en términos farmacológicos pueden clasificarse también como relajantes musculares de acción central. El trastorno de ansiedad generalizada que responde a la farmacoterapia con estos agentes se caracteriza por una ansiedad poco realista, excesiva o ambas y preocupación acerca de las circunstancias vitales. Los síntomas específicos pueden relacionarse con tensión motora, hiperactividad autónoma (la micción frecuente puede ser una manifestación de esto, así como náuseas, vómitos, diarrea y alteraciones abdominales) y vigilancia excesiva. Otros usos frecuentes fueron el tratamiento del insomnio, los trastornos relacionados con estrés, el espasmo muscular y la epilepsia, y como sedación preoperatoria (Lader, 1987). Los efectos colaterales son depresión inespecífica del SNC –manifestada como sedación, somnolencia, hipersomnia, un sentimiento de

procesos de pensamiento lentos, ataxia y menor capacidad para adquirir o almacenar información- (Shader y Greenblatt, 1993). Algunos creen que cualquier efecto relajante muscular en las dosis utilizadas clínicamente es causado por los efectos depresores sobre el SNC y citan una falta de estudios clínicos que muestren cualquier ventaja de estos agentes sobre el placebo o la aspirina a este respecto (Baldessarini, 1996; Hobbs y col., 1996). Las dosis diarias totales efectivas de diazepam (Valium®, otros), el agente más utilizado de este grupo, varían de 4 a 40 mg. Otros agentes ansiolíticos benzodiazepínicos son clordiazepóxido (Librium®, otros), clorazepato (Tranxene®), prazepam (Centrax®), halazepam (Paxipam®), clonazepam (Klonopin®), lorazepam (Ativan®, otros), oxazepam (Serax®) y alprazolam (Xanax®).

Hay pocas referencias que proporcionen datos evaluables sobre el uso de cualquiera de las benzodiazepinas en el tratamiento de la obstrucción funcional en el nivel del esfínter estriado. Sin embargo, suelen expresarse opiniones al menos en relación con el diazepam. Nosotros no observamos que las dosis orales recomendadas de diazepam sean eficaces para controlar el tipo clásico de disinergia del esfínter estriado del detrusor secundaria a enfermedad neurológica. **Si la etiología de la evacuación incompleta en un paciente neurológicamente normal es oscura y el paciente tiene lo que parece ser una relajación insuficiente de la musculatura estriada del piso pelviano desde el punto de vista urodinámico** (p. ej., micción disfuncional, vejiga neuropática oculta, síndrome de Hinman), **puede valer la pena intentar un ensayo de uno de estos agentes**. El fundamento para el uso es la relajación de la musculatura estriada del piso pelviano durante la contracción vesical o la relajación que elimina un estímulo inhibidor para la actividad vesical refleja. Sin embargo, la mejoría bajo esas circunstancias simplemente puede ser consecuencia del efecto ansiolítico del fármaco o de la intensa explicación, el aliento y la terapia de biorretroalimentación modificada que suele acompañar a este tratamiento en estos pacientes.

El baclofeno (Lioresal®) disminuye la excitación monosináptica y polisináptica de las motoneuronas y las interneuronas de la médula espinal al activar los receptores de $GABA_B$ (Cedarbaum y Schleifer, 1990). El sitio primario de acción del baclofeno está en la médula espinal, pero también se comunicó que tiene actividad en sitios más rostrales en el SNC. **Se observó que es útil en el tratamiento de la espasticidad esquelética por distintas causas** (en especial esclerosis múltiple y lesiones traumáticas de la médula espinal) (Cedarbaum y Schleifer, 1990). La determinación de la dosis óptima en un paciente individual requiere una titulación cuidadosa. El tratamiento comienza con una dosis inicial de 5 mg dos veces al día y la dosis se aumenta cada 3 días hasta llegar a una dosis diaria máxima de 20 mg cuatro veces al día. Con referencia a la disfunción miccional, Hachen y Krucker (1977) observaron que una dosis oral diaria de 75 mg era ineficaz en pacientes con disinergia del esfínter estriado por una paraplejía traumática, mientras que una dosis IV diaria de 20 mg era altamente eficaz. Florante y col. (1980) comunicaron que en el 73% de sus pacientes con disfunción miccional, secundaria a una lesión de la médula espinal, aguda y crónica, hubo respuestas menores del esfínter estriado y menores volúmenes de orina residual después del tratamiento con baclofeno, pero solo con una dosis oral diaria promedio de 120 mg. Los efectos colaterales posibles del baclofeno son somnolencia, insomnio, erupción, prurito, mareos y debilidad. Puede deteriorar la capacidad para caminar o ponerse de pie y no se recomienda para el manejo de la espasticidad causada por lesiones o enfermedades cerebrales. Se ha demostrado que la suspensión brusca provoca alucinaciones, ansiedad y taquicardia; también se han comunicado alucinaciones durante el tratamiento, las cuales respondieron a reducciones de la dosificación (Roy y Wakefied, 1986).

La distribución del fármaco a menudo frustra un tratamiento adecuado y el baclofeno es un buen ejemplo de ello. Las propiedades hidrófilas del GABA impiden que atraviese la barrera hematoencefálica en niveles terapéuticamente útiles. Para uso oral se desarrolló un análogo más lipófilo, el baclofeno. Sin embargo, su pasaje a través de la barrera suigue siendo limitado y se ha probado que en general es un fármaco insuficiente cuando se administra por boca para tratar la espasticidad somática grave y los trastornos miccionales secundarios a la disfunción neurogénica (Kums y Delhaas, 1991).

Con la infusión intratecal se elude la barrera hematoencefálica; en el líquido cefalorraquídeo se logran niveles 10 veces mayores que los alcanzados con la administración oral con cantidades de infusión 100 veces menores que los que la reciben por vía oral (Penn y col., 1989). **La administración directa en el espacio subaracnoideo, mediante una bomba de infusión implantada, mostró inicialmente resultados promisorios no solo para la espasticidad esquelética sino también para la disinergia del esfínter estriado y la hiperactividad vesical**.

Nanninga y col. (1989) informaron los resultados de la administración a siete pacientes con espasticidad intratable. En todos hubo una disminución general de la espasticidad, y la magnitud de la actividad del esfínter estriado durante la contracción vesical disminuyó; en seis se observó un aumento de la contractilidad vesical. Cuatro pacientes previamente incontinentes pudieron permanecer secos con cateterismo intermitente limpio. La acción sobre la hiperactividad vesical no es inesperada, dado su mecanismo de acción en la médula espinal: esta inhibición de la contractilidad vesical tras la administración por vía intratecal puede ser su beneficio más importante. Laubser y col. (1991) estudiaron nueve pacientes con lesión de la médula espinal y espasticidad refractaria en quienes se usó una bomba externa para evaluar inicialmente la respuesta. En 8 hubo una mejoría objetiva en las capacidades funcionales; en tres de 7 pacientes en quienes se efectuó estudio urodinámico se observó un aumento de la capacidad vesical. Kums y Delhaas (1991) comunicaron los resultados en nueve hombres con paraplejía o monoplejía (secundaria a traumatismo o esclerosis múltiple) y espasticidad muscular intratable tratada con baclofeno intratecal. Después de un período de prue-

ba exitoso a través de un catéter externo, se implantó un sistema de entrega de fármacos que se conectó a un catéter espinal. Las dosis por 24 horas variaron desde 74 a 840 µg. Los pacientes fueron estudiados antes de iniciar el tratamiento, y 4 a 6 semanas después. El volumen medio de orina residual cayó desde 224 a 110 mL ($p = 0,01$), la capacidad vesical urodinámica media se elevó de 162 a 263 mL ($p < 0,005$) y el espasmo del piso pelviano disminuyó tanto en el basal como en capacidad vesical máxima ($p < 0,005$ y 0,025, respectivamente). Tres sujetos se volvieron continentes. Además, el cateterismo intermitente limpio ya no se complicó con espasmo de los aductores. Bushman y col. (1993) comunicaron un aumento en el almacenamiento vesical en tres individuos con paraplejía espástica hereditaria tratados con baclofeno intratecal. La tolerancia con un requerimiento de dosis crecientes puede probar ser un problema con el uso crónico prolongado, por lo que se están realizando estudios para investigarlo.

El dantroleno (Dantrium®) ejerce sus efectos por acción periférica directa sobre el músculo esquelético (Cedarbaum y Schleifer, 1990). **Se considera que inhibe la liberación de iones calcio inducida por la excitación desde el retículo sarcoplasmático de las fibras de músculo estriado. De este modo inhibe el acoplamiento excitación-contracción y disminuye la fuerza mecánica de la contracción.** Sin embargo, el bloqueo de la liberación de calcio no es completo y la contracción no es abolida por completo. Reduce la contracción refleja más que la voluntaria, probablemente debido a una acción selectiva sobre las fibras musculares esqueléticas de tipo rápido mayor que en las de tipo lento. Se ha demostrado que tiene beneficios terapéuticos para la espasticidad crónica asociada con los trastornos del SNC.

Se ha comunicado que el fármaco mejora la función miccional en algunos pacientes con disinergia clásica del esfínter estriado del detrusor e inicialmente se comunicó que el resultado era muy satisfactorio (Murdock y col., 1976). En los adultos se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis de 25 mg diarios, con incrementos graduales de 25 mg cada 4 a 7 días hasta una dosis oral máxima de 400 mg administrados en cuatro dosis. Hackler y col. (1980) lograron mejoría en la función miccional alrededor del 50% de los pacientes tratados con dantroleno, pero observaron que esa mejoría requería dosis orales de 600 mg diarios. Aunque al parecer no hay un efecto inhibitorio sobre el músculo liso vesical (Harris y Benson, 1980), la debilidad generalizada que puede inducir el dantroleno a menudo es lo suficientemente importante como para comprometer sus efectos terapéuticos. Otros efectos colaterales posibles son euforia, mareos, diarrea y hepatotoxicidad. Se ha comunicado una hepatitis fatal en el 0,1 al 0,2% de los pacientes tratados durante 60 días o más; en el 0,5% de los pacientes tratados durante más de 60 días, puede sobrevenir una hepatitis sintomática y hasta en el 1% se observan anomalías químicas de la función hepática. El riesgo de lesión hepática es dos veces mayor en las mujeres (Ward y col., 1986).

Uno de los usos del dantroleno sobre el que hay acuerdo es el manejo agudo de la hipertermia maligna, un síndrome hereditario raro caracterizado por la contracción enérgica del músculo esquelético precipitada por una liberación excesiva de calcio desde el retículo sarcoplasmático, por lo general como respuesta a los agentes bloqueantes neuromusculares o los anestésicos por vía inhalatoria. En casi todas las farmacias de los hospitales hay dantroleno parenteral para este propósito. En la actualidad casi nadie utiliza dantroleno para el tratamiento de la disfunción miccional.

La toxina botulínica A (Botox®) es un inhibidor de la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular de los nervios somáticos del músculo estriado. Aunque es uno de los venenos más letales que se conocen, causante de muerte por parálisis muscular, la inyección de dosis pequeñas ha sido satisfactoria para el manejo de la distonía focal, los espasmos musculares esqueléticos, la espasticidad y, en época más reciente, de las arrugas del rostro causadas por la contracción de las pequeñas fibras musculares. Es interesante destacar que produce suficiente debilidad del músculo como para prevenir o mejorar en proporción considerable el espasmo o la contracción involuntaria, pero no para bloquear totalmente el control voluntario, fenómeno que según se cree, se produce porque es más probable que las uniones neuromusculares más activas sean bloqueadas por el efecto del fármaco en mayor grado que las uniones menos activas (Hallett, 1999). **Su uso para el tratamiento de la disinergia del esfínter estriado del detrusor** fue comunicado inicialmente por Dykstra y col. (Dykstra y Sidi, 1990; Dykstra y col., 1998). Se administraron inyecciones semanales durante 3 semanas, con lo que se logró una duración promedio del efecto de 2 meses. Los únicos efectos colaterales comunicados en los artículos de Dykstra fueron paresia transitoria de las extremidades y exacerbación transitoria de la hiperreflexia autonómica.

Fowler y col. (1992a) inyectaron este fármaco a seis mujeres con dificultad miccional/retención urinaria secundaria a lo que se denomina ahora el síndrome de Fowler (manifestado por actividad EMG anormal similar a la miotonía en el esfínter uretral estriado). Aunque en ninguna se observaron mejoras de las características miccionales (hecho atribuido al tipo de actividad de descarga repetitiva), tres mujeres desarrollaron incontinencia transitoria de esfuerzo, un efecto positivo indicador de que el músculo del esfínter había sido, en efecto, debilitado. Petit y col. (1998) comunicaron sobre la inyección endoscópica de Botox, 150 UI, en el esfínter uretral estriado, mediante una técnica de inyección en cuatro puntos (la medicación se diluyó hasta 4 mL con solución salina). Fueron tratados 17 pacientes con lesión de la médula espinal o enfermedad medular. La evaluación un mes después del tratamiento puso en evidencia los siguientes resultados positivos: 1) una disminución promedio del residuo posmiccional de 176 mL; 2) una disminución promedio de la presión vesical durante una contracción evacuatoria de 19 cm H_2O, y 3) una disminución promedio de la presión uretral durante una contracción vesical evacuatoria de 24 cm H_2O. Los autores juzgaron que la micción había mejorado en 10 pacientes. Entre los efectos colaterales se incluyó la nueva aparición de incontinencia de esfuerzo en 2 pacientes y la exacerbación de la incon-

tinencia preexistente en 3. La duración del efecto fue variable, pero no menos de 2 a 3 meses. No se observaron efectos adversos sobre el músculo estriado en otro sitio. Los autores llegaron a la conclusión de que el Botox era un tratamiento promisorio para la disinergia del esfínter estriado en ciertos pacientes refractarios al cateterismo intermitente limpio o la cirugía.

Gallien y col. (1998) inyectaron Botox transperineal en cinco hombres con cuadriplejía traumática y disinergia del esfínter estriado. Los autores partieron de una dosis inicial total de 100 unidades, dividida en cuatro inyecciones de 25 unidades cada una, y observaron lo que denominaron mejoría de la función vesical en todos los pacientes, con una disminución importante del volumen de orina residual (sin embargo, al examinar las cifras, la reducción media fue solo de 14 mL y uno de los pacientes requirió un segundo conjunto de inyecciones). La presión uretral máxima promedio no cambió, la presión máxima del detrusor durante un episodio evacuatorio disminuyó 5 cm H_2O y la capacidad funcional del detrusor aumentó en un promedio de 89 mL. Se pudo detener el cateterismo urinario en dos pacientes y la intensidad de la hiperreflexia autonómica disminuyó en forma espectacular en cuatro pacientes. El tiempo hasta la mejoría fue de 10 a 21 días y ésta duró 3 a 5 meses. En ningún paciente se observó efectos colaterales significativos. Wheeler y col. (1998) comunicaron los casos de tres hombres con lesión de la médula espinal, todos con problemas evacuatorios relacionados con disinergia del esfínter estriado. Se inyectó toxina botulínica en el esfínter, por vía transperitoneal, con control electromiográfico para la localización. En dos pacientes se comunicaron resultados excelentes.

Schurch y col. (1996) utilizaron tanto inyecciones transuretrales como transperineales en 24 pacientes de sexo masculino con lesión de la médula espinal y disfunción miccional secundaria a disinergia del esfínter estriado. Estos autores juzgaron que en 21 de esos pacientes la disinergia del esfínter estriado mejoró significativamente, con una disminución simultánea del volumen de orina residual posmiccional en "la mayoría de los casos". En 9 de 24 pacientes hubo un menor volumen residual posmiccional, desde 450 hasta 50 mL; en 7 los volúmenes de orina residual eran de menos de 50 mL al comenzar y se mantuvieron inalterados; asimismo, en 8 sujetos los volúmenes de orina residual posmiccional fueron elevados y se mantuvieron inalterados. Los autores comentaron que las inyecciones transuretrales parecían ser más eficaces, al menos para reducir la presión uretral máxima, que las inyecciones intraperitoneales. No se observaron efectos colaterales.

Münchau y Bhatia (2000) resumieron sus resultados con el uso de la inyección de toxina botulínica. Un posible efecto colateral es la propagación hasta los músculos cercanos, en particular cuando se inyectan volúmenes elevados de Botox. Estos autores comentan que también pueden desarrollarse efectos a distancia, pero la debilidad a distancia o la debilidad generalizada, debidas a las toxinas que se propagan por la sangre, es muy rara. Consideran que el fármaco solo debe utilizarse con una supervisión cuidadosa en pacientes que ya tienen transmisión neuromuscular alterada o durante el tratamiento con aminoglucósidos.

En teoría, cualquier agente que promueve la relajación del esfínter estriado de una forma uroselectiva podría utilizarse para disminuir la resistencia del tracto de salida y facilitar la disfunción miccional. Yoshiyama y col. (2000) informaron que el uso de laboratorio de alfabungarotoxina mejora la micción en ratas con lesión de la médula espinal. Este fármaco, una toxina extraída del veneno de una víbora de Formosa; bloquea en forma selectiva los receptores nicotínicos y no influye en la transmisión en los ganglios autonómicos. Aunque todavía falta mucho para su uso clínico, se ha demostrado que los receptores nicotínicos en el esfínter estriado constituyen un blanco potencial para el tratamiento farmacológico de la disinergia del esfínter estriado.

Esfinterotomía quirúrgica

La destrucción terapéutica del esfínter uretral externo fue realizada por primera vez en 1936, pero la primera serie clínica grande la informaron JC Ross y col. en 1958 (Wein y Barrett, 1988). **La indicación principal de este procedimiento era y sigue siendo la disinergia del esfínter estriado del detrusor en un paciente de sexo masculino, cuando otros tipos de manejo han sido insatisfactorios o no son posibles.** Era clásico informar una mejoría sustancial de evacuación vesical en el 70 al 90% de los casos (Wein y col., 1976). Pocas veces se comunicó deterioro de las vías urinarias superiores después de una esfinterotomía exitosa. Cuando antes de la operación se presenta reflujo vesicoureteral, a menudo desaparece debido a disminución de las presiones vesicales y a una baja incidencia de infección, en un paciente sin catéter y con un volumen de orina residual bajo. En el posoperatorio por lo general se utiliza un dispositivo colector externo, aunque la incontinencia total por goteo o la incontinencia grave de esfuerzo no deben ser usuales a menos que el mecanismo del esfínter proximal (el cuello vesical y la uretra proximal) se haya comprometido, ya sea por un tratamiento quirúrgico anterior, por la lesión neurológica propiamente dicha o como efecto secundario de la disinergia del esfínter estriado del detrusor (presuntamente un efecto hidráulico sobre el cuello vesical propiamente dicho).

La **esfinterotomía en hora 12**, propuesta originariamente por Madersbacher y Scott (1975), **sigue siendo el procedimiento de elección, por algunas razones**, que otros confirmaron y comentaron. La anatomía del esfínter estriado es tal que su volumen principal es anteromedial. La irrigación es fundamentalmente lateral y por lo tanto hay pocas probabilidades de hemorragia importante con una incisión en hora 12. Hay cierto desacuerdo sobre la tasa de disfunción eréctil posoperatoria en aquellos individuos que antes de la operación tenían erecciones. Las estimaciones utilizando la técnica de la hora 3 y la hora 9 varían del 5 al 30%, pero, cualquiera que fuere la cifra verdadera, está claro que la mayoría concuerda en que esta complicación es mucho menos frecuente (alrededor de un 5%) con la incisión en la posición anteromedial. Otras complicaciones pueden incluir una hemorra-

gia importante (5 al 20%) y extravasación urinaria. La esfinterotomía puede realizarse con un electrobisturí, resección con un electrodo en ansa o ablación con láser. La incisión debe extenderse desde el nivel del veromontanum, como mínimo, hasta la unión bulbomembranosa. La profundización gradual de las incisiones permite un buen control visual, y minimiza las posibilidades de hemorragia y extravasación importantes. El fracaso temprano por lo general es atribuible a un procedimiento quirúrgico inadecuado (sin la profundidad o extensión suficientes), a una función inadecuada del detrusor y a la obstrucción del cuello vesical o prostática.

En los informes más recientes se cuestiona la eficacia a largo plazo de la esfinterotomía. Santiago (1993) comunicó la falla tardía, que requiere una nueva intervención en 10 de 25 pacientes con lesión de la médula espinal. Vapnek y col. (1994) comunicaron que, de 13 pacientes con lesión de la médula espinal cervical y en 3 de la médula torácica, sometidos a esfinterotomía 3 meses a 8 años antes, solo 8 de 16 tenían todavía un drenaje con condón y éstos tuvieron un seguimiento significativamente más corto (promedio, 16 meses) que los que pasaron a un catéter suprapúbico permanente (39 meses). Una falla tardía puede deberse a fibrosis en algún momento a lo largo de la extensión de la esfinterotomía, a un cambio en la función del detrusor, al desarrollo de una obstrucción prostática o a un cambio tal en el estado neurológico, que se desarrolla una disinergia del esfínter liso (Lockhart y Pow-Sang, 1989).

Yang y Mayo (1995) comunicaron el seguimiento a largo plazo en un grupo de 37 pacientes de sexo masculino, con lesión de la médula espinal, que se habían sometido a una esfinterotomía. Se juzgó que el procedimiento era un fracaso por alguna o por todas las razones que siguen: 1) la presencia de grandes volúmenes de orina residual posmiccional asociados con infecciones de las vías urinarias; 2) síntomas de hiperreflexia autonómica asociada con sobredistensión vesical o presiones miccionales elevadas, y 3) deterioro progresivo de las vías urinarias superiores por reflujo persistente o escasa evacuación vesical. En total se consideraron fracasos 18 operaciones, cuyas causas fueron disinergia recurrente del esfínter estriado en 6, desarrollo de una vejiga poco contráctil en 6, contractura del cuello vesical en 3, estrechez del área de la esfinterotomía en 1, esfinterotomía incompleta en 1 y, por causas desconocidas, en 1. El tiempo medio de seguimiento fue de 49 meses para el grupo de malos resultados y de 26 meses para el grupo con buen resultado, lo que indicó que tal vez algunos del último grupo pasarían al primero con el tiempo. No se halló ningún elemento predictivo de fracaso entre cualquiera de los parámetros siguientes: edad en el momento de la cirugía, nivel o tipo de lesión, cirugía previa del cuello vesical o del esfínter estriado, presión máxima de contracción del detrusor preoperatoria y tiempo de elevación hasta la presión máxima.

Asimismo, Juma y col. (1995) comunicaron el seguimiento prolongado (tiempo desde la última esfinterotomía de 2 a 30 años, media de 11 años) en un grupo de 63 pacientes. De éstos, 19 tuvieron complicaciones importantes de las vías urinarias superiores, el 50% de las cuales se desarrolló más de 2 años después de la esfinterotomía. En 30 pacientes se presentaron complicaciones de las vías urinarias inferiores (infección recurrente, cálculos, divertículos uretrales, estrechez, estenosis del cuello vesical, epididimitis recurrente). Los autores consideraron **que la presión de punto de pérdida del detrusor era el parámetro urodinámico más confiable para predecir el riesgo de complicaciones de las vías urinarias superiores después de la esfinterotomía**. El riesgo fue del 25% con una presión de punto de pérdida de menos de 40 cm H_2O y del 50% cuando la presión de punto de pérdida era superior a 70 cm H_2O. Asimismo, Kim y col. (1998) arribaron a la conclusión de que una presión de punto de pérdida del detrusor de más de 40 cm H_2O es un indicador válido de fracaso de la esfinterotomía, porque en su serie de 55 pacientes con lesión de la médula espinal hubo una incidencia significativamente mayor de daño de las vías urinarias superiores y disinergia persistente del esfínter en los pacientes de esta categoría. Noll y col. (1995) comunicaron los resultados del seguimiento de la esfinterotomía transuretral en pacientes cuadripléjicos, en tres centros separados, con una duración media de 4,2 a 4,9 años. Su tasa de reintervención para el mantenimiento del buen resultado urodinámico (juzgado por la presión del punto de pérdida del detrusor y la orina residual) fue del 57%. Esto incluyó procedimientos distintos de la reesfinterotomía. Con respecto a la necesidad de esfinterotomías adicionales, la realizada con láser parece ser más ventajosa que un procedimiento de diatermia convencional, porque solo el 15,1% de los pacientes tratados con láser requirió una esfinterotomía nueva contra el 30% de los tratados con esfinterotomía convencional.

Los parámetros de resultado para juzgar el éxito o el fracaso de la esfinterotomía deben incluir la presión del punto de pérdida del detrusor, la función de las vías urinarias superiores (química y aspecto de imágenes renales), la presencia y gravedad del reflujo vesicoureteral, la frecuencia y gravedad de la hiperreflexia autonómica, la aparición de urosepsis, la necesidad de cateterismo, el volumen de orina residual y la función sexual. Sin embargo, el volumen de orina residual no siempre indica el éxito o el fracaso del procedimiento. Otro factor a considerar cuando se determina el "éxito" es la recolección de orina. Es posible que algunos pacientes no puedan mantener un dispositivo colector externo y necesiten una prótesis peniana. En algunas series es difícil determinar el porcentaje de pacientes que requieren ese procedimiento. Los problemas relacionados con un catéter con condón o con cualquier prótesis insertada para facilitar el mantenimiento de un catéter con condón deben incluirse en los parámetros de resultado, pero pocas veces lo son.

Sobredilatación uretral

En mujeres, con la sobredilatación uretral al N° 40 a 50 Fr se puede lograr el mismo objetivo que la esfinterotomía externa en los hombres (véase Wein y Barrett, 1988) **pero pocas veces se realiza debido a la falta de un dispositivo colector externo apropiado.** En los

varones pequeños, cuando se contempla la esfinterotomía se puede lograr un estiramiento similar de la uretra posterior a través de una uretrostomía perineal, que obvia o pospone la necesidad de una esfinterotomía normal. Wang y col. (1989) comunicaron los resultados de la dilatación uretral, con sondas o procedimientos con balón hasta Nº 22 a 28 Fr, en 11 niños con mielodisplasia y presiones intravesicales elevadas refractarias a otras formas tradicionales de manejo. Después de la dilatación las presiones intravesicales disminuyeron, también mejoró la función de las vías urinarias superiores y la distensibilidad vesical. No hubo ningún efecto discernible sobre la continencia. Estas observaciones indican que la distensibilidad en estos pacientes se puede mejorar mediante una reducción de la resistencia en el tracto de salida; esa reducción hecha de esa forma no deteriora el control urinario más que antes de la intervención.

La dilatación con balón del esfínter uretral externo fue comunicada por Werbrouck y col. (1990). Mediante dilatación con balón hasta el Nº 90 Fr a 3 atm. Chancellor y col. (1994) compararon la dilatación con balón (20 pacientes), la esfinterotomía (15 pacientes) y la colocación de un tutor (26 pacientes) (véase más adelante) en el tratamiento de la disinergia del esfínter estriado. Se produjo una disminución importante de la presión del punto de pérdida del detrusor y orina residual en los tres grupos. La capacidad vesical se mantuvo constante, la función renal se estabilizó o mejoró, y la hiperreflexia autonómica mejoró. La diilatación con balón y la colocación de un tutor se asociaron con una operación y una hospitalización significativamente más cortas, también con menor disminución de la hemoglobina. En el grupo con dilatación, 3 desarrollaron obstrucción recurrente (a los 3, 8 y 12 meses), uno tuvo una hemorragia que requirió una transfusión y otro desarrolló una estrechez bulbar de 1 cm. En el grupo con esfinterotomía quirúrgica se registraron 2 casos de hemorragia que requirieron transfusión, 2 casos de estrechez con obstrucción y 1 caso de disfunción eréctil. En el grupo con tutor, 3 tuvieron migración que requirió un ajuste (1 reemplazado, 2 con un segundo tutor superpuesto) y 2 desarrollaron obstrucción del cuello vesical que requirió una incisión transuretral. McFarlane y col. (1997) comunicaron el uso de la dilatación con balón del esfínter estriado como alternativa de la esfinterotomía en 14 pacientes seguidos durante una media de 55,5 meses (8 a 68 meses). La actividad esfinteriana inicialmente estaba abolida en todos los pacientes, mientras que el reflujo, presente en 1 paciente, se resolvió. Sin embargo, a largo plazo hubo una tasa de fracaso global del 85% y una tasa de fracaso del 62% dentro del año. Los autores arribaron a la conclusión de que se trata de un tratamiento a largo plazo ineficaz para la disinergia del esfínter estriado en la mayoría de los pacientes, y recomiendan la esfinterotomía quirúrgica o la colocación de un tutor como tratamientos quirúrgicos de elección para este trastorno.

Prótesis de tutor uretral

Sobre la base de la experiencia británica con la enfermedad por estrechez uretral Shah y col. (1990) sugirieron el uso de un **tutor uretral permanente para saltear el área del esfínter estriado**. Chancellor y Rivas, en 1995, comunicaron los datos multicéntricos de los Estados Unidos, hasta ese momento, con el uso del tutor Urolume en 153 pacientes de 15 centros. **Se produjo una reducción importante de la presión de pérdida del detrusor y del volumen de orina residual.** El 18% de los pacientes necesitó más de un procedimiento para cubrir en forma adecuada el esfínter con la prótesis. Tres meses más tarde se observó una hiperplasia dentro de la luz en 42 pacientes (33,3%). De éstos, el crecimiento interno se consideró menor en 36, moderado en 5 y pronunciado en 1. Se extrajeron 10 dispositivos (7 por migración) y 7 fueron reemplazados. Un total de 13 pacientes desarrollaron obstrucción del cuello vesical que requirió tratamiento (4 con alfabloqueantes, 7 con incisión, 2 con cateterismo intermitente limpio). Cuando se requirió la extracción (en 4), ésta no fue un problema hasta los 12 meses. Rivas y col. (1994) arribaron a la conclusión de que, en comparación con la esfinterotomía, una prótesis con tutor es igual de eficaz, más fácil de colocar, menos mórbida y más barata.

Chancellor y col. (1999a) comunicaron el seguimiento a largo plazo del tutor Urolume® en el tratamiento de la disinergia del esfínter estriado en un grupo de 160 hombres con lesión de la médula espinal en 15 centros de los Estados Unidos. La presión evacuatoria media disminuyó desde 75,1 cm H_2O hasta 37,4 cm H_2O al año disminución que al parecer se mantuvo hasta los 5 años (media de 44,2 cm H_2O en 41 pacientes seguidos durante ese período). El volumen de orina residual disminuyó y la reducción se mantuvo durante 5 años. Sin embargo, en ningún grupo hasta los 5 años el volumen de orina residual fue menor de 105 mL. La capacidad vesical cistométrica media no se modificó. En los pacientes evaluados un año después de la colocación del tutor, en 53 de 89 los síntomas de hiperreflexia autonómica se resolvieron; 2 años después del implante, las cifras correspondientes eran 37 de 72. En el grupo de 1 año de seguimiento, solo un paciente (de 36) que no tenía hiperreflexia al comienzo, la desarrolló; en el grupo de 2 años de seguimiento las cifras fueron 3 de 30. Una ventaja obvia sobre el tutor en el esfínter es que es potencialmente reversible. El 15% de los pacientes (24) requirió la extracción del tutor; se implantó otro tutor en 4 de éstos. Se produjo una migración del tutor en el 12,4% de los pacientes a los 3 meses después del implante y en el 5% a los 6 meses, con porcentajes correspondientemente reducidos a los 4 y 5 años. En 47 pacientes (26,3%) se diagnosticó obstrucción del cuello vesical ulterior a la colocación del tutor, que se manejó mediante una incisión en el cuello vesical en 20, un bloqueo alfa en 10, cateterismo intermitente limpio en 8 y una observación vigilante en 9. Otro 7,8% de los pacientes tenía obstrucción, pero no del cuello vesical, que se diagnosticó después de colocado el tutor. Los autores comentaron que en los pacientes en los que fue necesario retirar el tutor el procedimiento pudo lograrse a pesar de la epitelización, pero por cierto hay una curva de aprendizaje antes de adquirir experiencia en este procedimiento. Será interesante seguir la factibilidad y la facilidad de extracción después de períodos más prolongados.

Chancellor también encabezó un grupo que llevó a cabo un ensayo multicéntrico aleatorizado prospectivo en el que la colocación de un tutor esfinteriano se comparó con la esfinterotomía externa (Chancellor y col., 1999b). Estos procedimientos se asignaron al azar a 57 hombres; el indicador principal de resultado fue la presión máxima del detrusor. A los 12 meses, entre ambos grupos no había diferencia alguna en este indicador de resultado. A los 24 meses este indicador de resultado había disminuido desde 90,6 cm H_2O hasta 41,6 cm H_2O en el grupo con esfinterotomía y desde 101,9 cm H_2O hasta 71,6 cm H_2O en el grupo con tutor. No es seguro que esto sea significativo. A los 24 meses, el volumen de orina residual había disminuido desde 218 hasta 112 mL en el grupo con esfinterotomía y desde 164 hasta 132 mL en el grupo con tutor. Las capacidades cistométricas no parecieron cambiar hasta los 24 meses. En 6 pacientes de cada grupo se desarrolló una obstrucción del cuello vesical que requirió tratamiento. De los 31 pacientes con tutor en 6 se requirió su extracción, que se efectuó sin dificultad. **Los autores arribaron a la conclusión de que la prótesis de tutor esfinteriano es tan segura y eficaz como la esfinterotomía, y que la sencillez de la colocación y la morbilidad mínima asociada la convierten en una alternativa atractiva para el tratamiento de la disinergia del esfínter estriado.**

Se ha desarrollado una prótesis de esfínter intrauretral con una bomba urinaria autocontenida para usar en mujeres con vejiga hipocontráctil o acontráctil (inserción intrauretral "Inflow"). Schurch y col. (1999) comunicaron los resultados del uso de este dispositivo en 18 mujeres con disfunción miccional neurogénica y vejiga hiporrefléxica. Todas las mujeres menos una habían estado utilizando cateterismo intermitente limpio y en una se efectuó la maniobra de Credé. Dieciséis meses después de la colocación solo 6 mujeres seguían utilizando el implante y estaban satisfechas. En 10 pacientes la incontinencia importante alrededor del catéter o la irritación obligaron a la extracción. En 2 pacientes el dispositivo se extrajo porque ellas no podían aprender cómo trasladarlo al lavabo para vaciar su vejiga. El reemplazo temprano de 14 dispositivos se debió a una disfunción técnica, además 3 unidades de control remoto externas funcionaban mal. En ese momento los autores consideraron el dispositivo como inapropiado para el uso prolongado.

Madjar y col. (2000) comunicaron sus resultados de 92 mujeres con el dispositivo controladas durante períodos mayores de 1 año. Estos autores arribaron a la conclusión de que el dispositivo puede servir como tratamiento prolongado y que las mujeres que continuaron el tratamiento durante un período largo estaban satisfechas con el dispositivo. La extracción temprana del dispositivo (< 14 días) fue necesaria en el 56,5% de los pacientes, principalmente por un malestar local y una pérdida urinaria. En otro 20,6% de las pacientes el dispositivo se retiró entre 2 y 16 meses después de la colocación, aunque al parecer solo en 10 de las 19 pacientes el responsable de la extracción fue un verdadero problema con el dispositivo. Los autores estaban siguiendo a 21 pacientes (solo el 22,8% del grupo original) con el dispositivo aún colocado después de más de 1 año (media 24,6 meses). De todas estas pacientes se produjeron 6 extracciones necesarias en 4, por una migración en la vejiga, se desarrolló bacteriuria asintomática en 15 e infecciones urinarias sintomáticas en 4 pacientes. Parece justificada la conclusión de los autores de que se necesitan otros estudios para comparar este tratamiento con el cateterismo intermitente limpio y otras modalidades.

Interrupción del nervio pudendo

El alivio de la obstrucción en el nivel del esfínter estriado también puede lograrse mediante una neurectomía del pudendo, descrita inicialmente en 1899 por Rocket (véase Wein y Barrett, 1988). **Este método rara vez se utilizó en la actualidad debido a los posibles efectos indeseables consiguientes, incluida la sección unilateral del nervio**. La sección bilateral del nervio conduce a una tasa extremadamente alta de impotencia masculina y puede llevar a incontinencia fecal y urinaria de esfuerzo grave. En el raro caso en que se emplee esta técnica, por cierto la evaluación terapéutica de los resultados de un bloqueo debe proseguir al procedimiento formal, que debe realizarse solo en forma unilateral.

Prevención del problema

El cateterismo intermitente limpio, el cateterismo continuo y la derivación urinaria supravesical de tipo conducto y tipo reservorio ya se han explicado como métodos para prevenir la ineficacia en el llenado y almacenamiento. Se puede aplicar un análisis similar de cada uno de ellos para la ineficacia en la evacuación.

Reconocimiento

El autor desea expresar su máximo aprecio a Rosemarie Larmer por su paciencia y experiencia en la asistencia de producción de este capítulo.

BIBLIOGRAFÍA

Abbracchio MP, Bumstock G: Punnergic signalling: Pathophysiological roles. Jpn J Pharmacol 1998;78:113-145.

Abramowicz M, Zuccotti G: Phenylpropanolamine and other OTC alpha-adrenergic agonists. Med Lett Drug Ther 2000;42:113.

Abrams P: Terodiline in clinical practice. Urology 1990;36:60-64.

Abrams P, Feenan R, Anderstrom C, et al: Tolterodine, a new antimuscarinic agent: As effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an overactive bladder. Br J Urol 1998;81:801-810.

Akah PA: Tricyclic antidepressant inhibition of the electrical evoked responses of the rat urinary bladder strip-effect of variation in extracellular Ca concentration. Arch Int Pharmacodyn 1986;284:231-234.

Amark P, Nergardh A: Influence of adrenergic agonists and antagonists on urethral pressure, bladder pressure and detrusor hyperactivity in children with myelodysplasia. Acta Pediatr Scand 1991;80:824-830.

Anderson RU, Mobley D, Blank B: Once daily controlled versus immediate release oxybutynin chloride for urge incontinence. J Urol 1999;161:1809-1814.

Andersson KE: Current concepts in the treatment of disorders of micturition. Drugs 1988;35:477-486.

Andersson KE: Pharmacology of the lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. Pharmacol Rev 1993;45:253-262.

Andersson KE: The concept of uroselectivity. Eur Urol 1998;33(Suppl 2):7-11.
Andersson KE: Changes in bladder tone during filling: Pharmacological aspects. Scand J Urol Nephrol 1999a;201:67-72.
Andersson KE: Pathways for relaxation of detrusor smooth muscle. In Baskin L, Hayward S (eds): Advances in Bladder Research. New York, Plenum, 1999b, pp 241-252.
Andersson KE: Advances in the pharmacological control of the bladder. Exp Physiol 1999c;84:195-213.
Andersson KE: Treatment of overactive bladder: Other drug mechanisms. Urology 2000;55(5A):51-57.
Andersson KE, Appell R, Cardozo L, et al: Pharmacological treatment of urinary incontinence. In Abrams P, Khoury S, Wein A (eds): Incontinence. Plymouth, United Kingdom, Health Publication, 1998, pp 449-486.
Andersson KE, Ek A, Hedlund H, et al: Effects of prazosin on isolated human urethra and in patients with lower neuron lesions. Invest Urol 1981;19:39-44.
Andersson KE, Hedlund H, Mansson W: Pharmacologic treatment of bladder hyperactivity afler augmentation and substitution cystoplasty. Scand J Urol Nephrol 1992;142(Suppl):42-46.
Andrews I: Bladder disorders in brain damage. In Ruston D (ed): Handbook of Neuro-Urology. New York, Marcel Dekker, 1994, pp 253-279.
Appell R: Clinical efficacy and safety of tolterodine in the treatment of overactive bladder: A pooled analysis. Urology 1997;50(Suppl GA): 90-96.
Appell R: Electrical stimulation for the treatment of urinary incontinence. Urology 1998;51(2A):24-26.
Appell RA, Sand P, Dmochowski R, et al: Prospective randomized controlled trial of extended release oxybutynin chloride and tolterodine tartrate in the treatment of overactive bladder: Results of the OBJECT study. Mayo Clin Proc 2001;76:358-363.
Arunable MB, Badlani G: Urologic problems in cerebrovascular accidents. Probl Urol 1993;7:41-53.
Asplund R, Aberg H: Desmopressin in elderly subjects with increased nocturnal diuresis: a two month treatment study. Scand J Urol Nephrol 1993;27:77-81.
Asplund R, Sundberg B, Bergtsson P: Oral desmopressin for nocturnal polyuria in elderly subjects: A double-blind placebo-controlled randomized exploratory study. BJU Int 1999;83:591-595.
Atala A: New methods of bladder augmentation. BJU Int 2000;85(3): 24-34.
Atkinson PP, Atkinson JL: Spinal shock. Mayo Clin Proc 1996;71:384-389.
Awad SA: Clinical use of bethanechol. J Urol 1985;134:523-526.
Awad SA, Bryniak S, Downie JW et al: The treatment of the uninhibited bladder with dicyclomine. J Uroi 1977;117:161-164.
Awad S, Downie J, Kirutula H: Alpha adrenergic agents in urinary disorders of the proximal urethra: I. Stress incontinence. Br J Uro1 1987;50:332-336.
Ayan S, Kalieglu C, Gokce G. et al: Effect of insulin therapy for diabetic cystopathy. Scand J Urol Nephrol 1999;33:392-395.
Azadzoi KM, Tarcon T. Siroky MB, et al: Atherosclerosis-induced chronic ischemia causes bladder fibrosis and non-compliance in the rabbit. J Urol 1999;161:1626-1635.
Baggioni I, Onrot J, Stewart CK, et al: The potent pressor effect of phenylpropanolamine in patients with autonomic impairment. JAMA 1987;258:236-239.
Baldessarini RJ: Drugs and the treatment of psychiatric disorders: Depression and mania. In Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al (eds): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 9th ed. New York, McGraw-Hill, 1996, pp 431-461.
Barnes DC, Shaw PJ, Timoney AG, et al: Management of the neuropathic bladder by suprapubic catheterization. Br J Urol 1993;72:169-174.
Barnes JC, Hamson G, Murray K: Low pressure/low flow voiding in younger men: Psychological aspects. Br J Urol 1985-57:414-419.
Barrelt DM: The effects of oral bethanechol chloride on voiding in female patients with excessive residual urine: A randomized double-blind study. J Urol 1981;126:640-645.
Bartolin Z, Gilja I, Bendalov G, et al: Bladder function in patients with lumbar intervertebral disc protrusion. J Urol 1998;159:969-971.
Bartolin Z, Vilendecic M, Derezic D: Bladder function after surgery for lumbar intervertebral disc protrusion. J Urol 1999;161:1885-1887.
Bates CP, Arnold EP, Griffiths DJ: The nature of the abnormality in bladder neck obstruction. Br J Urol 1975;47:651-655.
Beck R, Amausch T, King C: Results in testing 210 patients with detrusor overactivity incontinence of urine. Am J Obstet Gynecol 1976; 125:593-597.
Beck R, Fowler CJ, Mathias CJ: Genitourinary dysfunction in disorders of the autonomic nervous system. In Rushton D (ed): Handbook of Neuro-Urology. New York, Marcel Dekker, 1994, pp 281-301.
Bemelmans BHC, Mundy RM, Craggs MD: Neuromodulation by implant for treating lower urinary tract symptoms and dysfunction. Eur Urol 1999;36:81-91.
Bennett CJ, Salinas J, Blaivas J: Sexual dysfunction and electroejaculation in men with spinal cord injury: A review. J Urol 1988-139:453-458.
Bennett CJ, Young MN, Adkins RH, et al: Comparison of bladder management complication outcomes in female spinal cord injury patients. J Urol 1995;153:1458-1460.
Bent AE, Sand PK, Ostergard DR, et al: Transvaginal electrical stimulation in the treatment of genuine stress incontinence and detrusor instability. Int Urogynecol 1993,4:9-13.
Berger Y, Salinas J, Blaivas J: Urodynamic differentiation of Parkinson disease and the Shy-Drager syndrome. Neurourol Urodyn 1990;9: 117-121.
Berghmans LC, Hendriks HJ, Bø K. et al: Conservative treatment of stress urinary incontinence in women: A systemic review of randomized clinical trials. Br J Urol 1998;82:181-191.
Berghmans LC, Hendriks HJ, deBie RA, et al: Conservative treatment of urge urinary incontinence in women: A systematic review of randomized clinical trials. BJU Int 2000;85:254-263.
Bergström K, Carlsson CPO, Lindholm C, et al: Improvement of urge cord mixed type incontinence after acupuncture treatment among elderly women-a pilot study. J Auton Nerv System 2000;79:173-180.
Benc A, Light JK: Function of the conus medullaris and cauda equina in the early period following spinal cord injury and the relationship to recovery of detrusor function. J Urol 1992;148:1845-1850.
Bernstein IT, Andersen BB, Andersen JT, et al: Bladder function in patients with myotonic dystrophy. Neurourol Urodyn 1992;11:218-223.
Bickel A, Culkin DJ, Wheeler JS Jr: Bladder cancer in spinal cord injury patients. J Urol 1991;146:1240-1244.
Binard JE, Persky L, DeLeary G, et al: Penoplasty for receding phallus: A new surgical technique to prevent dislodging of external collecting device. J Am Paraplegia Soc 1993;16:204-209.
Binnie N, Creasey G, Edmond P, et al: The action of cisapride on the chronic constipation of paraplegia. Paraplegia 1988;26:151-155.
Birns J, Malone-Lee JGH, and the Oxybutynin CR Study Group: Controlled release oxybutynin maintains efficacy with a 43% reduction in side effects compared with conventional oxybutynin treatment [abstract]. Neurourol Urodyn 1997;16:429-430.
Blackburn GL, Morgan JP, Lavin PT, et al: Determinants of the pressor effect of phenylpropanolamine in healthy subjects. JAMA 1989;261: 3267-370.
Blacktord HN, Murray K, Stephenson TP, et al: Results of transvesical infiltration of the pelvic plexuses with phenol in 116 patients. Br J Urol 1984;56:647-650.
Blaivas JG: The neurophysiology of micturition: A clinical study of 550 patients. J Urol 1982;127:958-964.
Blaivas JG: Non-traumatic neurogenic voiding dysfunction in the adult AUA Update Series 1985;4:1-15.
Blaivas JG: Issues of uroselectivity in male and female LUTS. BJU Int 2000;86(Suppl 2):1-55.
Blaiva.s JG, Chancellor MB: Cerebrovascular accidents and other intracranial lesions. In Chancellor MB, Blaivas JG (eds): Practical Neurourology. Boston, Butterworth-Heinemann, 1995a, pp 119-126.
Blaivas JG, Chancellor MB: Cauda equina and pelvic plexus injury. In Chancellor MB, Blaivas JG (eds): Practical Neurourology. Boston, Butterworth-Heinemann, 1995b, pp 155-164.
Blaivas JG, Chaikin DC, Chancellor MB, et al: Bladder dysfunction with neurologic disease. Continuum: Lifelong learning in neurology 1998a;4: 79-124.
Blaivas JG, Chaikin DC, Chancellor MB, et al: Pathophysiology of the neurogenic bladder. Continuum: Lifelong learning in neurology 1998b; 4:21-28.
Blaivas JG, Kaplan SA: Urologic dysfunction in patients with multiple sclerosis. Semin Urol 1988;8:159-164.
Blaivas JG, Sinha HP, Zayed AA, et al: Detrusor sphincter dyssynergia. J Urol 1981;125:541-545.

Blok FMB, Willemsen ATM, Halstege G: A PET study on brain control of micturition in humans. Brain 1997;120:111-121.

Bloom FE: Neurotransmission and the central nervous system. In Hardman JG, Limbard LE, Molinoff PB, Ruddon RW (eds): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 1996, pp 267-294.

Bonney WW, Gupta S, Hunter DR, et al: Bladder dysfunction in schizophrenia. Schizophr Res 1997;25:243-249.

Borer JG, Park JM, Atala A, et al: Heparin binding EGF-like growth factor expression increases selectivity in bladder smooth muscle in response to lower urinary tract obstruction. Lab Invest 1999;179: 1335-1345.

Bormann J: The "ABC" of GABA receptors. Trends Pharmacol Sci 2000;21:16-19.

Bors E, Comarr AE: Neurological Urology. Baltimore, University Park Press, 1971.

Bosch JL, Groen J: Sacral nerve neuromodulation in the treatment of patients with refractory motor urge incontinence: Long-term results of a prospective longitudinal study. J Urol 2000;163:1219-1222.

Bø K, Berghmans LCM: Non-pharmacologic treatments for overactive bladder–pelvic floor exercises. Urology 2000;55(5A):7-11.

Bø K, Talseth T, Holme I: Single-blind randomized control trial of pelvic floor exercises, electrical stimulation, vaginal cones and no treatment in management of stress incontinence in women. BMJ 1999;318:487-495.

Brading AF: A myogenic basis for the overactive bladder. Urology 1997; 49(Suppl):57-67.

Brendler CB, Rodebaugh LC, Mohler JL: Topical oxybutynin chloride for relaxation of dysfunctional bladders. J Urol 1989;141:1350-1352.

Briggs RS, Castelden CM, Asher MJ: The effect of flavoxate on uninhibited detrusor contractions and urinary incontinence in the elderly. J Urol 1980;123:656-660.

Brindley G: Control of the bladder and urethral sphincters by surgically implanted electrical stimulation. In Chisolm GD, Fair WB (eds): Scientific Foundations of Urology. Chicago, Year Book Medical, 1990, pp 336-339.

Brindley G: History of the sacral anterior root stimulator. Neurourol Urodyn 1993; 12:481-484.

Brindley G: Electrical stimulation in vesicourethral dysfunction: General principles; practical devices. In Mundy AR, Stephenson TP, Wein AJ (eds): Urodynamics: Principles, Practice, Application. London, Churchill Livingstone, 1994a, pp 481-488.

Brindley G: The first 500 patients with sacral antenor root implants: General description. Paraplegia 1994b;32:795-800.

Brittain KR, Peet SM, Castleden CM: Stroke and incontinence. Stroke 1998;29:524-528.

Broecker BH, Klein FA, Hackler RH: Cancer of the bladder in spinal cord injury patients. J Urol 1981;125:196-200.

Broseta E, Osca JM, Moosa J, et al: Urological manifestations of herpes zoster. Eur Urol 1993;24:244-249.

Bross SS, Schumacher S, Scheppe JR, et al: Effects of acute urinary bladder overdistention on bladder response during sacral neurostimulalion. Eur Urol 1999;36:354-359.

Brown JH, Taylor P: Muscarinic receptor agonists and antagonists. In Hardman JG. Limbird LE, Molinoff PB, et al (eds): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 1996, pp 141-160.

Brownlee R, Clark AW, Sevick RJ, et al: Symptomatic hamartoma of the spinal cord associated with neurofibromatosis type I. J Neurosurg 1998;88:1099-1103.

Brubaker L, Benson JT, Bent A, et al: Transvaginal electrical stimulation for female urinary incontinence. Am J Obstet Gynecol 1997; 177:537-540.

Bukowski TP, Perlmutter AD: Reduction cystoplasty in the prune belly syndrome: A long-term follow up. J Urol 1994; 152:2113-2118.

Bultitude M, Hills N, Shunleworth K, et al: Clinical and experimental studies on the action of prostaglandins and their synthesis inhibitors on detrusor muscle in vitro and in vivo. Br J Urol 1976;48:631-637.

Burger DH, Kappetein AD, Boutkan H, Bresler PJ: Prevention of urinary retention after general surgery: A controlled trial of carbachol/diazepam versus alfusozine. J Am Coll Surg 1997;185:234-236.

Burgio KL, Locher JL, Goode PS, et al: Behavioral vs drug treatment for urge incontinence in older women: A randomized controlled trial. JAMA 1998;280:1995-2000.

Burgio KL, Locher JL, Goode PS: Combined behavioral and drug therapy for urge incontinence in older women. J Am Geriatr Soc 2000; 48:370-374.

Bunnett AL, Calvin DC, Chamness SL, et al: Urinary bladder-urethral sphincter dysfunction in mice with targeted disruption of neuronal nitric oxide synthase models idiopathic voiding disorders in humans. Nat Med 1997;3:571-574.

Bushman W, Steers W, Meythaler J: Voiding dysfunction in patients with spastic paraplegia: Urodynamic evaluation and response to continuous intrathecal baclofen. Neurourol Urodyn 1993;12:163-167.

Buyse G, Waldeck K, Verpoorten C, et al: Intravesical oxybutynin for neurogenic bladder dysfunction: Less systemic side effects due to reduced first pass metabolism. J Urol 1998;160:892-896.

Cameron-Strange A, Millard RJ: Management of refractory detrusor instability with transvesical phenol injection. Br J Urol 1988:62:323-327.

Campbell WB, Halushka PV: Lipid denved autoacids; eicosanoids and platelet activity factor. In Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al (eds): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 1996, pp 601-616.

Caplan LR, Kleeman FJ, Berg SB: Urinary retention probably secondary to herpes genitalis. N Engl J Med 1977:297:920-921.

Cardozo L: Biofeedback in overactive bladder. Urology 2000;66(5A): 24-28.

Carone R, Vercella D, Bertapelli P: Effects of cisapride on anorectal and vesicourethral function in spinal cord-injured patients. Paraplegia 1993; 31:125-130.

Carpiniello VL, Cendron M, Altman HG, et al: Treatment of urinary complications after total joint replacement in elderly females. Urology 1988;32:186-190.

Castelden CM, Morgan B: The effect of beta adrenoceptor agonists on urinary incontinence in the elderly. Br J Clin Pharmacol 1980;10:619-623.

Castelden CM, George CF, Renwick AG, et al: Imipramine–a possible alternative to current therapy for urinary incontinence in the elderly. J Urol 1981;125:218-221.

Cataldo PA, Senagore AJ: Does alpha sympathetic blockade prevent urinary retention following anorectal surgery? Dis Colon Rectum 1991;34:1113-1117.

Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, et al: The capsaicin receptor: A heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature 1997; 389:816-824.

Caterina MJ, Rosen TAS, Tominaga M, et al: A capsaicin receptor homologue with a high threshold for noxious heat. Nature 1999;398: 436-441.

Caulfield MP, Birdsall N: International Union of Pharmacology: XVI. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. Pharmacol Rev 1998;50:279-290.

Cedarbaum JM, Schleifer LS: Drugs for Parkinson's disease, spasticity, and acute muscle spasms. In Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed. New York, Pergamon, 1990, pp 463-484.

Cespedes RD, Cross CA, McGuire EJ: Modified Ingelman-Sundberg bladder denervation procedure for intractable urge incontinence. J Urol 1996;156:1744-1747.

Chacko S, DiSanto M, Menon C, et al: Contractile protein changes in urinary bladder smooth muscle following outlet obstruction. In Baskin L, Hayward S (eds): Advances in Bladder Research. New York, Kluwer Academic/Plenum, 1999, pp 137-153.

Chai T, Gray ML, Steers WD: The incidence of a positive ice water test in bladder outlet obstructed patients: Evidence for bladder vesical plasticity. J Urol 1998;160:34-38.

Chancellor MB, Atan A, Rivas DA, et al: Beneficial effect of intranasal desmopressin for men with benign prostatic hyperplasia and nocturia: Preliminary reults. Tech Urol 1999b;5:191-194.

Chancellor MB, Bennet C, Simoneau AR, et al: Sphincteric stent versus external sphincterotomy in spinal cord injured men: prospective randomized multicenter trial. J Urol 1996b;161:1893-1898.

Chancellor MB, Blaivas JG: Multiple sclerosis. Probl Urol 1993;7:15-33.

Chancellor MB, Blaivas JG: Diabetic neurogenic bladder. In Chancellor MB, Blaivas JG (eds): Practical Neurourology. Boston, Butterworth-Heinemann, 1995a, pp 149-154.

Chancellor MB, Blaivas JG: Spinal cord injury. In Chancellor MB, Blaivas JG (eds): Practical Neuro-Urology. Boston, Butterworth-Heinemann, 1995b, pp 99-118.

Chancellor MB, Chartier-Kastler EJ: Principles of sacral nerve stimulation (SNS) for the treatment of bladder and urethral sphincter dysfunctions. Neuromodulation 2000;3:15-26.
Chancellor MB, de Groat WC: Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy: Spicing up the ways to treat the overactive bladder. J Urol 1999;162:3-11.
Chancellor MB, Erhard JM, Hirsch IH, et al: Prospective evaluation of temzosin for the treatment of autonomic dysreflexia. J Urol 1994a; 151:111-115.
Chancellor MB, Erhard JM, Kilholma P, et al: Functional urethral closure with pubovaginal sling for destroyed female urethra after long-term catheterization. Urology 1994b;43:499-504.
Chancellor MB, Erhard MJ, Rivas DA: Clinical effect of alpha-l antagonism by terazosin on extennal and internal urinary sphincter function. J Am Paraplegia Soc 1994c:16:207-210.
Chancellor M, Freedman S, Mitcheson HD, et al: Tolterodine, an effective and well-tolerated treatment for urge incontinence and other overactive bladder symptoms. Clin Drug Invest 2000;19:83-91.
Chancellor M, Gajewski J, Ackman CFD, et al: Long-term follow-up of the North American Multicenter UroLume Trial for the treatment of external detrusor-sphincter dyssynergia. J Urol 1999a;161:1545-1550.
Chancellor M, Hong RD, Rivas DA, et al: Gracilis urethromyoplasty–an autologous urinary sphincter for neurologically impaired patients with stress incontinence. Spinal Cord 1997;35:546-548.
Chancellor MB, McGinnis DE, Sherot PJ, et al: Urinary dysfunction in lyme disease. J Urol 1992;149:26-30.
Chancellor MB, Rivas DA: Current management of detrusor-sphincter dyssynergia. In McGuire E (ed): Advances in Urology. St. Louis, CV Mosby, 1995, pp 291-324.
Chancellor MB, Shenot PJ, Rivas DA, et al: Urological symptomalology in patients with reflex sympathetic dystrophy. J Urol 1996;155: 634-637.
Chandiramani VA, Palace J, Fowler CJ: How to recognize patients with parkinsonism who should not have urological surgery. Br J Urol 1997; 80:100-104.
Chandiramani VA, Peterson T, Duthie GS, et al: Urodynamic changes during therapeutic intravesical instillations of capsaicin. Br J Urol 1996;77:792-797.
Chang CJ, Huang ST, Hsu K, et al: Electroacupuncture decreases c-fos expression in the spinal cord induced by noxious stimulation of the rat bladder. J Urol 1998;160:2274-2279.
Chao R, Clowers D, Mayo ME: Fate of upper tracts in patients with indwelling catheter atter spinal cord surgery. Urology 1993;42:259-264.
Chapple CR: Muscarinic receptor antagonists in the treatment of overactive bladder. Urology 2000;55(5A):33-46.
Chapple CR: Tolterodine once-daily: selectivity for the bladder over effects on salivation compared to Ditropan XL. [abstract] J Urol 2001;165(4 supplement):253.
Chapple CR, Hampson SJ, Turner-Warwick RT, et al: Subtrigonal phenol ingestion: How safe and effective is it? Br J Urol 1991;68:483-485.
Chapple CR, Parkhouse H, Gardener C, et al: Double-blind, placebo-controlled, crossover study of flavoxate in the treatment of idiopathic detrusor instability. Br J Urol 1990;66:491-496.
Chen MW, Buttyan R, Levin RM: Genetic and cellular response to unilateral ischemia of the rabbit urinary bladder. J Urol 1996;155:732-737.
Cheng C-L, Chai C-Y, de Groat WC: Detrusor-sphincter dyssynergia induced by cold stimulation of the urinary bladder of rats. Am J Physiol 1997:272:1271-1282.
Cheng EY, Decker RS, Lee C: Role of angiotensin II in bladder smooth muscle growth and function. In Baskin L, Hayward S (eds): Advances in Bladder Research. New York, Kluwer Academic/Plenum, 1999, pp 183-191.
Christmas TJ, Chapple CR, Lees AJ, et al: Role of subcutaneous apomorphine in parkinsonism voiding dysfunction. Lancet 1988 2:1451-1456.
Chun A, Bertelson D, Murphy J, et al: Comparative effects of intravesical versus extravesical administration of ZD6169 and cromakalim on the response of the in vitro whole bladder to field stimulation. Pharmacology 1966;52:347-352.
Clark CMI, Lee DA: Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. N Engl J Med 1995;332:1213.
Cockayne DA, Hamilton SG, Zhu Q-M, et al: Urinary bladder hyporeflexia and reduced pain related behaviour in $P2X_3$-deficient mice. Nature 2000;407:1011-1015.
Cohen HW, Gibson G, Alderman MH: Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: Association with use of tricyclic agents. Am J Med 2000;108:2-8.
Cole A, Fried F: Favorable experiences with imipramine in the treatment of neurogenic bladder. J Urol 1972;107:44-48.
Collste L, Lindskog M: Phenylpropanolamine in treatment of female stress urinary incontinence. Urology 1987;30:398-403.
Connolly MJ, Astridge PS, White EG, et al: Torsades de pointes ventricular tachycardia and terodiline. Lancet 1991;338:346.
Craft RM, Porreca F: Treatment parameters of desensitization to capsaicin. Life Sci 1992;51:1767-1776.
Crooks JE, Khan AB, Meddings RN: Bladder transection revisited. Br J Urol 1995;75:590-591.
Dahms SE, Hohenfellner M, Thuroff JW: Sacral neurostimulation and neuromodulation in urological practice. Curr Opin Urol 2000;10:329-335.
Das A, Chancellor M, Watanabe T, et al: Intravesical capsaicin in neurologically impaired patients with detrusor hyperreflexia. Spinal Cord Med 1996;19:190-193.
DeBiasi M, Nigro F, Xu W: Nicotonic acetylcholine receptors in the autonomic control of bladder function. Eur J Pharmacol 2000;393:137-140.
Decter RM: Intravesical electrical stimulation of the bladder: Con. Urology 2000;58:5-8.
Decter RM, Snyder P, Laudermilch C: Transurethral electrical bladder stimulation: A follow-up report. J Urol 1994;152:812-817.
Deen HG, Zimmerman RS, Swanson SK, et al: Assessment of bladder function afler lumbar decompressive laminectomy for spinal stenosis: A prospective study. J Neurosurg 1994;80:971-976.
de Groat WC: Anatomy and physiology of the lower urinary tract. Urol Clin North Am 1993;20:383-401.
de Groat WC, Booth AM: Autonomic systems to the urinary bladder and sexual organs. In Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, et al (eds): Peripheral Neuropathy. Philadelphia, WB Saunders, 1984, pp 285-299.
de Groat WC, Booth AM, Yoshimura N: Neurophysiology of micturition and its modification in animal models of human disease. In Maggi CA (ed): The Autonomic Nervous System. London, Harwood Academic, 1993, pp 227-290.
de Groat WC, Kruse MN, Vizzard MA, et al: Modification of urinary bladder function after spinal cord injury. Adv Neurol 1997;72:347-364.
de Groat WC, Saum W: Inhibition of the urinary bladder and pelvic ganglionic transmission in the cat. J Physiol 1972;214:297-314.
Delaere KPJ, Thomas CMG, Moonen WA, et al: The value of intravesical prostaglandin F_2alpha and E_2 in women with abnormalities of bladder emptying. Br J Urol 1981;53:306-311.
Deming CL: Transplantation of the gracilis muscle for incontinence of urine. JAMA 1926;86:822-823.
DeRidder D, Baen L: Vanilloids and the overactive bladder. BJU Int 2000;86: 172-180.
DeRidder D, Chanderamini VA, Dasgupta P, et al: Intravesical capsaicin as a treatment for nefractory detrusor hyperreflexia: A dual center study with long-term follow-up. J Urol 1997;158:2087-2093.
DeRidder D, Vermeulen C, DeSmet E, et al: Clinical assessment of pelvic floor dysfunction in multiple sclerosis. Neurourol Urodyn 1998; 17:337-542.
DeSeze M, Wiart L, Femere JM, et al: Intravesical instillation of capsaicin in urology: A review of the literature. Eur Urol 1999;36:267-277.
Desgrandchamps F, Griffith DP: The artificial bladder. Eur Urol 1999; 35:257-266.
Desmond A, Bultitude M, Hills N, et al: Clinical experience with intravesical prostaglandin E.: A prospective study of 36 patients. Br J Urol 53:357-362.
Deveaud C, Kennedy W, Zderic SA et al: Biochemical and physiological characterization of the urinary bladder in Ehlers-Danlos syndrome. In Baskin L, Haywooci S (eds): Advances in Bladder Research. New York, Plenum, 1999, pp 201-214.
DeVivo MJ: Causes and costs of spinal cord injury in the United State. Spinal Cord 1997;35:809-813.
Dewire DM, Owens RS, Anderson GA, et al: A comparison of the urological complications associated with long term management of qua-

driplegics with and without chronic indwelling urinary catheter. J Urol 1992;147:1069-1073.
Diokno A, Taub M: Ephedrine in treatment of urinary incontinence. Urology 1975;5:624-627.
Diokno AC, Lapides J: Action of oral and parenteral i ethLtnechol on decompensated bladder. Urology 1977;10:23-29.
Diokno AC, Hollander JB, Bennett CJ: Bladder neck obstruction in females: A real entity. J Urol 1984;132:294-302.
Docherty JR: Subtypes of functional alpha-l and alpha-7 adrenoceptors. Eur J Pharmacol 1998;361:1-15.
Donker P, Van der Sluis C: Action of beta adrenergic blocking agents on the urethral pressure profile. Urol Int 1976;31:6-11.
Dorschner W, Stolzenburg JU, Griebow R, et al: Efficacy and cardiac safety of propiverine in elderly patients–a double-blind placebo Controlled study. Eur Urol 2000;37:702-708.
Douglas C, Burke B, Kessler OL. et al: Microwave: Practical cost effective method for sterilizing urinary catheters in the home. Urology 1990; 35:219-224.
Downie J: Bethanechol chloride in urology–a discussion of issues. Neurourol Urodyn 1984;3:211-218.
Dray A: Mechanism of action of capaicin-like molecule on sensory neurons. Life Sci 1993;51:1759-1763.
Drutz H, Appell RA, Gleason DA et al: Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to oxybutynin and placebo in patients with overactive bladder. Int Urogynecol J 1999;10:283-289.
Dykstra D, Sidi AA, Anderson LL: The effect of nifedipine on cystocopy induced autonomic hyperreflexia in patient with high spinal cord injuries. J Urol 198;138:1155-1160.
Dykstra DD, Sidi AA: Treatment of detruor-striated sphincter dyssynergia, with botulinum A toxin. J Urol 1990;138:1155-1160.
Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, et al: Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. J Urol 139:919-922, 1998.
Eardley I, Fowler CJ, Nagendron K, et al: The neurourology of tropical spastic paraparesis. Br J Urol 1991;68:598-603.
Earley J, Gomes CM, DiSanto ME, et al: Mechanism for the diabetes-induced decrease in detrusor contractility involve translocation of protein kinase C isotorms [abstract]. J Urol 2000;163:(Suppl 4): 229.
Ebner A, Jiang C. Lindstrom S: Intravesical electrical stimulation–an experimental analysis of its mechanism of action. J Urol 1992:148: 920-925.
Eckford SB, Kohler-Ockmore J, Feneley RCL: Long-term follow-up of transvaginal urethral closure and suprapubic cystotomy for urinary incontinence in women with multile sclerosis. Br J Urol 1994;74: 319-327.
Eckfold SD, Swami KS, Jackson SR, et al: Desmopressin in the treament of nocturia and enuresis in patients with multiple sclerosis. Br J Urol 1994;74:733-738.
Ek A, Andersson KE, Gullberg B, et al: The effect of long-term treatment with norephedrine on stress incontinence and urethral closure pressure profile. Scand J Urol Nephrol 1978;12:105-109.
Eriksen BC, Bergmann S, Eik-Nes SH: Maximal electrical stimulation of the pelvic Hoor in female idiopathic detrusor instability and urge incontinence. Neurourol Urodyn 1989;8:219-227.
Espey MJ, Du H-J, Downie JW: Serotonergic modulation of spinal ascending activity and sacral reflex activity evoked by pelvic nerve stimulation. Brain Res 1998;798:101-108.
Fall M: Electrical pelvic Roor stimulation for the control of detrusor instability. Neurourol Urodyn 1985;4:329-335.
Fall M, Madersbacher H: Peripheral electrical stimulation. In Mundy AR, Stephenson TP, Wein AJ (eds): Urodynamics: Principles, Practice, Application. London, Churchill Livingstone, 1994, pp 495-520.
Fam B, Yalla SV: Vesicourethral dysfunction in spinal cord injury and its management. Semin Neurol 1988;8:150-156.
Fantl JA: Behavioral intervention for community dwelling individuals with urinary incontinence. Urology 1998;51:(92A-suppl):30-34.
Fantl A, Bump RJ, Robinson D, et al: Efficacy of estrogen supplementation in the treatment of urinary incontinence. Obstet Gynecol 1996;88:745-749.
Fantl IA, Cardozo L, McClish DK, et al: Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in post-menopausal women: A meta-analysis. Obstet Gynecol 1994;83:12-18.
Fantl A, Wyman JF, McLish DK, et al: Efficacy of bladder training in older women with urinary incontinence. JAMA 1991;265:609-613.
Farrell SA, Webster RD, Higgins LM, et al: Duration of postoperative catheterization: A randomized double-blind trial comparing two catheter management protocols and the effect of bethanechol chloride. Int Urogynecol J 1990;1:132-137.
Fawcett JW: Spinal cord repair: from experimental models to human application. Spinal Cord 1998;36:811-817.
Fellenius E, Hedberg R, Holmberg E, et al: Functional and metabolic effects of terbutaline and propranolol in fast and slow contracting skeletal muscle in vitro. Acta Physiol Scand 1980;109:89-94.
Ferreira E, Letwin SR: Desmopressin for nocturia and enuresis associated with multiple sclerosis. Ann Pharmacol 1998;32:114-116.
Finkbeiner AE: Is bethanechol chloride clinically effective in promoting bladder emptying? A literature review. J Urol 1985;134:443-448.
Fischer C, Diokno A, Lapides J: The anticholinergic effects of dicyclomine hydrochloride in uninhibited neurogenic bladder dysfunction. J Urol 1978;120:328-332.
Flood HD, Ritchey ML, Bloom DA, et al: Outcome of reflux in children with myelodysplasia managed by bladder pressure monitoring. J Urol 1994; 152:1574-1577.
Florante J, Leyson J, Martin B, et al: Baclofen in the treatment of detrusor sphincter dyssynergy in spinal cord injury patients. J Urol 1980; 124:82-87.
Foreman MM, McNulty AM: Alterations in K(+) evoked release of 3-H-norepinephrine and contractile responses in urethral and bladder tissues induced by norepinephrine reuptake inhibition. Life Sci 1993; 53:193-198.
Fovaeus M, Andersson KE, Hedlund H: The action of pinacidil in the isolated human bladder. J Urol 1989;142:637-641.
Fowler CJ: Neurological disorders of micturition and their treatment. Brain 1999;122:1213-1231.
Fowler CJ: Intravesical treatment of overactive bladder. Urology 2000: 55(5 A):60-64.
Fowler CJ, Beck RO, Gerrard S, et al: Intravesical capsaicin for treatment of detrusor byperreflexia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57:169-173.
Fowler CJ, Betts C, Christmas T, et al: Botulinum toxin in the treatment of chronic urinary retention in women. Br J Urol 1992a;70:387-393.
Fowler CJ, Christmas TJ, Chapple CR. et al: Abnormal electromyographic activity of the urethral sphincter, voiding dysfunction and polycystic ovarjes: A new syndrome. BMJ 1988;297:1436-1438.
Fowler CJ, Jewkes D, McDonald WI, et al: Intravesical capsaicin for neurogenic bladder dysfunction. Lancet 1992b;339:1239-1243.
Frimodt-Moller C: Diabetes cystopathy: I. A clinical study on the frequency of bladder dysfunction in diabetics. Dan Med Bull 1976;23: 267-272.
Gajewskl J, Downie J, Awad S: Experimental evidence for a central nervous system site of action in the effect of alpha adrenergic blockers on the external urethral sphincter. J Urol 1984;133:403.
Galeano C, Jubelin B, Biron L, et al: Effect of naloxone on detrusor-sphincter dyssynergia in chronic spinal cat. Neurourol Urodyn 1986;5: 203-210.
Gallien P, Robineau S, Verin M, et al: Treatment of detrusor sphincter dyssynergia by transperineal injection of botulinum toxin. Arch Phys Med Rehabil 1998;79:715-717.
Galloway NTM: Classification and diagnosis of neurogenic bladder dysfunction. Probl Urol 1989;3:1-8.
Gasparini ME, Schmidt RA, Tanagho EA: Selective sacral rhizotomy in the management of the reflex neuropathic bladder: A report on 17 patients with long-term follow-up. J Urol 1992;148:1207-1214.
Geirsson G, Fall M, Sullivan L: Clinical and urodynamic effects of intravesical capsaicin treatment in patients with chronic traumatic spinal detrusor hyperreflexia. J Urol 1995;154:1825-1826.
George NJR, Slade N: Hesitancy and poor stream in younger men without outflow tract obstruction–the anxious bladder. Br J Urol 1979; 51:506-511.
Giannantoni A, Scivoletto G, DiStasi SM, et al: Urological dysfunctions and upper urinary tract involvement in multiple sclerosis patients. Neurourol Urodyn 1998;17:89-98.
Giddens JL, Radomski SB, Hirshberg ED, et al: Urodynamic findings in adults with the tethered cord syndrome. J Urol 1999;161:1249-1254.
Gilja I, Radej M, Kovacic M, et al: Conservative treatment of female stress incontinence with imipramine. J Urol 1984;132:909-914.
Glahn BE: Neurogenic bladder in spinal cord injury: Management of patients in Hornback, Denmark. Urol Clin North Am 1974;1:163-176.

Gleason D, Reilly R, Bottaccini M, et al: The urethral continence zone and its relation to stress incontinence. J Urol 1974;112:81-87.
Gleason D, Susset J, White C, et al: Evaluation of a once-daily formulation of oxybutynin for the treatment of urinary urge incontinence. Ditropan XL Study Group. Urology 1999;54:420-423.
Goldman G, Kahn PJ, Kashton H, et al: Prevention and treatment of urinary retention and infection after surgical treatment of the colon and rectum with alpha adrenergic blockers. Surg Gynecol Obstet 1988;166:447-451.
Goldman HB, Appell RA: Lumbar disc disease. In Appell RA (ed): Voiding Dysfunction. Totowa, NJ, Humana, 2000a, pp 149-162.
Goldman HB, Appell RA: Diabetic bladder dysfunction. In Appell R (ed): Voiding Dysfunction: Diagnosis and Treatment. Totowa, NJ, Humana, 2000b, pp 139-147.
Goldman HB, Dmochowski RR: Lower urinary tract dysfunction in patients with gastroparesis. J Urol 1997;157:1823-1827.
Golji H: Complications of external condom drainage. Paraplegia 1981; 19:189-194.
Goswami R, Seth A, Goswami AK, et al: Prevalence of enuresis and other bladder symptoms in patients with active Graves' disease. Br J Urol 1997;80:563-566.
Graham C: Making a catheterization program work in patients with functional limitations. Probl Urol 1989;3:54-65.
Gray F, Gherardi R, Marshall A, et al: Adult polyglucosan body disease. J Neuropathol Exp Neurol 1988;47:459-474.
Greene LF, Ghosh MK, Howard FM: Transurethral prostatic resection in patients with myasthenia gravis. J Urol 1974;112:226-230.
Griebling TL, Nygaard IE: The role of estrogen replacement therapy in the management of urinary incontinence and urinary tract infection in postmenopausal women. Endocrinol Metab Clin North Am 1997;26: 347-360.
Griffiths D: Clinical studies of cerebral and urinary tract function in elderly people with urinary incontinence. Behav Brain Res 1998;15: 151-155.
Grignaffini A, Bazzani F: Intravesicular prostaglandin E, for the prophylaxis of urinary retention after colpohysterectomy. Int J Med Res 1998;26:87-92.
Groutz A, Blaivas JG, Chaikin DC: Bladder outlet obstruction in women: Definition and characterization. Neurourol Urodyn 2000;19: 213-220.
Gruneberger A: Treatment of motor urge incontinence with clenbuterol and flavoxate hydrochloride. Br J Obstet Gynecol 1984;91:275-280.
Gu BJ, Ishizuka O, Igawa Y, et al: Role of supraspinal tachykinins for micturition in conscious rats with or without bladder outlet obstruction. Naunyn Schmeidebergs Arch Pharmacol 2000;361:548.
Gupta S, Bonney WW, Sothi P, et al: Preliminary report: Detrusor hyperreflexia in schizophrenia. Neurourol Urodyn 1995;14:371-378.
Gupta S, Sathayan G: Pharmacokinetics of an oral once-a-day controlled-release oxybutynin formulation compared with immediate release oxybutynin. J Clin Pharmacol 1999;39:289-296.
Gupta S, Wein AJ: Role of Na^+-K^+-ATPase activity in regulation of detrusor contractility and diabetic bladder dysfunction. In Baskin L, Hayward S (eds): Advances in Bladder Research. New York, Plenum, 1999, pp 293-302.
Gupta S, Yang S, Cohen RA, et al: Altered contractility of urinary bladder in diabetic rabbits: Relationship to reduced Na^+ pump activity. Am J Physiol 1996;271:C2045-C2052.
Gyrtrup HJ, Kristiansen VB, Zachariae CO, et al: Voiding problems in patients with HIV infection and AIDS. Scand J Urol Nephrol 1995;29: 295-298.
Hachen H, Krucker V: Clinical and laboratory assessment of the efficacy of baclofen on urethral sphincter spasticity in patients with traumatic paraplegia. Paraplegia 1977;18:229-235.
Hachen H: Clinical and urodynamic assessment of alpha adrenolytic therapy in patients with neurogenic bladder function. Paraplegia 1980;18:229-233.
Hackler R: A 25-year prospective mortality in the spinal cord injured patient: Comparison with the long-term living paraplegic. J Urol 1977;117:486-492.
Hackler R: Long-term suprapubic cystotomy in spinal cord injury patients. Br J Urol 1982;54:120-124.
Hackler R, Broecker B, Klein F, et al: A clinical experience with dantrolene sodium for external unnary sphincter hypertonicity in spinal cord injured patients. J Urol 1980;124:78-83.
Hackler R, Dillon JJ, Bunk RC: Changing concepts on the preservation of renal function in the paraplegic. J Urol 1965;94:107-111.
Hahn AF: Guillain-Barré syndrome. Lancet 1998;352:635-641.
Hallett M: One man's poison–clinical applications of botulinum toxin. N Engl J Med 1999;341:118-120.
Hanna MK: New concept in bladder remodeling. Urology 1982;19:6-11.
Hanno AEG, Ana MA, Elbadawi A: Intrinsic neuromuscular detects in the neurogenic bladder: IX. Effects of combined parasympathetic decentralization and hypogastric neurectomy on neuromuscular ultrastructure of the feline bladder base. Neurourol Urodyn 1988;7:93-98.
Harada K, Fujimura A: Clinical pharmacology of α-IA selective and non-selective α-l blockers. BJU Int 2000;86(Suppl 2):31-35.
Harris JD, Benson GF: Effect of dantrolene on canine bladder contractility. Urology 1980;16:229-234.
Hartung HP, Pollard JD, Harvey GK, et al: Immunopathogenesis and treatment of the Guillain-Barré syndrome: I and II. Muscle Nerve 1995;18:137-154.
Hashitani H, Suzuki H: Altered electrical properties of bladder smooth muscle in streptozotocin induced diabetic rats. Br J Urol 1996;77: 798-804.
Hasan ST, Robson WA. Ramsden PD, et al: Outcome of endoscopic bladder transection. Br J Urol 1995;75:597-596.
Hattori T, Yasuda K, Kitak K, et al: Disorders of micturition in tabes dorsalis. Br J Urol 1990;65:497-502.
Hedlund H, Mattiasson A, Andersson K-E: Lack of effect of pinacidil on detrusor instability in men with bladder outlet obstruction. J Urol 1990;143:369-374.
Hehir M, Fitzpatrick JM: Oxybutynin and the prevention of urinary incontinence in spina bifida. Eur Urol 1985;11:254-259.
Hemrika DJ, Schutte MF. Bleker OP: Elsberg syndrome: A neurologic basis for acute urinary retention in patients with genital herpes. Obstet Gynecol 1986;68:37S-39S.
Hermieu JF, Delmas V, Bocon-Gibod L: Micturition disturbances and human immunodeficiency virus infection. J Urol 1996;156:157-159.
Highley MS, Oosterom AT, Maes RA, et al: Intravesical drug delivery. Clin Pharmacokinet 1999;37:59-73.
Hinman F Jr: Non-neurogenic neurogenic bladder (the Hinman syndrome)–15 years later. J Urol 1986;136:769-772.
Hobbs AJ, Hobbs A, Moncada S: Inhibition of nitric oxide synthase as a potential therapeutic target. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1999;39: 191-220.
Hobbs WR, Rall TW, Verdoorn TA: Hypnotics and sedatives: ethanol. In Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al (eds): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 1996, pp 361-398.
Hoffman BB, Lefkowitz RJ: Catecholamines, sympathomimetic drugs and adrenergic receptor antagonists. In Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al (eds): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 1996, pp 199-248.
Hohenfellner M, Dahms SE, Matzel K, et al: Sacral neuromodulation for treatment of lower urinary tract dysfunction. BJU Int 2000; 85(3):10-19.
Horowitz M, Combs AJ, Gerdes D: Desmopressin for nocturnal incontinence in the spina bifida population. J Urol 1997;158:2267-2268.
Hoverd PA, Fowler CJ: Desmopressin in the treatment of daytime urinary frequency in patients with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;65:778-780.
Howe BB, Halterman TJ, Yochim CL, et al: Zeneca ZD6169: A novel K channel opener with in vivo selectivity for urinary bladder. J Pharmacol Exp Ther 1995;274:884-890.
Husmann DA: Occult spinal dysraphism (the tethered cord) and the urologist. AUA Update Series 1995 ¹V:78-83.
Igawa Y, Yamazaki Y, Takeda H, et al: Functional and molecular biological evidence for a possible $beta_3$-adrenoceptor in the human detrusor muscle. Br J Pharmacol 1999;126:819-825.
Jackson AB, DeVivo M: Urological long-term follow-up in women with spinal cord injuries. Arch Phys Med Rehabil 1992,4:99-105.
Jackson S, Shepherd A, Brookes S. et al: The effect of oestrogen supplementation in post-menopausal urinary stress incontinence. Br J Obstet Gynecol 1999;106:711-718.
Jacobs SC, Kaufman JM: Complications of permanent bladder catheter drainage in spinal cord injury patients. J Urol 1978; 119:740-746.
Jakobsen H, Holm BM, Hald T: Neurogenic bladder dysfunction in sacral agenesis. Neurourol Urodyn 1985;4:99-104.

Jamil F, Williamson M, Ahmed YS, et al: Natural fill urodynamics in chronically catheterized patients with spinal cord injury. BJU Int 1999; 83:396-399.
Janknegt RA, Heesakkers JP, Weil EH, et al: Electrically stimulated gracilis sphincter (dynamic graciloplasty) for treatment of intrinsic sphincter deficiency: A pilot study on teasibility and side effects. J Urol 1995; 154:1830-1833.
Jensen D Jr: Uninhibited neurogenic bladder treated with prazosin. Scand J Urol Nephrol 1981a:15:229-232.
Jensen D Jr: Pharmacological studies of the uninhibited neurogenic bladder. Acta Neurol Scand 1981b;64:175-180.
Jensen D Jr: Altered adrenergic innervation in the uninhibited neurogenic bladder. Scand J Urol Nephrol Suppl 1981c;60:61-65.
Jensen LM, Gerstenberg T, Kallestrup KB, et al: Urodynamic evaluation of patients with autosomal dominant pure spastic paraplegia linked to chromosome 2p21-p24. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 65:693-696.
Jonas U, Petri E, Kissal J: The effect of flavoxate on hyperactive detrusor muscle. Eur Urol 1979;5:106-110.
Jonas U, Tanagho EA: The feasibiliy of urinary bladder evacuation by direct spinal cord stimulation: II. Post-stimulus voiding: A way to overcome outflow resistance. Invest Urol 1975;13:151-153.
Jorgensen L, Mortensen SO, Colstrup H, et al: Bladder distention in the management of detrusor instabiliy. Eur Urol 1985;8:107-111.
Jorgensen TM, Djurhuus JC, Schroder HD: Idiopathic detrusor sphincter dyssynegia in neurologically normal patients with voiding abnormalities. Eur Urol 1982;8:107-113.
Juma S, Mostavi M, Joseph A: Sphincterotomy: Long-term complications and warning signs. Neurourol Urodyn 1995;14:33-41.
Kaisary AU: Beta adrenoceptor blockade in the treatment of temale stress urinary incontinence. J Urol (Paris) 1984;90:351-357.
Kakulas BA: The applied neuropathology of human spinal cord injury. Spinal Cord 1999;37:79-88.
Kane CJ. Bolton DM, Connolly JA, et al: Voiding dysfunction in human immunodeficiency virus infections. J Urol 1996;155:523-526.
Kaplan SA: Uroselective alpha blockade for benign prostatic hyperplasia: Clinically significant or marketing savvy? Urology 1999;54:776-779.
Kaplan SA, Blaivas JG: Diabetic cystopathy. J Diabet Comp 1988;2: 133-138.
Kaplan SA. Chancellor MB, Blaivas JG: Bladder and sphincter behavior in patients with spinal cord lesions. J Urol 1991;146:113-117.
Kaplan SA, Te A: Bladder dysfunction in diabetes. Probl Urol 1992;6 (4):659-668.
Kaplan SA, Te AE, Blaivas JG: Urodynamic findings in patients with diabetic cystopathy. J Urol 1995;152:342-344.
Kaplan WE: Intravesical electrical stimulation of the bladder: Pro. Urology 2000;58:2-4.
Kaplan WE, McLone DG, Richards I: The urological manifestations of the tethered spinal cord. J Urol 1988a;140:1285-1289.
Kaplan WE, Richards I: Intravesical bladder stimulation in myelodysplasia. J Urol 1988b;140:1282-1288.
Kaplan WE, Richards TW, Richards I: Intravesical transurethral bladder stimulation to increase bladder capacity. J Urol 1989;142:600-604.
Karlsson AK: Autonomic dysreflexia. Spinal Cord 1999;37:363-369.
Kaufman JM, Fam B, Jacobs SC, et al: Bladder cancer and squamous metaplasia in spinal cord injury patients. J Urol 1977;118:967-972.
Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, et al: A medium term analysis of the subjective efficacy of treatment for women with detrusor instability and low bladder compliance. Br J Obstet Gynaecol 1977;104: 988-993.
Keman WN, Viscoli CM, Brass LM, et al: Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. N Engl J Med 2000;343:1826-1932.
Khan Z, Bhola A: Urinary incontinence after transurethral resection of prostate in myasthenia gravis patients. Urology 1989;34:168-172.
Khan Z, Singh V, Yang WL: Neurogenic bladder in acquired immune deficiency syndrome. Urology 1992;40:289-294.
Khan Z, Starer P, Yang WC, et al: Analysis of voiding disorders in patients with cerebrovascular accidents. Urology 1990;32:256-260.
Kiesswetter H, Schober W: Lioresal in the treatment of neurogenic bladder dysfunction. Urol Int 1975;30:63-67.
Kim YH, Kattan MW, Boone TB: Bladder leak point pressure: The measure for sphincterotomy success in spinal cord injured patients with external detrusor sphincter dyssynergia. J Urol 1998;159:493-497.
Kim YS, Sainz RD: Beta-adrenergic agonists and hypertrophy of skeletal muscles. Life Sci 1992:50:397-401.
Kinn AC: The lazy bladder–appraisal of surgical reduction. Scand J Urol Nephrol 1985;19:93.
Kinn AC, Larsson PO: Desmopressin: A new principle for symptomatic treatment of urgency and incontinence in patients with multiple sclerosis. Scand J Urol Nephrol 1990;24:109-112.
Kirby R: Non-traumatic neurogenic bladder dysfunction. In Mundy AR, Stephenson TP, Wein AJ, et al (eds): Urodynamics: Principles, Practice, Application. London, Churchill Livingstone, 1994, pp 365-373.
Kirby R, Andersson KE, Lepor H, et al: Alpha-l adrenoceptor selectivity and the treatment of benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. Ptostat Cancer Prostat Dis 2000;3:76-83.
Kirby RFR, Gosling J, et al: Urethrovesical dysfunction in progressive autonomic failure with multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986;49:554-560.
Kitby RS: Clinical pharmacology of alpha-l adrenoceptor antagonists. Eur Urol 1999;36(Suppl 1):48-53.
Kishimoto T, Aoki K, Okimaya Y, et al: Effect of clenbuterol on contractile response in periurethral striated muscle of rabbits. J Exp Med 1991;165:243-245.
Klarskov P, Holm-Bentzen M, Larsen S, et al: Partial cystectomy for the myogenous decompensated bladder with excessive residual urine. Scand J Urol Nephrol 1988;22:251-256.
Klingler HC, Pycha A, Schmidbauer J, et al: The use of peripheral neuromodulation of the S-3 region for treatment of detrusor overactivity: A urodynamic based study. Urology 2000;56:766-771.
Kohn I, Te AE, Kaplan SA: Electrical stimulation and neuromodulation in the treatment of lower urinary tract dysfunction. AUA Update Series 2002, lesson 25, in press.
Koldewijn E, Van Kerrebroeck PEV, Rosier PF, et al: Bladder compliance after posterior sacral root rhizotomies and anterior sacral root stimulation. J Urol 1994;151:955-960.
Koonings P, Bergman A, Ballard CA: Prostaglandins for enhancing detrusor function after surgery for stress incontinence in women. J Reprod Med 1990;35:1-6.
Korczyn AD Kish I: The mechanism of imipramine in enuresis nocturna. Clin Exp Pharmacol Physiol 1979;6:31-35.
Koyanagi T, Morita H, Taniguchi K, et al: Neurogenic urethra: Clinical relevance of isolated neuropathic dysfunction of the urethra and the denervation supersensitivity of the urethra revisited. Eur Urol 1988; 15:83.
Krane R, Olsson C: Phenoxybenzamine in neurogenic bladder dysfunction: I. A theory of micturition. J Urol 1973;110:650-654.
Kums JJM, Delhaas EM: Intrathecal baclofen infusion in patients with spasticity and neurogenic bladder disease. World J Urol 1991;9:99-103.
Lader M: Clinical pharmacology of benzodiazepines. Annu Rev Med 1987;38:19-24.
Lang EW, Chestnut RM, Hennerici M: Urinary retention and space occupying lesions of the frontal cortex. Eur Neurol 1996;36:43-47.
Langer SZ: Alpha-1 adrenoceptors as targets for therapeutic agents in urology. Eut Urol Suppl 1999;1:1-120.
Lapides J, Diokno A, Silber S, et al: Clean intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. J Urol 1972;107:458-465.
Laubser PG, Natayan RK, Sadin KJ: Continuous infusion of intrathecal baclofen: Long-term effects on spasticity in spinal cord injury. Paraplegia 1991;29:48-54.
Lazzeri M, Beneforte P, Bennium G, et al: Vesical dysfunction in systemic sclerosis (scleroderma). J Urol 1995;153:1184-1187.
Leach GE, Farsaii A, Kark P, et al: Urodynamic manifestations of cerebellar ataxia. J Urol 1982;128:348-351.
Leadbetter GW Jr: Surgical reconstruction for complete urinary incontinence: A 10- to 22-yeat follow up. J Urol 1985;133:205-212.
Lecci A, Tramontana M, Giuliani M, et al: Effect of tachykinin NK_2 receptor blockade on detrusor hyperreflexia induced by bacterial toxin in rats. J Urol 1998;160:206-209.
Levin RM, Monson FC, Haugaard N, et al: Genetic and cellular characteristics of bladder outlet obstruction. Urol Clin North Am 1995;22: 263-283.
Levin RM, Staskin DR, Wein AJ: The muscarinic cholinergic binding kinetics of the human urinaty bladder. Neurourol Urodyn 1982; 1:221-225.

Levin RM, Staskin DR, Wein AJ: Analysis of the anticholinergic and musculotropic effects of desmethylimipramine on the rabbit urinary bladder. Urol Res 1983;11:25-263.
Levin RM, Wein AJ: Quantitative analysis of alpha and beta adrenergic receptor densities in the lower urinary tract of the dog and the rabbit. Invest Urol 1979; 17:75-77.
Levin RM, Wein AJ: Comparative effects of five tricyclic compounds on the rabbit urinary bladder. Neurourol Urodyn 1984;3:127-135.
Levy JB, Jacobs JA, Wein AJ: Combined abdominal and vaginal approach for bladder neck closure and permanent suprapubic tube: Urinary diversion in the neurologically impaired woman. J Urol 1994; 152:2081-2084.
Liebson I, Bigelow G, Griffiths RR, et al: Phenylpropanolamine: Effects on subjective and cardiovascular variables at recommended over-the-counter dose levels. J Clin Pharmacol 1987;27:685-693.
Light JK, Faganel J, Beric A: Detrusor areflexia in supraspinal spinal cord injuries. J Urol 1985;134:295-300.
Lin H-H, Sheu B-C, Lo M-C, et al: Comparison of treatment outcomes of imipramine for female genuine stress incontinence. Br J Obstet Gynecol 1999;106:1089-1092.
Lindan R, Leffler EJ, Bodner D: Urological problems in the management of quadriplegic women. Paraplegia 1987;25:381-385.
Lindholm P, Lose G: Terbutaline (Bricanyl) in the treatment of female urge incontinence. Urol Int 1986;41:158-162.
Lindstrom S, Fall J, Carlsson CA: The neurophysiological basis of bladder stimulation in response to contravaginal electrical stimulation. J Urol 1983;129:-405.
Linsenmeyer TA, Bagaria SP, Gendron B: The impact of urodynamic parameters on the upper tracts of spinal cord injured men who void reflexly. J Spinal Cord Med 1988;21:15-20.
Linsenmeyer TA, Campagnolo DI, Chou IH: Silent autonomic dysreflexia during voiding in men with spinal cord injuries. J Urol 1996;155: 519-522.
Linsenmeyer TA, Perkash I: Infertility in men with spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 1991;72:747-752.
Linsenmeyer TA, Zorowitz RD: Urodynamic findings in patients with urinary incontinence after cerebrovascular accident. Neuro Rehabil 1992;2(2):23-26.
Litwiller SE, Frohman EM, Zimmern PE: Multiple sclerosis and the urologist. J Urol 1999;61:743-757.
Liu B, Anderson G, Mittman N, et al: Use of selective serotonin reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants and risk of hip fracture in elderly people. Lancet 1998;351:1303-1307s.
Lloyd LK, Kuhlemeier LV, Fine PR, et al: Initial bladder management in spinal cord injury: Does it make a difference? J Urol 1986;135: 523-527.
Lloyd SN, Lloyd SM, Rogers K, et al: Is there still a place for prolonged bladder distention? Br J Urol 1992;70:382-385.
Locke JR, Hall DE, Walzer Y: Incidence of squamous cell carcinoma in patients with long-term catheter drainage. J Urol 1985;133: 1034-1038.
Lockhart JL, Pow-Sang JM: Indications and problems with external urethral sphincterotomy. Probl Urol 1989;3:44-53.
Long AE, Lozano AE: Parkinson's disease. N Engl J Med 1998 339: 1044-1053.
Lose G, Jorgensen L, Thunebord P: Doxepin in the treatment of female detrusor overactivity: A randomized double-blind crossover study. J Urol 1989;142:1024-1028.
Lose G, Lindholm D, Clinical and urodynamic effects of norfenefrine in women with stress incontinence. Urol Int 1984;39:298-302.
Lowe F: Alpha-1 adrenoceptor blockade in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Prostat Cancer Prostat Dis 1999;2:110-119.
Luber KM, Wolde-Tsadik G: Efficacy of functional electrical stimulation in treating genuine stress incontinence: A randomized clinical trial. Neurourol Urodyn 1997;16:543-551.
Lucas MG, Thomas DG: Endoscopic bladder transection for detrusor instability. Br J Urol 1987;59:26-30.
Lyne CJ, Bellinger MF: Early experience with transurethral electrical bladder stimulation. J Urol 1993;150:697-702.
Macarak EJ, Howard PS: The role of collagen in bladder filling. In Baskin L, Hayward S (eds): Advances in Bladder Research. New York, Kluwer Academic/Plenum, 1999, pp 215-223.
MacDiarmid SA, Arnold EP, Palmer NB, Anthony A: Management of spinal cord injured patients by indwelling suprapubic catheterization. J Urol 1995;154:492-494.
Madersbacher H: Denervation techniques. BJU Int 2000;85(3):1-6.
Madersbacher H, Fischer J: Sacral anterior root stimulation: Prerequisites and indications. Neurourol Urodyn 1993;12:489-494.
Madersbacher H, Halaska M, Voight R, et al: A placebo-controlled multicentre study comparing the tolerability and efficacy of propiverine and oxybutynin in patients with urgency and urge incontinence. BJU Int 1999;84:646-651.
Madersbacher H, Jilg G: Control of detrusor hyperreflexia by the intravesical instillation of oxybutynin chloride. Paraplegia 1991;29: 84-89.
Madersbacher H, Scott FB: Twelve o'clock sphincterotomy. Urol Int 1975;30:75-81.
Madersbacher H, Stöhrer M, Richter R, et al: Trospium chloride versus oxybutynin: A randomized double blind, multicentre trial in the treatment of detrusor hyperreflexia. Br J Urol 1995;75:452-456.
Madjar S, Halachmi S, Wald M, et al: Long-term follow-up of the inflow intraurethral insert for the treatment of women with voiding dysfunction. Eur Urol 2000;38:161-166.
Maggi CA: Capsaicin and primary afferent neurons: From basic science to human therapy? J Auton Nerv Syst 1991;33:1-14.
Maggi CA: Therapeutic potential of capsaicin-like molecules–studies in animals and humans. Life Sci 1992;51:1777-1781.
Maggi CA: Tachykinins as peripheral modulators of primary afferent nerves and visceral sensitivity. Pharmacol Res 1997;36:169.
Maggi CA, Barbanti G, Santicioli P, et al: Cystometric evidence that capsaicin-sensitive nerves modulate the afferent branch of micturition reflex in humans. J Urol 1989;142:150-154.
Mahony D, Laferte F, Mahony J: Observations on sphincter augmenting effect of imipramine in children with urinary incontinence. Urology 1973;2:317-320.
Malkowicz SB, Wein AJ, Ruggieri MR, et al: Comparison of calcium antagonist properties of antispasmodic agents. J Urol 1987;138:667-671.
Malmgren A, Andersson K-E, Fovaeus M, et al: Effects of cromakalim and pinacidil on normal and hypertrophied rat detrusor in vitro. J Urol 1990;143:828-832.
Mayo M: Lower urinary tract dysfunction in cerebral palsy. J Urol 1992; 147:419-423.
Mayo ME, Chetner MP: Lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. Urology 1992;39:67-73.
McFarlane JP, Foley SJ, Shah PJR: Balloon dilatation of the external urethral sphincter in the treatment of detrusor-sphincter dyssynergia. Spinal Cord 1997;35:96-98.
McGuire EJ: Clinical evaluation and treatment of neurogenic vesical dysfunction. In Libertino JA (ed): International Perspectives in Urology, vol 11. Baitimore, Williams and Wilkins, 1984, pp 43-56.
McGuire EJ, Denil J: Adult myelodysplasia. AUA Update Series 1991;X:297-304.
McCuire EJ, Savastano J: Urodynamic findings and clinical status following vesical denervation procedures for control of continence. J Urol 1984;132:87-92.
McGuire EJ, Savastano J: Effect of alpha adrenergic blockade and anticholinergic agents on the decentralized primate bladder. Neurourol Urodyn 1985;4:139-143.
McGuire EJ, Savastano J: Comparative urological outcome in women with spinal cord injury. J Urol 1988;135:730-734.
McGuire EJ, Shi-Chun Z, Horwinski ER: Treatment for motor and sensory detrusor instability by electrical stimulation. J Urol 1983;129: 78-84.
McMurray G, Dass N, Brading AF: Purinoceptor subtypes mediating contraction and relaxation of marmoset urinary bladder smooth muscle. Br J Pharmacol 1998;123:1579-1586.
Menon EB, Tan ES: Bladder training in patients with spinal cord injury. Urology 1992;40:425.
Michel MC, Schafers R, Goepel M: Alpha blockers and lower urinary tract function: More than smooth muscle relaxation. BJU Int 2000; 80(Suppl 2):23-30.
Michelson JD, Lotke PA, Steinberg ME: Urinary bladder management after total joint replacement surgery. N Engl J Med 1988;319:321-326.
Minervini R, Morelli G, Minervini A, et al: Bladder involvement in systemic sclerosis–urodynamic and histological evaluation in 23 patients. Eur Urol 1998;34:47-52.
Missale C, Nash RR, Robinson SW, et al: Dopamine receptors: From structure to function. Pharmacol Rev 1998;78:189-225.

Mitchell WC, Venable DD: Effects of metoclopramide on detrusor function. J Urol 1985;134:791-795.
Mobley D: Phenoxybenzamine in the management of neurogenic vesical dysfunction. J Urol 1976;116:737-741.
Mochida K, Shinomiya K, Andou M: Urodynamics and electrophysiologic study of the urinary disturbances caused by cervical myelopathy. J Spinal Disord 1996;2:141-145.
Moisey C, Stephenson T, Brendler, et al: The urodynamic and subjective results of treatment of detrusor instability with oxybutynin chloride. Br J Urol 1980;52:472-477.
Mumtaz FH, Sullivan ME, Thompson CS, et al: Alterations in the nitric oxide synthase binding sites and non-adrenergic non-cholinergic mediated smooth muscle relaxation in the diabetic rabbit bladder outiet: Possible relevance to the pathogenesis of diabetic cystopathy. J Urol 1999;162:558-566.
Mumtaz FH, Khan MA, Thompson CS, et al: Nitric oxide in the lower urinary tract: Physiological and pathological implications. BJU Int 2000;85:567-578.
Mundy AR: Pelvic plexus injury. In Mundy AR, Stephenson TP, Wein AJ (eds): Urodynamics: Principles, Practice, and Application. London, Churchill Livingstone, 1984, pp 273-277.
Mundy AR: The surgical treatment of detrusor instability. Neurourol Urodyn 1985;4:357-361.
Murdock M, Sax D, Krane R: Use of dantrolene sodium in external sphincter spasm. Urology 1976;8:133-138.
Murray KHA, Feneley RCL: Endorphins, a role in urinary tract function? The effect of opioid blockade on the detrusor and urethral sphincter mechanisms. Br J Urol 1982;54:638-641.
Munchau A, Bhatia KP: Uses of botulinum toxin in medicine today. BMJ 2000;320:161-165.
Naglo AS, Nergardh A, Boreus LO: Influence of atropine and isoprenaline on detrusor hyperactivity in children with neurogenic bladder. Scand J Urol Nephrol 1981;15:97-102.
Namaswayam S, Eastley I, Morrison JFB: Purinergic sensory neurotransmission on the urinary bladder: An in vitro study in the rat. BJU Int 1999;84:854-860.
Nanninga J, Frost M, Penn R: Effect of intrathecal baclofen on bladder and sphincter function. J Urol 1989;142:101-106.
Nanninga J, Kaplan P, Lal S: Effect of phentolamine on peripheral muscle EMG activity in paraplegia. Br J Urol 1977;49:537-541.
National Association for Continence: National Association for Continence Resource Guide, 10th ed. 2000 [pamphlet]. Spartanburg, SC, National Association for Continence, 2000.
Navon JD, Soleman H, Khonsari F, et al: Screening cystoscopy and survival of spinal cord injured patients with squamous cell carcinoma of the bladder. J Urol 1997; 157:2109-2111.
Neergaard L: An FDA waming on cold and diet drugs. Philadelphia Inquirer, November 7, 2000.
Nestler JE, Stratton MA, Hakin CA: Effect of metoclopramide on diabetic neurogenic bladder. Clin Pharmacol 1983;2:83-87.
Newman DK: The Urinary Incontinence Sourcebook. Los Angeles, Calif, Lowell House, 1997.
Nilsson CG, Lukkari E, Haarala M, et al: Comparison of a 10-mg controlled release oxybutynin tablet with a 5-mg oxybutynin tablet in urgeincontinent patients. Neurourol Urodyn 1997;16:533-542.
Nilvebrant L, Andersson K-E, Gillbert P-G, et al: Tolterodine–a new bladder selective antimuscarinic agent. Eur J Pharmacol 1997a;37:195-207.
Nilvebrant L, Hallen B, Larsson B: Tolterodine–a new bladder selective muscarinic receptor antagonist: Preclinical pharmacological and clinical data. Life Sci 1997b;60:1129-1136.
Nilvebrant L, Sundquist S, Gillbert P-G: Tolterodine is not subtype (M_1-M_5) selective but exhibits functional bladder selectivity in vivo. Neurourol Urodyn 1996;15:310-311.
Nishimatsu N, Moriyama N, Hamada K, et al: Contractile responses to alpha-l adrenoceptor agonists in isolated human male and female urethra. BJU Int 1999;84:515-520.
Nishizawa O, Igawa Y, Satoh T, et al: Effects of glutamate receptor antagonists on lower urinary tract function in conscious unanesthetized rats. In Baskin L, Haywood S (eds): Advances in Bladder Research. New York, Plenum, 1999, pp 275-281.
Nitti VW, Tu LM, Gitlin J: Diagnosing bladder outlet obstruction in women. J Urol 1999;161:1535-1540.
Noble JG, Lemieux MC, Fowler CJ: Non-urological obstructed voiding and retention. In Rushton D (ed): Handbook of Neuro-Urology. New York, Marcel Dekker, 1994, pp 209-231.
Noll F, Sauerwein D, Stohrer M: Transurethral sphincterotomy in quadriplegic patients: Long-term follow-up. Neurourol Urodyn 1995;14: 351-358.
Nordling J, Artibani W, Hald T, et al: Pathophysiology of the urinary bladder in obstruction and aging. In Chatelain C, Denis L, Foo KT, et al (eds): Benign Prostatic Hyperplasia (5th International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia). Plymbridge Distributors, Health Publication, 2001, pp 107-166.
Nordling J, Meyhoff H, Hald T: Sympatholytic effect on striated urethral sphincter. Scand J Urol Nephrol 1981;15:173-178.
Norgaard IP, Rillig S, Djurhuss JC: Nocturnal enuresis: An approach to treatment based on pathogenesis. J Pediatr 1989;114:705-709.
Norlen L: Influence of the sympathetic nervous system on the lower urinary tract and its clinical implications. Neurourol Urodyn 1982;1: 129-133.
Norlen L, Blaivas JG: Unsuspected proximal urethral obstruction in young and middle-aged men. J Urol 1986;135:972-975.
Norlen L, Sundin T, Waagstein F: Beta-adrenoceptor stimulation of the human urinary bladder in vivo. Acta Pharmacol Toxicol 1978;43:5-10.
Norton PI, Karrom M, Wall LL, et al: Randomized double blind trial of terodilene in the treatment of urge incontinence in women. Obstet Gynecol 1994;84:386-390.
Nurse D, Restorick J, Mundy A: The effect of cromakalim on the normal and hyperreflexic human detrusor muscle. Br J Urol 1991;68:27-31.
O'Donnell P, Hawkins WH: Effects of subcutaneous bethanechol on bladder sensation during cystometry. Urology 1993;41:452-456.
O'Flynn KJ, Murphy R, Thomas DG: Neurogenic bladder dysfunction in lumbar intervertebral disc prolapse. Br J Urol 1992;69:38-43.
O'Flynn KJ, Thomas DG: Intravesical instillation of oxybutynin hydrochloride for detrusor hyperreflexia. Br J Urol 1993;72:566-570.
Obrink A, Bunne G: The effect of alpha-adrenergic stimulation in stress incontinence. Scand J Urol Nephrol 1978;12:205-210.
Okada N, Igawa Y, Ogawa Y, et al: Transcutaneous electrical stimulation of thigh muscles in the treatment of detrusor overactivity. Br J Urol 1998:81:560-564.
Okamoto-Koizume T, Takeda M, Komeyama T, et al: Pharmacological and molecular biological evidence for ET_A endothelin receptor subtype mediating mechanical responses in the detrusor smooth muscle of the human urinary bladder. Clin Sci 1999;96:397-402.
Olson L: Regeneration in the adult central nervous system: Experimental repair strategies. Nat Med 1997:3:1329-1335.
Olubadewo J: The effect of imipramine on rat detrusor muscle contractility. Arch Int Pharmacodyn Ther 1980;145:84-89.
Opitz JL: Treatment of voiding dysfunction in spinal cord injured patients: Bladder retraining. In Barrett DM, Wein AJ (eds): Controversies in Neuro-Urology. London, Churchill Livingstone, 1984, pp 437-451.
Ouslander JG: Effects of terodilene on urinary incontinence among older non-institutionalized women. J Am Geriatr Soc 1993;41:915-920.
Paepe HD, Renson C, Van Laecke EV, et al: Pelvic floor therapy and toilet training in young children with dysfunctional voiding and obstipation. BJU Int 2000;85:889-893.
Palacio MM, Van Aalst VC, Prez Abadia GA, et al: Muscular urinary sphincter; electrically stimulated myoplasty for function and sphincter reconstruction. J Urol 1998;160:1867-1871.
Park JM, Bauer SB, Freeman MR, et al: Oxybutynin chloride inhibits proliferation and suppresses gene expression in bladder smooth muscle cells. J Urol 1999;162:1110-1114.
Parsons KF, Macher DG, Woolfender ICA, et al: Endoscopic bladder transection. Br J Urol 1984;56:625-630.
Parys B, Maylen B, Hutton J, et al: The effects of simple hysterectomy on vesicourethral function. Br J Urol 1989;64:5-10.
Payne CK: Electrostimulation. In O'Donnell P (ed): Urinary Incontinence. St. Louis, CV Mosby, 1997, pp 287-293.
Payne C: Behavioral therapy for overactive bladder. Urology 2000; 55(5A):3-6.
Pederson PA, Johansen PB: Prophylactic treatment of adult nocturia with bumetanide. Br J Urol 1988;62:145-149.
Penn RD, Savoy SM, Corcos D: Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. JAMA 1989;320:1517-1521.
Perkash I: Intermittent catheterization and bladder rehabilitation in spinal cord injury patients. J Urol 1975;114:230-236.
Perkash I, Linsenmeyer TA, Bodner DR, et al: Detrusor-sphincter dyssynergia and vesico-ureteric reflux: Management. Spinal Cord 1998;36:2-5.

Perlberg S, Caine M: Adrenergic response of bladder muscle in prostatic obstruction. Urology 1982;10:524-528.
Persun ML, Ginsberg P, Harmon JD, et al: Role of urologic evaluation in the adult spina bifida patient. Urol Int 1999;62:205-208.
Pesce F, Castellano EF, Ageo A, et al: Voiding dysfunction in patients with spinal cord lesions at the thoraco-lumbar vertebral junction. Spinal Cord 1997;35:37-39.
Peterson JS, Patton AJ, Noronha-Blob L: Mini-pig urinary bladder function: Comparisons of in vitro anticholinergic responses and in vivo cystometry with drugs indicated for urinary incontinence. J Auton Pharmacol 1990;10:65-71.
Peterson MS, Collins DN, Selakovich WG, et al: Postoperative urinary retention associated with total hip and knee arthroplasties. Clin Orthop Rel Res 1991;269:102-106.
Petit H, Wiart L, Gaujard E, et al: Botulinum A toxin treatment for detrusor sphincter dyssynergia in spinal cord disease. Spinal Cord 1998;36:91-94.
Philp P, Shaw P, Worth P: Acupuncture in the treatment of bladder instability. Br J Urol 1988;61:490-497.
Physicians' Desk Reference, 54th ed. Montvale, NJ, Medical Economics, 2000.
Physicians' Desk Reference, 55th ed. Montvale, NJ, Medical Economics, 2001.
Pietzko A, Dimpfel W, Schwantes U, et al: Influences of trospium chloride and oxybutynin on quantitative EEG in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol 1994;47:337-343.
Plevnik S, Vodusek DB, Bryan NP, et al: Electrical therapy. In Stanton SL, Monga AK (eds): Clinical Urogynaecology. London, Churchill Livingstone, 2000, pp 521-540.
Porena M, Costantini E, Rociola W. et al: Biofeedback successfully cures detrusor-sphincter dyssynergia in pediatric patients. J Urol 2000;163:1927-1931.
Pugach JL, Salvin L, Steinhardt GF: Intravesical stimulation in pediatric patients with spinal cord defects. J Urol 2000;164:965-968.
Quartara L, Maggi CA: The tachykinin NK_1 receptor: II. Distribution and pathophysiological roles. Neuropeptides 1998;32:1-49.
Raezer DM, Benson GS, Wein AJ, et al: The functional approach to the management of the pediatric neuropathic bladder: A clinical study. J Urol 1977;117:649-653.
Rajaskaran M, Monga M: Cellular and molecular causes of male infertility in spinal cord injury. J Androl 1999;20:326-330.
Ramsden PD, Smith JC, Dunn M, et al: Distention therapy for the unstable bladder: Later results including an assessment of repeat distention. Br J Urol 1976;48:623-627.
Raz S, Smith RB: External sphincter spasticity syndrome in female patients. J Urol 1976;115:443-448.
Razdan S, Vlachiotis JD, Edelstein RA, et al: Schistosomal myelopathy as a cause of neurogenic bladder dysfunction. Urology 1997;49:770-780.
Reid CJD, Borzyskowski M: Lower urinary tract dysfunction in cerebral palsy. Arch Dis Child 1993;68:739-742.
Rew DA, Rundle JSH: Assessment of the safety of regular DDAVP therapy on primary nocturnal enuresis. Br J Urol 1989;63:352-357.
Richelson E: Pharmacology of antidepressants–charactenstics of the ideal drug. Mayo Clin Proc 1994;69:1069-1073.
Rijkhoff NJM, Wijkstra H, Van Kenrebroeck PEV, et al: Urinary bladder control by electrical stimulation: A review of electrical stimulation techniques in spinal cord injury. Neurourol Urodyn 1997;16:39-53.
Rivas DA, Chancellor MB, Bagley D: Prospective comparison of external sphincter prosthesis and external sphincterotomy in men with spinal cord injury. J Endourol 1994;8:89-94.
Rohner T, Hannigan J, Sanford E: Altered in vitro adrenergic responses of dog detrusor muscle after chronic bladder outlet obstruction. Urology 1978; 11:357-362.
Rosario DJ, Chapple CR, Tophill PR, et al: Urodynamic assessment of the bashful bladder. J Urol 2000;163:215-220.
Rosario DJ, Cutinha PR, Chapple CR, et al: The effects of single dose darifenacin on cystometric parameters and salivary flow in patients with urge incontinence secondary to detrusor instability. [Abstract]. Eur Urol 1966;30(Suppl 2):240.
Rovner ES, Wein AJ: Modern pharmacotherapy of urge urinary incontinence in the USA: Tolterodine and oxybutynin. BJU Int 2000;86:1-12.
Roy CW, Wakefield IR: Baclofen pseudopsychosis: Case report. Paraplegia 1986;24:318-323.
Rudy DC: Detrusor-external sphincter dyssynergia. Prob Urol 1993;7: 68-93.
Rutkowski SB, Geraghty TJ, Bowers DM, et al: A comprehensive approach to the management of male infertility following spinal cord injury. Spinal Cord 1999;37:508-514.
Ryttov N, Aagaard J, Hertz J: Retention of urine in genital herpetic infection. Urol Int 1985;40:22-27.
Sakakibara R, Hattori T, Fukutake M, et al: Micturitional disturbance in a patient with adrenomyeloneuropathy (AMN). Neurourol Urodyn 1998a: 17:207-212.
Sakakibara R, Hanon T, Kica K, et al: Stress-induced urinary incontinence in patients with spino-cerebellar degeneration. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998b;64:389-391.
Sakakibara R, Hattori T, Kuwabara S, et al: Micturitional disturbance in patients with Guillain-Barré syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997a;63:649-653.
Sakakibara R, Hatton T, Tojo M, et al: The location of the paths subserving micturition: Studies in patients with cervical myelopathy. J Auton Nerv Syst 1995a;55:165-168.
Sakakibara R. Hattori T, Tojo M, et al: Micturitional disturbance in myotonic dystrophy. J Auton Nerv Syst 1995b;52:17-21.
Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, et al: Micturitional disturbance in acute disseminated encephalomyelitis. J Auton Nerv Syst 1996a;60: 200-205.
Sakakibara R, Hatton R, Yasuda T, et al: Micturition disturbance in acute transverse myelitis. Spinal Cord 1996b;345:481-485.
Sakakibara R, Hatton T, Yasuda K, et al: Micturitional disturbance in synngomyelia. J Neurol Sci 1996c;143:100-106.
Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, et al: Micturitional disturbance and the pontine tegmental lesion: Urodynamic and MRI analyses of vascular cases. J Neurol Sci 1996d; 141:105-110.
Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, et al: Micturitional disturbance in Wemicke's encephalopathy. Neurourol Urodyn 1997b;16:111-115.
Sakakibara R, Fowler CJ, Hattori T: Voiding and MRI analysis of the brain. Urogynecol J 1999;10:192-199.
Sakamoto K, Wheeler JS Jr: Bladder dysfunction secondary to spinal cord amyloidosis. J Urol 1997;157:949.
Sand PK, Richardson D, Staskin DR: Pelvic floor electrical stimulation in the treatment of genuine stress incontinence: A multicenter placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol 1995;173:72-79.
Sandler PM, Avello C, Kaplan SA: Detrusor areflexia in a patient with myasthenia gravis. Int J Urol 1998;5:188-190.
Sandri S, Fanciullacci F, Politi P, et al: Urinary disorders in intervertebral disc prolapse. Neurourol Urodyn 1987;6:11-15.
Sant GR: Intravesical 50% dimethyl sulfoxide (RIMSO-50) in treatment of interstitial cystitis. Urology 1987;29(Suppl 4):17-21.
Santiago JA: Sphincterotomy failure. J Am Paraplegia Soc 1993;16: 164-167.
Sauerwein DH, Domurath BKH, Kutzenberger JF, et al: Experience with sacral deafferentation and implantation of an anterior root stimulator following in 294 spinal cord injury patients [abstract]. J Urol 1999; 161(suppl4):275.
Schmidt RA: Applications of neural stimulation in urology. Neurourol Urodyn 1988;7:585-592.
Schmidt RA: Experience with neurostimulation in urology. Probl Urol 1989;3:135:146-155.
Schmidt RA, Jonas U, Oleson KA, et al: Sacral nerve stimulation for treatment of refractory urinary urge incontinence. J Urol 1999;162: 352-357.
Schultz-Lampel D, Jiang C, Lindstrom S, et al: Experimental results in mechanisms of action of electrical neuromodulation in chronic urinary retention. World J Urol 1998;16:301-304.
Schurch B, Hauri D, Rodic B, et al: Botulinum-A toxin as treatment of detrusor sphincter dyssynergia: A prospective study in 24 spinal cord injury patients. J Urol 1996;155:1023-1029.
Schurch B, Schmid DM, Stohrer M: Treatment of neurogenic incontinence with botulinum toxin A. N Engl J Med 2000a;342:665.
Schurch B, Stohrer M, Kramer G, et al: Botulinum A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord-injured patients: A new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. J Urol 2000b; 164:692-697.
Schurch B. Suter S, Dubz M: Intraurethral sphincter prosthesis to treat hyporeflexic bladders in women: Does it work? BJU Int 1999,84: 789-794.
Schwin DA: Novel role for alpha-l adrenergic receptor subtypes in lower urinary tract symptoms. BJU Int 2000;86(Suppl 2):11-22.

Scon FB, Bradley W, Timm GW: Treatment of urinary incontinence by an implantable prosthetic urinary sphincter. J Urol 1974;112:75-80.
Scott M, Morrow J: Phenoxybenzamine in neurogenic bladder dysfunction after spinal cord injury: I. Voiding dysfunction. J Urol 1978;112: 75-82.
Sekar P, Wallace DD, Waties KB, et al: Comparison of long term renal function after spinal cord injury using different management methods. Arch Phys Med Rehabil 1997;78:992-997.
Serrano DP, Flechner SM, Modlen C, et al: Transplantation into the long-term defunctionalized bladder. J Urol 1996;156:885-888.
Shader RI, Greenblatt DJ: Use of benzodiazepines in anxiety disorders. N Engl J Med 1993;328:1398-1405.
Shah PJR, Milroy EJ, Timoney AG, et al: Permanent external striated sphincter stents in spinal injured patients. Neurourol Urodyn 1990;9: 311-316.
Shaker H, Wang Y-M, Loung D, et al: Role of C afferent fibers in the mechanism of action of sacral nerve root neuromodulation in chronic spinal cord injury. BJU Int 2000;85:905-910.
Shaker HS, Hassouna M: Sacral root neuromodulation in idiopathic non-obstructive chronic urinary retention. J Urol 2000 159:1476-1478.
Sheriff MKM, Foley S, MacFarlane J: Long-term suprapubic catheterization: Clinical outcome and satisfaction survey. Spinal Cord 1998;36:171-176.
Shim H-S, Choi H-C, Jeong Y-S, et al: Effect of imipramine on calcium utilization of single cells isolated from canine detrusor. Korean J Physiol Pharmacol 1999;3:439-445.
Siegel SW, Catanzaro F, Dijkema HE. et al: Long-term results of a multicenter study on sacral nerve stimulation for treatment of urinary urge incontinence, urgency-frequency, and retention. Urology 2000; 56(6A):87-91.
Siltberg L, Larsson G, Hallen B, et al: Validation of cough-induced leak point pressure measurement in the evaluation of pharmacological treatment of stress incontinence. Neurourol Urodyn 1999;18:591-602.
Singh G, Thomas DG: The female tetraplegic: An admission of urological failure. Br J Urol 1997;79:708-712.
Sirls LT, Zimmem PE, Leach GE: Role of limited evaluation and aggressive medical management in multiple sclerosis: A review of 113 patients. J Urol 1994;151:946-950.
Sislow JG, Mayo ME: Reduction of bladder wall compliance following decentralization. J Urol 1990;144:945-950.
Smalley W, Shatin D, Wysowski D, et al: Contraindicated use of cisapride: Impact of Food and Drug regulatory action. JAMA 2000;284: 3036-3039.
Smith AY, Woodside JR: Urodynamic evaluation of patients with spinal stenosis. Urology 1988;32:474-479.
Smith CP, Kraus SR. Boone TR: Urinary retention in the young female. AUA Update Series 1999;18:145-152.
Smith EM, Bodner DR: Sexual dysfunction after spinal cord injury. Urol Clin North Am 1993;20:535-542.
Smith JC: The place of prolonged bladder distention in the treatment of bladder instability and other disorders. Br J Urol 1981;53:283-287.
Sonda L, Gershon C, Diokno A: Further observations on the cystometric and uroflowmetric effects of bethanechol chloride on the human bladder. J Urol 1979;122:775-783.
Sotolongo JR, Chancellor M: Parkinson's disease. Probl Urol 1993; 7:54-67.
Sporer A, Leyson J, Martin B: Effects of bethanechol chloride on the external urethral sphincter in spinal cord injury patients. J Urol 1978;120:62-67.
Stahl MM, Ekstrom B, Sparf B, et al: Urodynamic and other effects of tolterodine: A novel antimuscarinic drug for the treatment of detrusor overactivity. Neurourol Urodyn 1995;14:647-655.
Stanton SL, Cardozo LD, Ken-Wilson R: Treatment of delayed onset of spontaneous voiding afler surgery for incontinence. Urology 1979; 13:494-500.
Starer P, Libow L: Cystometric evaluation of bladder dysfunction in elderly diabetic patients. Arch Intern Med 1990;150:810-813.
Staskin DS, Varde Y, Siroky MB: Postprostatectomy continence in the Parkinsonian patient: The significance of poor voluntary sphincter control. J Urol 1988;140:117-122.
Steers WD, Creedon DJ, Tuttle JB: Immunity to nerve gowth factor prevents plasticity following urinary bladder hypertrophy. J Urol 1996; 155:379-385.
Steers WD, Meythaler JM, Haworth C, et al: Effects of acute bolus and chronic continuous intrathecal baclofen on genitourinary dysfunction due to spinal cord pathology. J Urol 1992;148:1849-1855.
Steinberger RE, Ohl DA, Bennett CJ, et al: Nifedipine pretreatment for autonomic dysreflexia during electroejaculation. Urology 1990;36: 228-232.
Stenzl A, Ninkovic M, Kollé D, et al: Restoration of voluntary emptying of the bladder by transplantation of innervated free skeletal muscle. Lancet 1998;351:1483-1485.
Stenzl A: Electrically stimulated myoplasty for functional sphincter reconstruction. J Urol 1998;160:1615-1616.
Stephenson TP, Mundy AR: The urge syndrome. In Mundy AR, Stephenson TP, Wein AJ (eds): Urodynamics: Principles, Practice, Application. London. Churchill Livingstone, 1994, pp 263-275.
Stewart B, Borowsky L, Montague D: Stress incontinence: Conservative therapy with sympathomimetic drugs. J Urol 1976;115:558-562.
Stewart DA, Taylor J, Ghosh S, et al: Terodiline causes polymorphic ventricular tachycardia due to reduced heart rate and prolongation of QT interval. Eur J Clin Pharmacol 1992;42:577-582.
Stoffer SS: Loss of bladder control and hyperthyroidism. Postgrad Med 1988;84:117-118.
Stone AR, MacDermon JP: Sexual dysfunction: The neurologically impaired patient. Probl Urol 1989;3:147-161.
Stonehill WH, Dmochowski RR, Patterson AL, et al: Risk factors for bladder tumors in spinal cord injury patients. J Urol 1996;155:248-250.
Stover SL, Fine PR: Epidemiology and economics of spinal cord injury. Paraplegia 1987;25:225-230.
Stöhrer M, Bauer P, Giannetti BM, et al: Effect of trospium chloride on urodynamic parameters in patients with detrusor hyperreflexia due to spinal cord injuries: A multicentre placebo-controlled double-blind trial. Urol Int 1991;47:138-143.
Stöhrer M, Madersbacher H, Richter R, et al: Efficacy and safety of propiverine un SCI patients suffering from detrusor hyperreflexia—a double-blind placebo-controlled clinical trial. Spinal Cord 1999;37: 196-208.
Suchowersky O, Fuetado S, Rohs G: Beneficial effect of intranasal desmopressin for nocturnal polyuria in Parkinson's disease. Movement Disord 1995;10:337-340.
Sullivan M, Yalla SV: Spinal cord injury and other forms of myeloneuropathies. Probl Urol 1992;6:643-658.
Sullivan ME, Mumtaz FH, Khain MA, et al: Endothelins in the urinary tract. BJU Int 2000;86:97-106.
Sundin T, Carlsson CA, Kock NG: Detrusor inhibition induced from mechanical stimulation of the anal region and from electrical stimulation of pudendal nerve afferents. Invest Urol 1974;11:374-378.
Sundin T, Dahlstrom A, Norlen L, et al: The sympathetic innervation and adrenoreceptor function of the human lower urinary tract in the normal state and after parasympathetic denervation. Invest Urol 1977; 14:322-326.
Swierzewski S, Gormley EA, Belville WD, et al: The effect of terazosin on bladder function in the spinal cord-injured patient. J Urol 1994;151:951-956.
Takeda M, Obara K, Mizusawa T, et al: Evidence for beta$_3$-adrenoceptor subtypes in relaxation of the human urinary bladder detrusor: Analysis by molecular biological and pharmacological methods. J Pharmacol Exp Ther 1999;288:819-825.
Talbot HS, Mahony EM, Jaffee SR: The effects of prolonged urethral catheterization: J. Persistence of normal renal structure and function. J Urol 1959;81:138-143.
Tammela T, Kontturi M, Kaar K, et al: Intravesical prostaglandin F for promoting bladder emptying after surgery for female stress incontinence. Br J Urol 1987;60:43-49.
Tamrnela TLJ, Herskari MJ, Lukkariner OA: Voiding dysfunction and urodynamic findings in patients with cervical spondylotic spinal stenosis compared with the severity of the disease. Br J Urol 1992;70: 144-148.
Tanagho EA: Bladder neck reconstruction for total urinary incontinence: Ten years of experience. J Urol 1981;125:321-326.
Tanagho EA, Schmidt RA: Electrical stimulation in the clinical management of the neurogenic bladder. J Urol 1988;140:1331-1336.
Tanagho EA, Schmidt RA, Orvis BR: Neural stimulation for control of voiding disorders: A preliminary report in 22 patients with serious neuropathic voidung disorders. J Urol 1989;142:340-346.

Taylor MC, Bates CP: A double-blind crossover trial of baclofen: A new treatment for the unstable bladder syndrome. Br J Urol 1979; 51:505-513s.

Theodorou C, Florates D, Hatyincolaou P, et al: Neurogenic bladder dysfunction associated with Behcet's disease. Int J Urol 1999;6:423-425.

Thind P, Lose G, Colatrue H, et al: The effect of alpha adrenoceptor stimulation and blockade on the static urethral sphincter function in healthy females. Scand J Urol Nephrol 1992;26:219-224.

Thomas DG, Lucas MG: The urinary tract following spinal cord injury. In Chisolm GD, Fair WR (eds): Scientific Foundations of Urology. Chicago, Year Book Medical, 1990, pp 286-299.

Thomas DG, O'Flynn KJ: Spinal cord injury. In Mundy AR, Stephenson TP, Wein AJ (eds): Urodynamics: Principles, Practice, Application. London, Churchill Livingstone, 1994, pp 345-358.

Thor KB, Katofiasc MA: Effects of duloxetine, a combined serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, on central neural control of lower urinary tract function in the chloralose-anesthetized female cat. J Pharmacol Exp Ther 1995;274:1014-1024.

Thor KB, Roppolo JR, de Groat WC: Naloxone induced micturition in unanesthetized paraplegic cats. J Urol 1983;129:202-207.

Tharoff J, Burke B, Ebner A: Randomized double-blind multicenter trial on treatment of frequency, urgency and incontinence related to detrusor hyperactivity: Oxybutynin vs propantheline vs placebo. J Urol 1991; 145:813-816.

Tharoff J, Chartier-Kasker E, Corcus J, et al: Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. World J Urol 1998;16(Suppl 1):48-61.

Tiguert R, Lewis RA, Gheiler EL: Acute urinary retention secondary to Isaacs' syndrome. Neurourol Urodyn 1999;18:113-114.

Tjandra BS, Janknegt RA: Neurogenic impotence and lower urinary tract symptoms due to vitamin B, deficiency in chronic alcoholism. J Urol 1997;157:954-955.

Tong Y-C, Chen W-T, Cheng J-T: Alterations in urinary bladder M_2-muscarinic receptor protein and mRNA in 2-week STZ-induced diabetic rats. Neurosci Lett 1999;277:173-176.

Torrens M: The role of denervation in the treatment of detrusor instability. Neurourol Urodyn 1985;4:353-358.

Trockman BA, Gerspach J, Dmochowski R, et al: Primary bladder neck obstruction: Urodynamic findings and treatment results in 36 men. J Urol 1996;156:1418-1420.

Trop CS, Bennett CJ: Autonomic dysreflexia and the urological implications: A review. J Urol 1991;146:1461-1465.

Truss MC, Uckert S, Stief CG, et al: Cystic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes in the human detrusor smooth muscle. Urol Res 1996;24:129-134.

Tsuchida S, Noto H, Yamaguchi O, et al: Urodynamic studies in hemiplegic patients after cerebrovascular accidents. Urology 1983;21:315-320.

Tubridy N, Addison R, Schon F: Long-term use of desmopressin for urinary symptoms of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 1999;5:416-417.

Tulloch AGS, Creed KE: A comparison between propantheline and imipramine on bladder and salivary gland function. Br J Urol 1979;51:359-365.

Turner-Warwick RT: Bladder outflow obstruction in the male. In Mundy AR, Stephenson TP, Wein AJ (eds): Urodynamics: Principles, Practice and Application. London, Churchill Livingstone, 1984, pp 183-204.

Turner-Warwick RT, Whiteside CG, Worth PHL, et al: A urodynamic view of the clinical problems associated with bladder neck dysfunction and its treatment by endoscopic incision and trans-trigonal posterior prostatectomy. Br J Urol 1973;44:45-49.

Turner WH, Brading AF: Smooth muscle of the bladder in the normal and the diseased state: Pathophysiology, diagnosis and treatment. Pharmacol Ther 1997;75:77-110.

Ueda Y, Yoshimura N, Yoshida O: Diabetic cystopathy: Relationship to autonomic neuropathy detected by sympathetic skin response. J Urol 1997;157:580-584.

US Department of Health and Human Services Agency for Health Care Policy and Research: Urinary Incontinence in Adults: Clinical Practice Guideline. Rockville, MD, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, 1992.

Vaidyanathan S, Rao M, Chary KSN: Enhancement of detrusor reflex activity by naloxone in patients with chronic neurogenic bladder dysfunction. J Urol 1981;126:500-506.

Vaidyanathan S, Soni BM, Sett P, et al: Pathophysiology of autonomic dysreflexia: Long-term treatment with terazosin in adult and pediatric spinal cord injury patients manifesting recurrent dysreflexic episodes. Spinal Cord 1998;36:761-770.

Vale JA, Baucher WG, Liu K, et al: Post-irradiation bladder dysfunction: Development of a rat model. Urol Res 1993;21:383-388.

Van Arsdalen KN, Hackler RH: Transureterostomy in spinal cord injury patients for persistent vesicoureteral reflux: 6 to 14 year follow up. J Urol 1983;129:1117-1122.

Van Arsdalen KN, Klein FA, Hackler RH: Penile implants in spinal cord injury patients for maintaining external appliances. J Urol 1981; 126:1117-1123.

van Harten J, Burggraaf K, Danhof M, et al: Negligible sublingual absorption of nifedipine. Lancet 1987;2:1363-1365.

Van Kerrebroeck P, Van der Aa HE, Bosch JLHR: Sacral rhizotomies and electrical bladder stimulation in spinal cord injury. Eur Urol 1997a;31:263-271.

Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U, et al: Tolterodine once daily: Superior efficacy and tolerability in the treatment of overactive bladder. Urology 2001;57:414-421.

Van Kerrebroeck P, Serment G, Dreher E: Clinical efficacy and safety of tolterodine. Neurourol Urodyn 1997b;16:478-479.

Vapnek JM, Couillard DR, Stone AR: Is sphincterotomy the best management of the spinal cord injured bladder? J Urol 1994;151:961-967.

Vapnek JM, Schmidt RA: Restoration of voiding in chronic urinary retention using the neuroprosthesis. World J Urol 1991;9:142-144.

Velanovich V: Pharmacologic prevention and treatment of postoperative urinary retention. Infect Urol 1992;3:87-91.

Vereecker RL, Das RJ, Grisar P: Electrical sphincter stimulation in the treatment of detrusor hyperreflexia of paraplegia. Neurourol Urodyn 1984;3:145-149.

Vick J, Weiss L, Ellis S: Cardiovascular studies of phenylpropanolomine. Arch Int Pharmacodyn 1994;327:13-24.

Vizzard MA: Alterations in growth associated protein (GAP-43) expression in lower urinary tract pathways following chronic spinal cord injury. Somatosens Mot Res 1999;16:369-381.

Vizzard MA: Upregulation of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide in urinary bladder pathways after chronic cystitis. J Comp Neurol 2000a;420:335-348.

Vizzard MA: Alterations in spinal cord Fos protein expression induced by bladder stimulation. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2000b;278R:1027-1039s.

Vizzard MA: Changes in urinary bladder neurotrophic factor in RNA and NGF protein following urinary bladder dysfunction. Exp Neurol 2000c;161 :273-284.

Vodusek DB, Light KJ, Libby JM: Detrusor inhibition induced by stimulation of pudendal nerve afferents. Neurourol Urodyn 1986;5:381-383.

von Heyden B, Anthon JP, Brock GB, et al: The latissimus dorsi bladder myoplasty to assist detrusor function. Urol Res 1998;26:215-221.

Van Savage JG, Perez-Abadia GP, Palanca LG, et al: Electrically stimulated detrusor myoplasty. J Urol 2000;164:969-972.

Wagner G, Husstein P, Enzelsberger H: Is prostaglandin E_2 really of therapeutic value for postoperative urinary retention? Results of a prospectively randomized double blind study. Am J Obstet Gynecol 1985; 151 :375-381.

Waldeck K, Larson B, Sandberg BEB, et al: Effects of a novel pharmacological tool Lu25109-T, a partial M, agonist and an MJM; antagonist on isolated human detrusor muscle and parotid gland [abstract 435]. Pharmacologist 2000:39:101.

Wall LL, Stanton SL: Transvesical phenol injection of pelvic nerve plexuses in females with refractory urge incontinence. Br J Urol 1989; 63:645-650.

Wallis RM. Napier CM: Muscarinic antagonists in development for disorders of smooth muscle function. Life Sci 64:395-401, 1999.

Walton GW, Kaplan SA: Urinary dysfunction in tropical spastic paraparesis: Preliminary urodynamic survey. J Urol 1993-150:930-934.

Wang SC, McGuire EJ, Bloom DA: Urethral dilation in the management of urological complications of myelodysplasia. J Urol 1989; 142:1054-1055.

Ward A, Chaffman MO, Sorkin EM: Dantrolene: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in malignant hyperthermia, the neuroleptic syndrome and an update of its use in muscle spasticity. Drugs 1986;32:130-134.

Watson AJS, Currie I, Jarvis GJ: A prospective placebo controlled double blind randomized study to investigate the use of indoramin to prevent postoperative voiding disorders after surgical treatment for genuine stress incontinence. Br J Obstet Gynecol 1999;106:270-272.

Webster GD, El Mahrouky A, Stone AR, et al: The urological evaluation and management of patients with myelodysplasia. Brit J Urol 1986;58:261-265.

Webster GD, Lockhan JL, Older RA: The evaluation of bladder neck dysfunction. J Urol 1980;123:196-201.

Weese DL, Roskamp DA, Leach GE, et al: Intravesical oxybutynin chloride: Experience with 42 patients. Urology 1993;41:527-531.

Weil EHJ, Eerdmons PHS, Dijkman GA, et al: Randomized double blind placebo controlled multicenter evaluation of efficacy and dose finding of midodrine hydrochloride in women with mild to moderate stress urinary incontinence: A phase 11 study. Int Urogynecol J 1998; 9:145-150.

Wein AJ: Pharmacology of incontinence. Urol Clin North Am 1995a; 22:557-577.

Wein AJ: Principles of pharmacologic therapy: Practical drug treatment of voiding dysfunction in the female. In Raz S (ed): Female Urology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995b, pp 283-316.

Wein AJ: Neuromuscular dysfunction of the lower urinary tract and its treatment. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan DE Jr, et al (eds): Campbell's Urology, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 953-1006.

Wein AJ, Barrett DM: Etiologic possibilities for increased pelvic floor electromyographic activity during cystometry. J Urol 1982;127:949-952.

Wein AJ, Barrett DM: Voiding Function and Dysfunction-A Logical and Practical Approach. Chicago, Year Book Medical, 1988.

Wein A, Malloy T, Shofer F, et ai: The effects of bethanechol chloride on urodynamic parameters in normal women and in women with significant residual urine volumes. J Urol 1980a;124:397-405.

Wein AJ, Monga AK: Applied pharmacology. In Stanton SL, Monga AK (eds): Clinical Urogynaecology, 2nd ed. London, Churchill Livingstone, 2000, pp 487-520.

Wein AJ, Raezer DM, Benson GS: Management of neurogenic bladder dysfunction in the adult. Urology 1976;8:432-438.

Wein A, Raezer D, Malloy T: Failure of the bethanechol supersensitivity test to predict improved voiding after subcutaneous bethanechol administration. J Urol 1980b;123:202-206.

Wein AJ, Rovner ES: Adult voiding dysfunction secondary to neurologic disease or injury. AUA Update Series 1999; volume 18, lesson 6:42-47.

Wein AJ, Rovner ES: Voiding function and dysfunction. In Hanno PM, Wein AJ, Malkowicz SB (eds): A Clinical Manual of Urology, 3rd ed. New York, McGraw-Hill 2001, pp 337-436.

Weld KJ, Dmochowski RR: Association of level of injury and bladder behavior in patients with post traumatic spinal cord injury. Urology 2000;55:490-494.

Werbrouck P, Baen L, Binard JE, et al: Balloon dilation of the external urethral sphincter: A clinical study. J Am Paraplegia Soc 1990;13:13-19.

Westney OL, Amundsen CL, McGuire EJ: Bladder endomeriosis: Conservative management. J Urol 2000;163:1814-1817.

Wheeler JS, Culken DJ, Ottara RJ, et al: Bladder dysfunction and neurosyphilis. J Urol 1986;136:903-908.

Wheeler JS Jr, Robinson CJ, Culkin DJ, et al: Naloxone efficacy in bladder rehabilitation of spinal cord injury patients. J Urol 1987;137:1201-1206.

Wheeler JS Jr, Walter JS, Chintam RS, et al: Botulinum toxin injections for voiding dysfunction following SCI. J Spinal Cord Med 1998;21: 227-229.

Winkler HA, Sand PK: Treatment of detrusor instability with oxybutynin rectal suppositories. J Urogynaecol Pelv Floor Dysfunct 1998;9:100-102.

Wise B: Electrical therapy. In Cardozo L (ed): Urogynecology-The Kings Approach. London, Churchill Livingstone, 1997, pp 603-612.

Woo HH, Carmalt HL: A placebo-controlled double-blind study using perioperative prazosin in the prevention of urinary retention following inguinal hernia repair. Int J Urol Nephrol 1995;27:557-562.

Wyndaele JJ: Correlation between clinical neurological data and urodynamic function in spinal cord injured patients. Spinal Cord 1997;35: 213-216.

Xiao CG, de Groat WC: "Skin-CNS-Bladder" reflex pathwayor micturition after spinal cord injury and its underlying mechanisms. J Urol 1999;162:936-942.

Yaminishi T, Yasuda K, Sakakibara R, et al: The nature of detrusor bladder neck dyssynergia in non-neurogenic bladder dysfunction. J Auton Nerv Syst 1997;66:163-168.

Yamanishi T, Yasuda K, Tojo M, et al: Effects of beta-2 stimulants on contractility and fatigue of canine urethral sphincter. J Urol 1994;151: 1073.

Yang CC, Clowers DE: Screening cystoscopy in chronically catheterized spinal cord injury patients. Spinal Cord 1999;37:204-207.

Yang CC, Mayo ME: External urethral sphincterotomy: Long-term follow-up. Neurourol Urodyn 1995;14:25-31.

Yasuda K, Kawabe K, Takimoto Y, et al: A double-blind clinical trial of a beta-2 adrenergic agonist in stress incontinence. Int Urogynecol J 1993;4:146-151.

Yip C, Leach GE, Rosenfeld DS, et al: Delayed diagnosis of voiding dysfunction: Occult spinal dysraphism. J Urol 1985;134:694-698.

Yokoyama T, Huard J, Chancellor MB: Myoblast therapy for stress incontinence and bladder dysfunction. World J Urol 2000;18:56-61.

Yoshiyama M, de Groat WC, Fraser MO: Influences of external urethral sphincter relaxation induced by alpha-bungarotoxin, a neuromuscular junction blocking agent, on voiding dysfunction in the rat with spinal cord injury. Urology 2000;55:956-960.

Yu YB, de Groat WC: Effects of ZD6169, a K^+ (ATP) channel opener, on the micturition reflex in the rat. J Pharmacol Exp Ther 1999;290: 825-831.

Zderic SA, Levin RM, Wein AJ: Voiding function: Relevant anatomy, physiology, pharmacology and molecular aspects. In Gillenwater JY, Howards SS, Grayhack JT, Duckett JW (eds): Adult and Pediatric Urology, 3rd ed. Chicago, Mosby-Year Book, 1995, pp 1159-1219.

Zderic SA, Wein A, Rohrman D, et al: Mechanisms of bladder smooth muscle hypertrophy and decompensation: Lessons learned from normal development and the response to outlet obstruction. World J Urol 1998; 16:350-358.

Zochodne DW: Autonomic involvement in Guillain-Barré syndrome: A review. Muscle Nerve 1994;17:1145-1150.

27

INCONTINENCIA URINARIA: REVISIÓN DE LA FISIOPATOLOGÍA, LA EVALUACIÓN Y EL MANEJO

Jerry G. Blaivas
y Asnat Groutz

Fisiología de la micción
Acomodación de la vejiga
Mecanismo esfinteriano y soporte anatómico
Vías nerviosas y reflejo de micción

Definición y clasificación de la incontinencia urinaria
Síntomas y signos
Patologías
Clasificación

Etiología y fisiopatología de la incontinencia uretral
Factores de riesgo
Causas vesicales
Causas esfinterianas
Trabajo de parto, parto e incontinencia urinaria de esfuerzo

Evaluación diagnóstica
Anamnesis
Examen físico
Diario de micción
Prueba del apósito
Uroflujometría ("flujo libre")
Medición de la orina residual
Evaluación urodinámica
Cistoscopia
Prolapso genital e incontinencia urinaria de esfuerzo enmascarada

Descripción general del tratamiento
Hiperactividad del detrusor (contracciones involuntarias del detrusor)
Incontinencia urinaria de esfuerzo
Incontinencia mixta

El tracto urinario inferior tiene dos funciones: almacenamiento y eliminación oportuna de la orina. La vejiga se llena con orina proveniente de los riñones y, cuando se sienten ganas de orinar, la micción puede posponerse hasta un momento socialmente conveniente. Durante la micción el esfínter se relaja y la vejiga se contrae y vacía. Cuando el tracto urinario inferior no puede mantener su función de almacenamiento sobreviene la incontinencia urinaria.

Expresada en términos simples, la incontinencia urinaria comprende la pérdida involuntaria de orina. Desde la perspectiva clínica, la **incontinencia denota un síntoma, un signo y una patología** (Abrams y col., 1988; Blaivas y col., 1997a). **El síntoma indica la manifestación del paciente (o de quien lo cuida) de la pérdida involuntaria de orina, el signo es la demostración objetiva de la pérdida de orina y la patología es el proceso fisopatológico de base,** como lo demuestran la clínica o las técnicas urodinámicas. Las entidades que producen incontinencia urinaria pueden suponerse o ser indudables. Las patologías supuestas las sugiere la clínica. Las indudables se documentan mediante técnicas urodinámicas.

La incontinencia urinaria es un síntoma muy común que afecta de manera negativa la calidad de vida de millones de personas en el mundo. **Las tasas de prevalencia registradas varían del 4,5 al 53% para la incontinencia en mujeres y del 1,6 al 24% para los hombres** (Hampel y col. 1997). Esta variación amplia en las tasas de prevalencia registradas se debe a la falta de una definición estándar para la incontinencia "clínicamente importante", así como a diferencias en las metodologías de investigación y evaluación de resultados.

FISIOLOGÍA DE LA MICCIÓN

El tracto urinario inferior está compuesto básicamente por la vejiga como reservorio y el tracto de salida vesical como mecanismo esfinteriano. La micción es una serie compleja de acontecimientos neuromusculares finamente

Cuadro 27-1. *Propiedades de la vejiga y el esfínter que promueven continencia*

Vejiga
Acomodación
Distensibilidad
Capacidad
Control nervioso
Esfínter
Coaptación
Sellado mucoso
Suavidad de la pared interna
Compresión
Matriz extracelular
Colágeno
Elastina
Músculo liso uretral
Músculo estriado uretral
Soporte anatómico
Transmisión de Pabd
Control nervioso

armonizados e integrados, que comprende mecanismos anatómicos y neurológicos. Las alteraciones en cualquiera de estos componentes pueden producir micción disfuncional, incontinencia urinaria o ambos. En el cuadro 27-1 se enumeran las propiedades únicas de la vejiga y el esfínter responsables de la continencia.

Acomodación de la vejiga

Mientras la vejiga se llena la presión del detrusor se mantiene casi constante debido a una propiedad especial de la vejiga conocida como *acomodación* (Klevmark, 1974). Ésta es responsable de la curva cistométrica casi plana que se observa en el llenado vesical normal. En animales de experimentación, la acomodación no se afecta por el deterioro neurológico agudo o por la administración de agonistas o antagonistas colinérgicos (Ruch y Tang, 1967; Klevmark, 1974, 1977). **Cuando la acomodación se compromete produce baja distensibilidad vesical.**

Mecanismo esfinteriano y sostén anatómico

Tradicionalmente se considera que el esfínter uretral está formado por dos componentes: el **esfínter interno**, que representa una continuación directa del músculo liso detrusor y el **esfínter externo** estriado (Tanagho, 1992). **Desde un punto de vista clínico, el cuello vesical/uretra proximal en condiciones normales funciona como un esfínter en ambos sexos, pero no hay un esfínter anatómicamente identificable. Mejor expresado, una mezcla única de músculo liso y estriado, matriz intracelular y factores mucosos representa los componentes del esfínter funcional** (Wesson, 1920; Hutch, 1967; Woodburne, 1968; Zinner y col., 1980; Oelrich, 1983; Myers, 1991). **Los principios que sustentan la función de un esfínter son: 1) la aposición hermética de la luz uretral, 2) la compresión de la pared que rodea la luz, 3) el sostén estructural para evitar que la uretra proximal se mueva durante los incrementos en la presión, 4) un medio de compensación para los cambios de la presión abdominal (transmisión de presión) y 5) el control nervioso.** De este modo, la función esfineriana normal es resultado de la interacción integrada entre todos estos factores.

En las mujeres el complejo muscular del elevador el ano forma una hamaca ancha donde se apoyan las vísceras pelvianas. La cubierta fascial del elevador del ano presenta 2 hojas: la **fascia endopelviana** (cara abdominal) y la **pubocervical** (cara vaginal). Las 2 hojas se fusionan lateralmente para insertarse a lo largo del arco tendinoso del obturador interno (Comiter y col., 2000). La unión fascial conecta el tejido periuretral y la pared vaginal anterior con el arco tendinoso en los extremos pelvianos, mientras que la unión muscular conecta el tejido periuretral al borde medio del músculo del elevador del ano (DeLancey, 1989). El soporte uretral lo provee la acción coordinada de la fascia y los músculos bajo control nervioso que actúan como una unidad integrada (DeLancey, 1996). **Este soporte musculofascial provee una hamaca sobre la que se comprime la uretra durante los incrementos de la presión intraabdominal** (DeLancey, 1994). Desde una perspectiva clínica, ninguna referencia sólida define las estructuras cuyos nombres abundan en la literatura anatómica y quirúrgica. Los conceptos anatómicos de los que derivan estos nombres son atractivos; sin embargo, cuando estas estructuras se exploran a través de la vagina, en el momento de la cirugía, nunca vimos ligamentos pubocervical, uretropelviano, vesicopelviano o ninguna de las otras estructuras mencionadas- con dos excepciones notables: el **ligamento pubouretral** que une la mitad distal de la uretra al pubis siempre ha sido visible (y palpable) como una banda fibrosa blanca, fuerte, y el **arco tendinoso** ha sido observado en muchas, pero seguramente no en todas, las pacientes en posición lateral al cuello vesical y uretra.

El complejo esfinteriano uretral del hombre está compuesto por la **uretra prostatomembranosa, el rabdoesfínter cilíndrico (músculo esfínter externo) que rodea la uretra prostatomembranosa, y la musculatura parauretral extrínseca y las estructuras de tejido conectivo de la pelvis**. Las fibras musculares del rabdoesfínter se orientan en direcciones vertical y ventrolateral con uniones a la fascia suprapúbica y la fascia medial del elevador del ano, moviendo el complejo esfinteriano uretral hacia arriba y hacia afuera a lo largo de la cara interna del pubis. Por lo tanto, el acortamiento de la fibra muscular en la contracción esfinteriana permitiría la continencia, mientras que la elongación en la relajación esfinteriana facilitaría la micción (Burnett y Mostwin, 1998).

Vías nerviosas y reflejo de micción

El almacenamiento normal de orina depende de: 1) mecanismos reflejos medulares que activan vías simpáticas y somáticas en el tracto de salida vesical, y 2) sistemas inhibitorios tónicos cerebrales que suprimen el flujo excitatorio parasimpático en vejiga. La distensión de las paredes vesicales durante el llenado conduce a la estimulación simpática de la musculatura lisa del tracto de salida vesical y del flujo pudendo al esfínter uretral

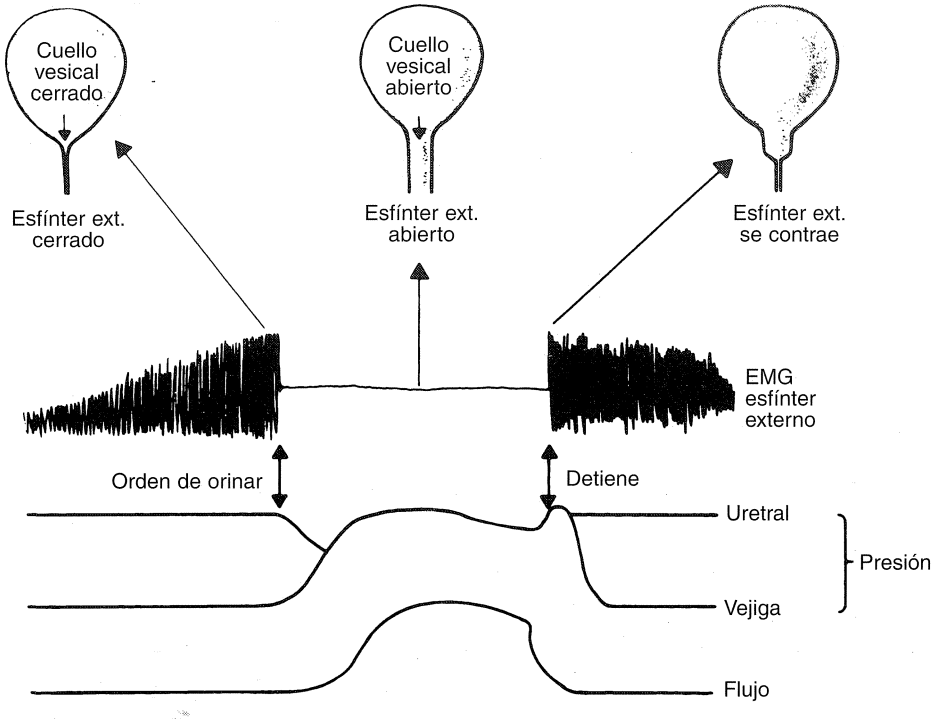


Fig. 27-1. Fisiología de la micción. Véanse textos para los detalles. EMG, electromiograma. (De Blaivas JG: Fisiopatología de la disfunción del tracto urinario inferior. Clin Obstet Gynaecol 1985;12(2):295-309.)

externo. La estimulación simpática también inhibe la musculatura del cuerpo vesical y la transmisión en el ganglio parasimpático en vejiga. Estas respuestas se producen mediante vías reflejas medulares y representan "reflejos de protección" que promueven la continencia. El compromiso de las vías inhibitorias centrales o la sensibilización de las terminales aferentes periféricas en la vejiga pueden desenmascarar reflejos de micción primitivos y desencadenar hiperactividad vesical (de Groat, 1997).

La micción normal se produce mediante la activación del reflejo miccional (fig. 27-1). **En condiciones normales éste se encuentra bajo control voluntario y está organizado en el tronco cerebral rostral (el centro de micción protuberancial).** Esto requiere la integración y la modulación de los componentes parasimpáticos y somáticos del cordón medular sacro (el centro de miccional sacro) y componentes simpáticos toracolumabres (Bradley y Conway, 1966; Blaivas, 1982; Morrison, 1987b, de Groat y Steers, 1990). Al inicio de la micción la intensa actividad vesical aferente activa el centro miccional protuberancial, que inhibe los reflejos de continencia medulares (de Groat, 1997). **El primer acotencimiento registrado es la relajación repentina y completa de los músculos esfinterianos estriados, caracterizada por el silencio eléctrico completo del electromiograma esfinteriano** (Tanagho y Miller, 1970; Blaivas, 1982). **A esto le sigue casi de inmediato un aumento en la presión del detrusor y el descenso simultáneo en la presión uretral mientras que la vejiga y la uretra proximal se hacen isobáricas** (Yalla y col., 1980; Blaivas, 1988b). El cuello vesical y la uretra se abren, y eso produce la micción. La interrupción voluntaria del flujo urinario se produce por una contracción repentina de la musculatura perituretral, que, por medio de un mecanismo reflejo, interrumpe la contracción del detrusor y suspende la micción.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA INCONTINENCIA URINARIA

La International Continence Society (ICS) definió a la *incontinencia urinaria* como la "pérdida involuntaria de orina objetivamente demostrable, que es un problema social o higiénico" (Abrams y col., 1988). **Según nuestro punto de vista, la *incontinencia* es *incontinencia* incluso cuando se reconozca como un "problema". La filtración urinaria en general se produce a través de la uretra. La pérdida de orina de otra fuente que no sea la uretra se define como incontinencia *extrauretral*.** Puede originarse en una fístula urinaria o en un uréter ectópico. Estos puntos se tratan en detalle en otra parte de este volumen. Como se expresó con anterioridad, la ICS además diferenció a la incontinencia como un síntoma, un signo y una patología. La Urodynamics Society (Blaivas y col., 1997a) sugirió una definición modificada para entidades que producen pérdida de orina. De acuerdo con esta definición **"la afección es la fisiopatología subyacente a la incontinencia que se demuestra mediante técnicas clínicas y urodinámicas [...]. Los trastornos pueden suponerse o definirse. Las afecciones definidas se documentan mediante técnicas urodinámicas. Las supuestas se determinan en la clínica".** La siguiente terminología fue aprobada por la American Urologic Association y la Urodynamics Society, y es la recomendación oficial de estas organizaciones.

Síntomas y signos

Incontinencia de urgencia

El síntoma es la pérdida involuntaria de orina asociada con un deseo repentino y fuerte de orinar (urgencia). El signo es la observación de la pérdida involuntaria de ori-

na por la uretra sincrónica con una necesidad incontrolable de orinar.

Incontinencia de esfuerzo

El síntoma es la referencia de pérdida involuntaria de orina durante la tos, el estornudo o ejercicios físicos, como actividades deportivas, cambios repentinos de posición y circunstancias similares. El signo es la observación de la pérdida involuntaria de orina sincrónica con la tos, el estornudo o el ejercicio físico.

Incontinencia inconsciente (inadvertida)

El síntoma es la pérdida involuntaria de orina que no está acompañada de urgencia o esfuerzo. El signo es la observación de pérdida de orina sin que el paciente perciba urgencia o esfuerzo.

Filtración continua

El síntoma es la referencia de pérdida involuntaria de orina continua. El signo es la observación de filtración continua.

Enuresis nocturna

El síntoma es la referencia de pérdida urinaria que se produce solo durante el sueño. El signo comprende la observación de filtración durante el sueño.

Goteo posmiccional

El síntoma es la referencia de goteo de orina que se produce después de la micción. El signo es la observación de esa pérdida.

Incontinencia por rebosamiento

La incontinencia por rebosamiento es la pérdida de orina que supera la capacidad vesical normal. No es un síntoma, pero el signo es la demostración de incontinencia acompañada por retención urinaria.

Patologías

Dos afecciones genéricas ocasionan incontinencia urinaria (uretral) (cuadro 27-2): **las anormalidades vesicales y las esfinterianas** (Wein, 1981; Blaivas, 1985c; Blaivas y col., 1997a). En el cuadro 27-3 se presentan los síntomas de incontinencia urinaria y las afecciones.

Las anormalidades vesicales que producen incontinencia urinaria son la hiperactividad del detrusor y la distensibilidad vesical escasa. *Hiperactividad del detrusor* es un término genérico para las contracciones involuntarias del detrusor. La ICS definió la función del detrusor hiperactivo como "contracciones involuntarias del detrusor durante la fase de llenado, que pueden ser espontáneas o provocadas y que *el paciente no puede suprimir por completo*" (Abrams y col., 1988). Sin embargo, no hay acuerdo sobre las definiciones óptimas ni las técnicas básicas para medir las contracciones involuntarias del detrusor (Artibani, 1997; Hampel y col., 1997). Por ejemplo, en época reciente demostramos mejores tasas de detección de contracciones involunatrias del detrusor durante la cistometría de llenado al instar al paciente a *no tratar de orinar ni de inhibir la micción* sino simplemente informar sus sensaciones al evaluador (Blaivas y col., 2001). **El término *hiperactividad del detrusor* debe utilizarse cuando se duda de la etiología de las contracciones involuntarias del detrusor. Las que se deben a trastornos neurológicos se definen como *hiperreflexia del detrusor*, mientras que el término *inestabilidad del detrusor* debería utilizarse para denotar contracciones involuntarias del detrusor que no se deben a afecciones neurológicas.**

Cuadro 27-2. *Afecciones que producen incontinencia uretral*

Anomalías vesicales
Hiperactividad del detrusor
Inestabilidad del detrusor
Hiperreflexia del detrusor
Escasa distensibilidad vesical
Anomalías esfinterianas
Hipermovilidad uretral
Deficiencia esfinteriana intrínseca

La **distensibilidad vesical escasa** denota una relación anormal (disminuida) entre volumen y presión, en la que hay un aumento gradual en la presión del detrusor durante el llenado vesical. Cuando este último es normal, la variación de la presión es discreta o nula, y esto se denomina *distensibilidad normal.* Sin embargo, en la actualidad no hay valores estándar para definir distensibilidad normal, elevada o baja.

Las anomalías esfinterianas que ocasionan incontinencia urinaria son distintas en hombres y mujeres. En los hombres, las anomalías esfinterianas suelen producirse por desorganización anatómica posterior a la cirugía prostática o, en ocasiones, por traumatismos o anomalías neurológicas. **En las mujeres las ano-**

Cuadro 27-3. *Síntomas y afecciones asociadas con incontinencia urinaria*

Síntoma	*Entidad*
Incontinencia de urgencia	Hiperactividad del detrusor
Incontinencia de esfuerzo	Hipermovilidad del esfínter
	Deficiencia esfinteriana intrínseca
Incontinencia inadvertida	Hiperactividad del detrusor
	Anomalía esfinteriana
	Incontinencia extrauretral
Pérdida continua	Anomalía esfinteriana
	Deterioro de la contractilidad del detrusor
	Incontinencia extrauretral
Enuresis nocturna	Anomalía esfinteriana
	Hiperactividad del detrusor
Goteo posmicción	Colección de orina posesfinteriana
Incontinencia extrauretral	Fístula vesicovaginal, ureterovaginal o uretrovaginal
	Uréter ectópico

Cuadro 27-4. *Causas de deficiencia esfinteriana intrínseca*

Cirugía pelviana previa
Cirugía antiincontinencia
Diverticulotomía uretral
Histerectomía radical
Resección abdominoperineal del recto
Uretrotomía
Resección o incisión del cuello vesical
Afecciones neurológicas
Mielodisplasia
Síndrome de la arteria medular anterior
Trastornos neurológicos lumbosacros
Síndrome de Shy-Drager
Envejecimiento y estados hipoestrogénicos

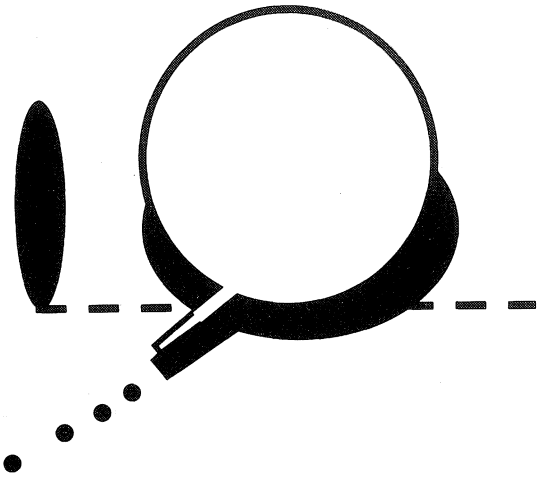


Fig. 27-2. Incontinencia esfinteriana tipo I. Véase texto para detalles.

malías esfinterianas pueden clasificarse de dos maneras: desde el punto de vista funcional o anatómico. Éstas son formas complementarias en la evaluación de la incontinencia esfinteriana y no son mutuamente excluyentes. **Desde el punto de vista funcional, hay dos tipos genéricos de incontinencia esfinteriana: hipermovilidad uretral y deficiencia esfinteriana intrínseca** (Hodgkinson, 1953; McGuire y Herlihy, 1977; Blaivas, 1988b, Yang y col., 1991, 1993; McGuire y col., 1993a; Mostwin y col., 1995). **En la hipermovilidad uretral, la anomalía básica es una debilidad del soporte del piso pelviano.** Esta debilidad provoca un descenso rotacional del cuello vesical y de la uretra proximal durante los incrementos de la presión abdominal. La incontinencia urinaria de esfuerzo se produce si la uretra se abre en forma simultánea. **La deficiencia esfinteriana intrínseca** (DEI) **denota un funcionamiento defectuoso intrínseco del esfínter uretral. La hipermovilidad uretral y la DEI pueden (y con frecuencia lo hacen) coexistir en el mismo paciente.** Consideramos que todos los pacientes con incontinencia esfinteriana pueden presentar algún grado de DEI, debido a que la uretra normal está destinada a permanecer cerrada sin importar el grado de esfuerzo o descenso rotacional. En el cuadro 27-4 se presenta una lista de causas de DEI.

A pesar de estas consideraciones no hay definiciones exactas de DEI ni de hipermovilidad uretral. Además, muchas mujeres con hipermovilidad uretral permanecen continentes (Versi y col., 1986). **Debido a los caprichos de los criterios diagnósticos y a la correlación inexacta entre hipermovilidad uretral e incontinencia, preferimos evitar estos términos y simplemente clasificar la incontinencia en cada paciente mediante dos parámetros: presión del punto de pérdida (una medida de fortaleza del esfínter) y el ángulo del hisopo (una medida de movilidad uretral).**

Clasificación

A continuación se presenta una **clasificación** de la incontinencia de esfuerzo, complementaria a la citada (Blaivas y Olsson, 1988):

Tipo 0. El paciente manifiesta una historia típica de incontinencia de esfuerzo, aunque no se comprueba filtración urinaria durante la investigación clínica y urodinámica. En el estudio videourodinámico, el cuello vesical y la uretra proximal están cerrados en reposo y situados en o por encima del extremo inferior de la sínfisis pubiana. Durante el esfuerzo el cuello vesical y la uretra proximal descienden y se abren, para asumir una configuración anatómica similar a la observada en la incontinencia urinaria de esfuerzo tipos I y II. Es probable que la imposibilidad de demostrar la incontinencia sea consecuencia de la contracción voluntaria momentánea del esfíner uretral externo durante el examen.

Tipo I. El cuello vesical está cerrado en reposo y situado por arriba del margen inferior de la sínfisis. Durante el esfuerzo, el cuello vesical y la uretra proximal se abren y descienden menos de 2 cm, y la incontinencia urinaria es evidente durante los períodos de aumento de la presión abdominal. Hay un cistocele pequeño o bien éste no está presente (fig. 27-2).

Tipo IIA. El cuello vesical está cerrado en reposo y situado por encima del margen inferior de la sínfisis pubiana. Durante el esfuerzo, el cuello vesical y la uretra proximal se abren y se observa descenso rotacional característico de un cistouretrocele (figs. 27-3 y 27-4).

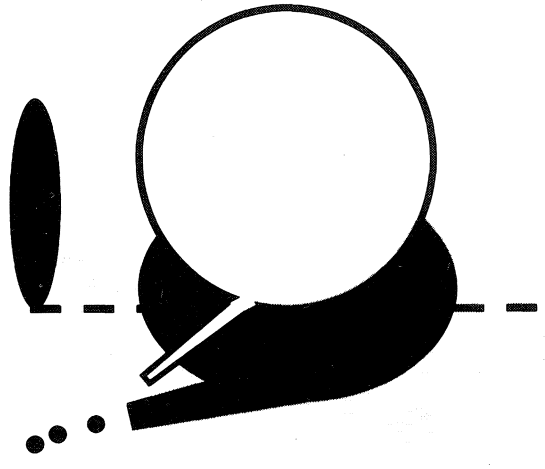


Fig. 27-3. Incontinencia esfinteriana tipo IIA. Véase texto para detalles.

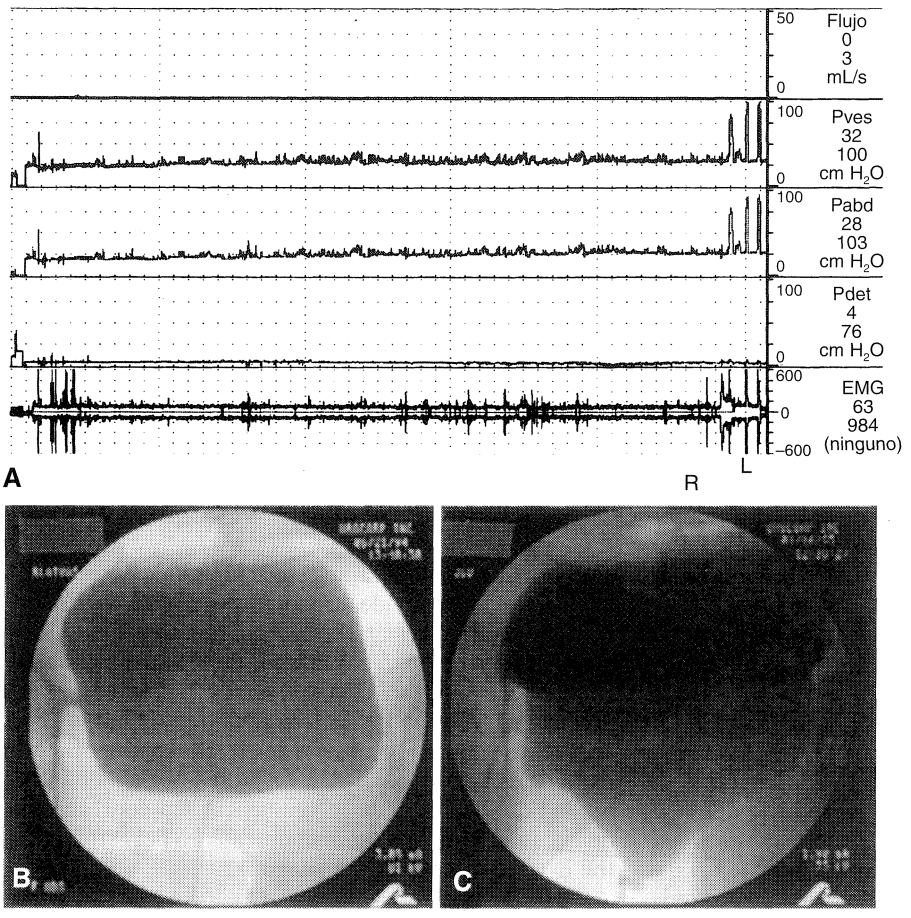


Fig. 27-4. Incontinencia esfinteriana debido a hipermovilidad uretral (incontinencia de esfuerzo tipo II) en una mujer de 51 años con incontinencia urinaria de esfuerzo como queja principal. **A.** Trazado urodinámico que demuestra una vejiga estable. La presión vesical de pérdida (punto L) es de 100 cm H_2O. **B.** Radiografía obtenida en el punto R muestra un cuello vesical cerrado situado en el punto medio del pubis. **C.** Radiografía obtenida en el punto L demuestra incontinencia urinaria producida por hipermovilidad uretral.

Tipo IIB. El cuello vesical está cerrado en reposo y situado en o por debajo del margen inferior de la sínfisis pubiana. Durante el esfuerzo, puede producirse mayor descenso o no, pero la uretra proximal se abre con incontinencia (fig. 27-5).

Tipo III. El cuello vesical y la uretra proximal están abiertos en reposo en ausencia de la contracción del detrusor. La uretra proximal ya no funciona como esfínter. Hay filtración urinaria evidente, que podría ser gravitacional o asociarse con incrementos mínimos en la presión intravesical (figs. 27-6 y 27-7).

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA INCONTINENCIA URETRAL

Factores de riesgo

Los factores de riesgo de incontinencia urinaria se clasificaron como predisponentes, incitantes, promotores o descompensantes (Bump, 1997; Zorn y Steers, 2000). **Los factores predisponentes son:** 1) **sexo:** la in-

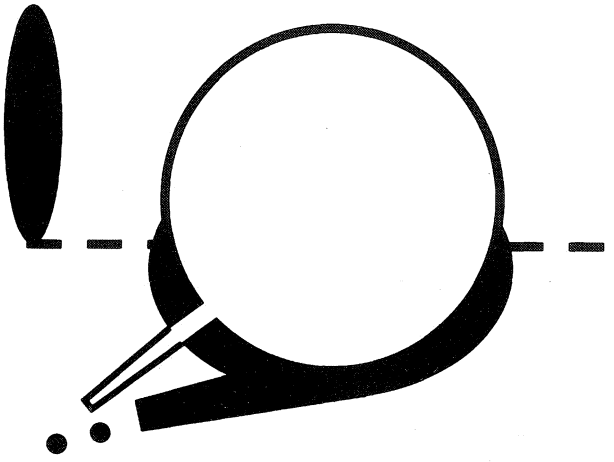


Fig. 27-5. Incontinencia esfinteriana tipo IIB. Véase texto para detalles.

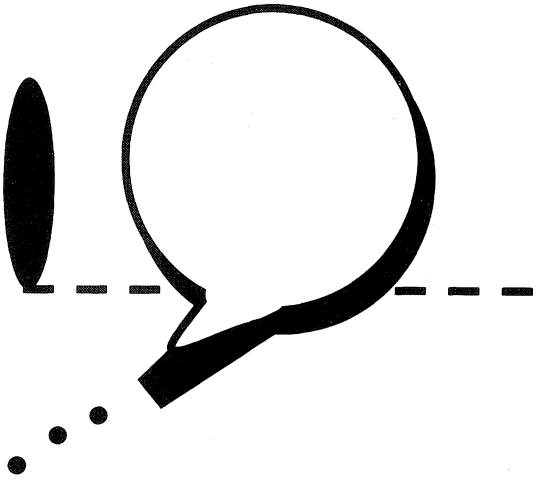


Fig. 27-6. Incontinencia esfinteriana tipo III. Véase texto para detalles.

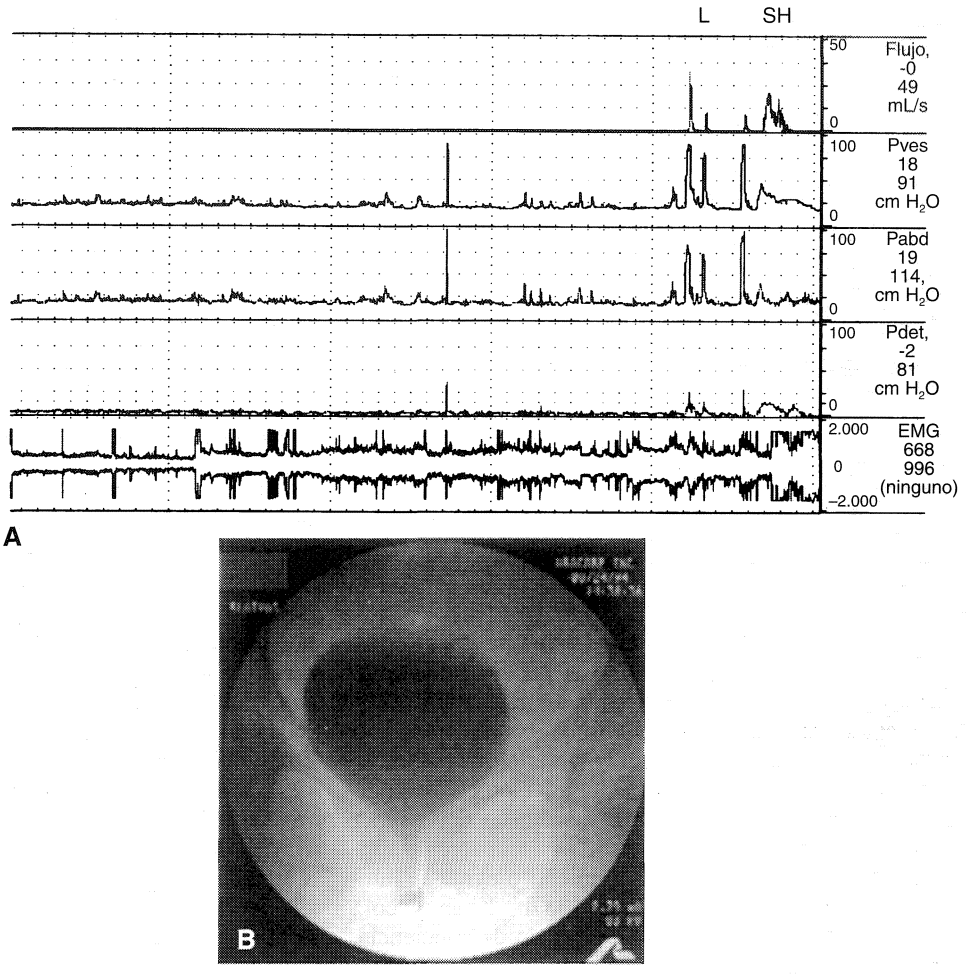


Fig. 27-7. Incontinencia esfinteriana producida por deficiencia esfinteriana intrínseca (incontinencia de esfuerzo tipo III) e hiperreflexia de esfuerzo en una mujer de 70 años. **A.** Trazado urodinámico muestra una presión vesical de pérdida de 45 cm H_2O (punto L) y varias contracciones involuntarias del detrusor inducidas por el esfuerzo (hiperreflexia de esfuerzo) con un volumen vesical de 150 mL (punto SH). **B.** Radiografía expuesta en el punto L demuestra pérdida urinaria con una presión vesical de pérdida de 40 cm H_2O. Se observa apertura del cuello vesical sin descenso rotacional.

continencia urinaria es mucho más frecuente en mujeres que en hombres, 2) **genética:** diversos estudios sugirieron una predisposición genética para la incontinencia de esfuerzo y urgencia, 3) **raza, cultura y medio ambiente:** se informó que la incontinencia de esfuerzo es más común en blancos que en negros, pero es probable que las cuasas sean multifactoriales, 4) **colágeno:** en mujeres con incontinencia de esfuerzos se encontró prominencia de subtipos de colágenos de menor sostén, 5) **factores anatómicos y neurológicos:** parto, cirugía, lesión de nervios o músculos pelvianos y radiación son todos factores que predisponen a la incontinencia urinaria. **Los factores de riesgo que promueven la incontinencia son los hábitos del estilo de vida como nutrición, obesidad, tabaquismo, grado de actividad, hábitos higiénicos, consumo de líquidos y fármacos.** Los factores descompensadores son envejecimiento, bienestar físico y mental, entorno y fármacos. Las anomalías cognitivas, como la enfermedad de Alzheimer, y la inmovilidad física, como la que se produce en la enfermedad de Parkinson, aunque no causan incontinencia de manera directa, constituyen patologías asociadas que exacerban en grado significativo el problema clínico.

En la población geriátrica deberían descartarse las causas de incontinencia transitoria. Éstas pueden recordarse con la sigla mnemotécnica **DIAPPERS (pañales en inglés)** (Resnick, 1996): ***d*elirio, *i*nfección, vaginitis *a*trófica o uretritis, fármacos (*p*), problemas *p*sicológicos, *e*xceso de producción de orina, *r*estricción de la motilidad e impactación de heces (*s*).**

Causas vesicales

Hiperactividad del detrusor

La hiperactividad del detrusor (contracciones involutarias del detrusor) podría ser de origen neurológico (hiperreflexia del detrusor) (Hebjorn y col., 1976; Blaivas y col., 1979a, 1981, 1982; Siroky y Krane, 1982; Awad y McGinnis, 1983; Blaivas, 1985a, 1985b, Berger y col., 1987; Morrison, 1987a, 1987b; Rudy y col., 1988; Kaplan y col., 1991; German y col., 1995), **de origen idiopático** (Hebjorn y col., 1976; Abrams y col., 1988), **o producida por una variedad de afecciones clínicas no neurogénicas (inestabilidad del detrusor)** que se presentan en el cuadro 27-5 (Hebjorn y col., 1976; Blaivas y col, 1981; Awad y McGinnis, 1983; Blaivas, 1988a; Resnick y col., 1989; Fantl y col., 1990a; Brading y Turner, 1994). Elbadawi (1995) demostró cambios ultraestructurales en pacientes con hiperactividad del detrusor que podrían reducir la resistencia eléctrica entre las células musculares del detrusor y, por lo tanto, generar un estado hiperexcitable que induce contracciones involuntarias del detrusor.

Cuadro 27-5. *Causas de hiperactividad del detrusor*

Hiperreflexia del detrusor
Lesiones neurológicas supramedulares
- Accidente cerebrovascular
- Enfermedad de Parkinson
- Tumor cerebral hidrocefálico
- Esclerosis múltiple

Lesiones medulares suprasacras
- Lesión de médula espinal
- Esclerosis múltiple
- Espina bífida
- Mielitis transversa

Inestabilidad del detrusor
Obstrucción del tracto de salida vesical
- Posquirúrgica
- Cálculos vesicales
- Tumor vesical
- Infección vesical

Idiopática

Las lesiones neurológicas por arriba de la protuberancia en general dejan intacto el reflejo miccional. Muchos pacientes afectados pueden no presentar disfunción miccional. Cuando se compromete la micción, suele haber una pérdida del control voluntario de la eliminación de orina. En estos pacientes la micción es fisiológicamente normal –hay relajación coordinada del esfínter durante la contracción del detrusor, pero el paciente simplemente perdió la capacidad de iniciar o evitar la micción– (Blaivas, 1982; Morrison, 1987b; Khan y col., 1990). Hay gran variabilidad en el grado de conciencia, control y preocupación del paciente sobre la micción. Algunos pacientes no tienen conciencia o preocupación, y solo orinan de manera involuntaria. Ciertos sujetos pueden percibir el inicio inminente de una contracción involuntaria del detrusor y son capaces de contraer el esfínter en forma voluntaria e interrumpir esta acción antes de que comience. Estos sujetos suelen manifestar urgencia pero no incontinencia de urgencia. Otros son conscientes de la contracción involuntaria del detrusor y pueden contraer el esfínter estriado, pero esto no interrumpe la contracción del detrusor y sobreviene la incontinencia. Además de la urgencia urinaria, estos pacientes también comunican incontinencia de urgencia. Hay pacientes que pueden contraer el esfínter durante una contracción involuntaria del detrusor e interrumpir el chorro pero no la contracción del detrusor. En cuanto relajan el esfínter, se produce incontinencia. Algunos pacientes con lesiones neurológicas supramedulares desarrollan arreflexia del detrusor o un detrusor no contráctil, pero las vías neurofisiológicas responsables de esto no se describieron bien.

La interrupción de las vías neurviosas que conectan el "centro miccional protuberancial" con el "centro miccional sacro" en general produce disinergia del esfíner externo del detrusor (DEED) u otras manifestaciones de escasa coordinación del reflejo miccional, como contracciones del detrusor débiles y mal sostenidas (McGuire y Brady, 1979; Blaivas y col., 1981; Blaivas, 1982; Rudy y col., 1988). **La DEED se caracteriza por contracciones involutarias de la musculatura estriada del esfínter uretral durante una contracción involuntaria del detrusor. Esto se observa solo en pacientes con lesiones neurológicas entre el tronco encefálico (centro miccional protuberancial) y la médula sacra (centro miccional sacro).** Estas lesiones implican daños traumáticos de la médula espinal, esclerosis múltiple, mielodisplasia y otras formas de mielitis transversa.

La información respecto de la prevalencia y las características urodinámicas de las contracciones involuntarias del detrusor en varias situaciones clínicas, así como en pacientes sin problemas neurológicos y con ellos es escasa. En 1985 Coolsaet propuso un método estandarizado para la evaluación de la hiperactividad que analiza la presión del detrusor durante la contracción involuntaria, el volumen vesical en el que la contracción se produce, la conciencia de la contracción y la capacidad de abolirla, la presencia o la ausencia de incontinencia urinaria durante la contracción, y capacidad de interrumpir el flujo incontinente asociado con la contracción (Coolsaet, 1985). Nosotros utilizamos estos parámetros para comparar las características urodinámicas de las contracciones involuntarias del detrusor en diversas categorías clínicas y encontramos que en varias de ellas se evidenciaron contracciones involuntarias al alcanzar aproximadamente el 80% de la capacidad cistométrica (Romanzi y col., 2000). La capacidad de interrumpir las contracciones fue significativamente mayor entre los pacientes continentes con polaquiuria/urgencia (77%) en comparación con los que presentaban incontinencia de urgencia (46%) y aquellos con compromiso neurológico (38%). Es posible que los individuos capaces de interrumpir el flujo incontinente y suspender la contracción respondan de manera favorable al reentrenamiento vesical, los ejercicios del suelo pelviano y la modificación de la conducta, mientras que los incapaces o parcialmente capaces (p. ej., los que pueden interrumpir el flujo pero no suspender la contracción) podrían requerir fármacos anticolinérgicos para lograr la continencia. La utilidad real de la evaluación urodinámica por lo tanto podría radicar en la evaluación de estos parámetros, más que en la documentación simple de la presencia de hiperactividad del detrusor.

Distensibilidad vesical escasa

La *distensibilidad* se refiere a la variación del volumen vesical por un cambio en la presión del detrusor, y, desde una perspectiva clínica, podría considerarse una medida de "rigidez" de la pared vesical. **La distensibilidad escasa se manifiesta como un aumento pronunciado en la presión del detrusor durante el llenado vesical. Podría ser consecuencia de cambios en las propiedades elásticas y viscoelásticas de la vejiga, variaciones en el tono muscular del detrusor, o combinaciones de los dos** (Ghoniem y col., 1989; Zoubek y col., 1989; McGuire, 1994). Las anomalías elásticas y viscoelásticas se deben en primer término a cambios en la matriz extracelular (MEC). La MEC está compuesta por cuatro tipos genéricos de macromoléculas: 1) colágenos, 2) elastinas, 3) proteoglucanos y 4) glucoproteínas. Los primeros dos componentes, proveen el sostén estructural del tejido; los proteoglucanos y las glucoproteínas com-

Cuadro 27-6. *Causas de escasa distensibilidad vesical*

Neurogénica	*Aumento del colágeno*
Mielodisplasia	Cistitis tuberculosa
Síndrome de Shy-Drager	Cistitis por radiación
Lesión de médula espinal toracolumbar	Cistitis intersticial
Histerectomía radical	Catéter permanente crónico
Resección abdominoperineal	Obstrucción prostática

pletan los intersticios. **El colágeno es la más abundante de las proteínas estructurales en la MEC de la pared vesical, y un incremento en el contenido de colágeno se considera una anomalía básica en la disminución de la distensibilidad de la pared vesical.** En el cuadro 27-6 se enumeran las causas clínicas. Sin embargo, la distensibilidad vesical escasa por sí sola en **general no produce incontinencia urinaria, a menos que haya anomalías esfinterianas simultáneas.**

Causas esfinterianas

Hipermovilidad uretral y soporte suburetral

Hasta hace poco, la noción que solía sostenerse era la pérdida de sustento uretral estructural produce grados variables de descenso del cuello vesical y la uretra, y que la hipermovilidad uretral resultante es la causa inmediata de incontinencia urinaria de esfuerzo (Hodgkinson, 1953; Green, 1968; McGuire y col., 1976; Hodgkinson, 1978, Blaivas, 1988b; Walters y Jackson, 1990). La uretra con sustento normal se encuentra en una posición suprapúbica elevada, mientras que el cuello vesical está en una posición inferior. La presión intraabdominal elevada se transmite por igual a vejiga y uretra. En los casos de descenso uretral inducido por el esfuerzo, la uretra alcanza una posición baja, dependiente. La presión intraabdominal elevada entonces se transmite de forma desigual hacia la uretra y la vejiga; y cuando la presión vesical excede la presión uretral, se produce incontinencia urinaria de esfuerzo (McGuire y Herlihy, 1977; Constantinou y Govan, 1982; Westby y col., 1982; Constantinou, 1985; Bump y col., 1988a; Rosensweig y col., 1991). Sin embargo, muchas mujeres son totalmente competentes a pesar de la evidencia clínica de hipermovilidad uretral. Esto significa que la uretra normal permanece cerrada incluso durante el descenso inducido por el esfuerzo.

En investigaciones más recientes se desafió el concepto clásico de la hipermovilidad. **En una serie de estudios de RM refinados del piso pelviano se encontró que la incontinencia de esfuerzo se producía cuando había movimiento desigual de las paredes anterior y posterior del cuello vesical y de la uretra proximal durante el esfuerzo; la luz uretral literalmente se abre mientras la pared posterior se aleja de la pared anterior** (Yang y col., 1991, 1993; Mostwin y col., 1995). Además, las imágenes ecográficas del cuello vesical y la uretra proximal en pacientes normales y con incontinencia de esfuerzo mostraron que la apertura (en embudo) del cuello vesical fue el denominador común subyacente en la incontinencia de esfuerzo, no la hipermovilidad uretral. Según Mostwin y col. (1995): "es la posición relativa, no la absoluta, de la uretra respecto del pubis lo que contribuiría con la apertura uretral en la incontinencia de esfuerzo. La longitud y la fuerza del complejo fascial subpúbico podrían variar. En los que presentaban sustento fascial anterior más corto, solo una pérdida discreta del soporte suburetral sería suficiente para permitir la alteración (de las paredes uretrales anterior y posterior) durante el descenso rotacional." En la figura 27-8 se presentan diferentes tipos de descenso uretral inducidos por el esfuerzo.

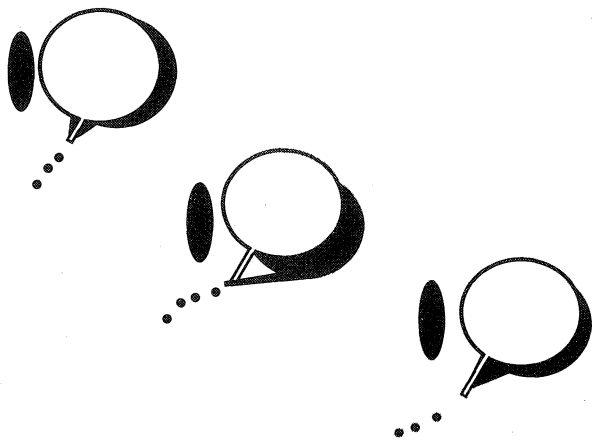


Fig. 27-8. Diferentes tipos de descenso uretral inducido por el esfuerzo. En el primer tipo, la uretra se acorta y ensancha durante el esfuerzo (*superior izquierdo*). En el segundo tipo, se produce desplazamiento hacia abajo y atrás de la uretra proximal y la orina es eliminada por un esfínter debilitado (*medio*). En el último tipo (*inferior derecho*), la pared anterior de la uretra permanece relativamente fija (presumiblemente por su unión fascial) aunque la pared posterior se mueve hacia abajo y atrás, abriendo la uretra.

En muestras anatómicas en las que se simularon incrementos de la presión abdominal, DeLancey observó que **la uretra yace en una posición donde puede comprimirse contra una capa musculofascial tipo hamaca** en la que la vejiga y el cuello vesical descansan (DeLancey, 1994). En este modelo es la estabilidad de esta capa de sostén más que la posición de la uretra la que determina la continencia durante el esfuerzo. **Si la capa suburetral de sostén se hace inestable y no provee un respaldo firme donde la presión abdominal comprima la uretra, se produce incontinencia de esfuerzo.** Si esta capa de soporte establece su estabilidad, aunque en un nivel inferior, la continencia todavía podría preservarse (DeLancey, 1996). Estos hallazgos tienen consecuencias clínicas importantes que sustentan nuestro argumento de que **el objetivo principal de la cirugía para la incontinencia esfinteriana en las mujeres es doble: para evitar el descenso uretral y para proveer un respaldo contra el cual el cuello vesical y la uretra proximal puedan comprimirse durante los aumentos de la presión abdominal** (Blaivas, 1988b).

Deficiencia esfinteriana intrínseca

En 1980 McGuire y col. introdujeron por primera vez el concepto de incontinencia de esfuerzo tipo III, o DEI.

La DEI denota un funcionamiento defectuoso intrínseco del esfínter uretral, con independencia de su posición anatómica. McGuire y col. (1980) observaron que algunos pacientes en quienes numerosas cirugías retropúbicas fracasaron tenían un mecanismo esfinteriano deficiente, caracterizado por cuello vesical y uretra proximal abiertos en reposo, con descenso uretral mínimo o ausente durante el esfuerzo. Consideramos que la incontinencia esfinteriana que no está acompañada de descenso o rotación uretral es una manifestación de la DEI, incluso si el cuello vesical está cerrado en reposo en la radiografía y si la presión vesical de pérdida no es baja. Además, todos los pacientes con incontinencia esfinteriana podrían presentar algún grado de DEI, debido a que la uretra normal tiende a permanecer cerrada sin importar el grado de esfuerzo o descenso rotacional. Además, **la hipermovilidad uretral y la DEI podrían (y con frecuencia lo hacen) coexistir en el mismo paciente**.

El mecanismo mediante el que la uretra mantiene un sello hermético no está bien definido. Zinner y col. (1980), en una serie de experimentos efectuados en modelos mecánicos de la uretra, llegaron a la conclusión de que hay al menos tres factores de la pared uretral que promueven la continencia: 1) tensión de la pared o compresión externa, 2) suavidad de la pared interna y 3) un material de relleno por debajo de la mucosa que ayuda a deformar los pliegues de la mucosa en aposición. La forma real de la luz de la porción esfinteriana de la uretra durante el llenado vesical es difícil de definir debido a que no hay un modo evidente para observarla. Cortes transversales histológicos de la uretra muestran que la uretra no es solo un tubo cerrado; más bien, presenta numerosos pliegues de la mucosa, entre los que se encuentran posibles espacios para la filtración de orina. Zinner y col., (1980) propusieron que un tapizado de moco provee una superficie pegajosa que permite la coaptación de estos pliegues de la mucosa. Mientras más suave sea el tapizado, mejor será la aposición. En las mujeres, se sugirió que los estrógenos y un efecto amortiguador de la vasculatura submucosa son factores adicionales (Raz y col., 1972; Tulloch, 1974). **La compresión externa de la luz uretral se produce mediante 1) el tono de los músculos liso y estriado, 2) contracciones fásicas de la musculatura lisa y estriada, 3) propiedades elásticas y viscoelásticas de la matriz extracelular, 4) factores mecánicos relacionados con la transmisión de presión de la presión abdominal y 5) soporte estructural (anatómico) de la pared uretral posterior.** En el cuadro 27-7, se presenta una síntesis de las causas clínicas de las anomalías de la compresión uretral y el sostén.

Las entidades asociadas con mayor riesgo de DEI son las siguientes:

1. **Cirugía previa:** la cirugía uretral o periuretral previa (p. ej. cirugía antiincontinencia, diverticulectomía uretral) podría producir DEI posquirúrgica debido a fibrosis o cicatrización periuretral o desnervación (Haab y col., 1996). **La prevalencia de DEI luego del fracaso de dos o más cirugías antiincontinencia asciende al 75%** (McGuire, 1981).

Cuadro 27-7. *Causas de pérdida de compresión y soporte uretral*

Pérdida de compresión uretral	*Pérdida del soporte uretral*
Neurológico	Debilidad del elevador (hamaca)
Síndrome de arteria medular anterior	Parto
Cirugía pelviana radical	Traumatismo
Mielodisplasia	Cirugía pelviana
Estados hipoestrogénicos	Estados hipoestrogénicos
Envejecimiento	Envejecimiento
Anatómico	
Cicatriz ulterior a cirugía uretral	

2. **Lesión neurológica: l**as lesiones neurológicas sacras tienen un efecto variable en la micción, en función de la magnitud en que el compromiso neurológico afecte los sistemas parasimpático, simpático y somático (Gerstenberg y col., 1980; Blaivas y Barbalias, 1983; Wheeler y col., 1986; McGuire y col., 1988). **En lesiones parasimpáticas completas, la vejiga es arrefléxica y el paciente presenta retención urinaria. Cuando, además de una lesión parasimpática, también hay compromiso simpático, la uretra proximal pierde su función esfinteriana.** En la clínica esto produce vaciamiento vesical incompleto, ocasionado por el detrusor no contráctil, e incontinencia esfinteriana, producida por la uretra proximal no funcionante (Gerstenberg y col, 1980; Blaivas y Barbalias, 1983). **Las lesiones neurológicas somáticas afectan los nervios pudendos aferentes y eferentes** (Blaivas y col., 1982). Además de la pérdida de la sensación perineal y perianal, estas lesiones suprimen el reflejo bulbocavernoso y **afectan la capacidad de contraer de manera voluntaria los esfínteres uretral y anal.** Las lesiones neurológicas sacras son consecuencia de hernias de disco, neuropatía diabética, esclerosis múltiple y tumores de la médula espinal. También suelen hallarse luego de la cirugía pelviana extensa como en la resección abdominoperineal del recto y la histerectomía radical (Gerstenberg y col., 1980; Blaivas y Barbalias, 1983; Chang y Fan, 1983; McGuire y col., 1988).
3. **Radiación: l**a radioterapia pelviana se asoció con daño en la coaptación de la mucosa uretral y lesión neurológica local (Haab y col., 1996).
4. **Deficiencia de estrógenos: l**a mucosa uretral y la capa vascular esponjosa submucosa están bajo control hormonal. La deficiencia de estrógenos conduciría a la atrofia del tejido esponjoso y al aplanamiento del epitelio, lo que disminuye la capacidad coaptiva de la uretra proximal (Comiter y col., 2000).

Trabajo de parto, parto e incontinencia urinaria de esfuerzo

El trabajo de parto y el alumbramiento se consideran factores de riesgo importantes de la incontinencia de esfuerzo, el prolapso urogenital y la incontinencia anal. **El parto vaginal se asociaría con lesión directa de los te-**

jidos blandos pelvianos, así como con desnervación del piso pelviano, y por ende cumpliría un papel en la etiología de la incontinencia urinaria de esfuerzo.

Snooks y col. (1984a) estudiaron la inervación posparto del esfínter anal externo y observaron que el esfínter externo y su inervación podrían lesionarse en el parto vaginal pero no en la cesárea. Las anomalías detectadas fueron más notables en multíparas y se correlacionaron de manera más significativa con un segundo tiempo del trabajo de parto prolongado y con el empleo de fórceps. Allen y col. (1990) encontraron evidencia electromiográfica (EMG) de desnervación parcial del piso pelviano con reinervación consiguiente en el 80% de las 96 mujeres luego del primer parto vaginal. Las mujeres que experimentaron un segundo tiempo de trabajo de parto activo prolongado (> 56,7 min) (definido como el tiempo de pujo activo) con neonatos de mayor peso (> 3,41 kg) mostraron la evidencia EMG más importante de compromiso nervioso. Los autores llegaron a la conclusión de que el parto vaginal produce desnervación parcial del piso pelviano en la mayoría de las mujeres que dan a luz a su primer hijo. En la mayoría de las mujeres, el grado de desnervación es leve. En unas pocas, la lesión es grave y puede ser sintomática.

Sultan y col. (1993a) utilizaron la endoecografía para evaluar la anatomía del esfínter anal antenatal y posnatal. **Entre las 6 y 8 semanas posparto, el 35% de las 79 mujeres primíparas estudiadas presentó ruptura oculta del esfínter anal interno o del externo. Ninguna evidenció estos defectos esfinterianos antes del parto.** De las 48 mujeres multíparas, el 40% exhibió un defecto en el esfínter antes del parto y el 44% con posterioridad. Ninguna de las 23 mujeres sometidas a cesárea presentó defecto esfinteriano luego del parto. En análisis posteriores se reveló que el empleo de fórceps se asoció en grado significativo con lesión anatómica. En otros estudios también se demostró **un mayor riesgo de traumatismo perineal y vaginal luego de partos con fórceps** en comparación con los partos con ventosa extractora (Sultan y col., 1993b, 1994; Johnson y col., 1993; Bofill y col., 1996). Sin embargo, es muy posible que la causa principal de lesión del piso pelviano durante el parto con instrumentos sea la indicación obstétrica de esa intervención, o sea, un segundo tiempo prolongado, más que el tipo de instrumento utilizado por sí solo. Por lo tanto, **evitar el empleo de instrumentos podría facilitar la distensión prolongada de la vagina por la cabeza fetal y producir mayor daño en el piso pelviano** (DeLancey, 1993).

En estudios previos en los que se evaluó la influencia de la paridad en la prevalencia de la incontinencia urinaria de esfuerzo se produjeron resultados contradictorios. Viktrup y col. (1992) entrevistaron a 305 primíparas en relación con la incontinencia urinaria de esfuerzo antes, durante y después del parto, y observaron que la gestación y el parto implican un riesgo discreto (≤ 1%) de desarrollar incontinencia urinaria de esfuerzo persistente. Dimpfl y col. (1992) informaron una incidencia similar de incontinencia urinaria de esfuerzo posparto persistente en primíparas y multíparas (6 y 7%, respectivamente). Al contrario de lo que sucedió con estos hallazgos, otros investigadores informaron **una correlación positiva significativa entre paridad e incontinencia urinaria de esfuerzo posparto persistente** (Thomas y col., 1980; Jolleys, 1988; Foldspang y col., 1992; Milsom y col., 1993; Ryhammer y col., 1995; Wilson y col., 1996; Groutz y col., 1999).

La importancia de otros factores de riesgo obstétricos, como el peso de nacimiento y el parto con instrumentos, y su papel etiológico en el desarrollo de incontinencia urinaria de esfuerzo aún es polémica. Groutz y col. (1999) no encontraron correlación entre el peso de nacimiento del primer neonato y la prevalencia de incontinencia urinaria de esfuerzo posparto. Sin embargo, la prevalencia entre grandes multíparas que dieron a luz al menos un neonato de más de 4.000 g fue significativamente mayor que en las que no lo hicieron (29,4 contra 16,7%, respectivamente). Dimpfl y col. (1992) encontraron una mayor incidencia de incontinencia peristente luego de un parto vaginal operativo. Al contrario de lo que ocurrió con este hallazgo, Wilson y col., (1996) demostraron una prevalencia similar de incontinencia luego de un parto espontáneo normal y del empleo de fórceps. Como se manifestó con anterioridad, es bastante probable que la causa de lesión del piso pelviano durante los partos instrumentales sea la indicación obstétrica de esa intervención, esto es, un segundo tiempo prolongado, más que la intervención instrumental por sí sola. Se precisan más estudios para establecer medidas preventivas primarias para minimizar la lesión del piso pelviano durante el trabajo de parto y el alumbramiento.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

La evaluación de la incontinencia urinaria comienza con una historia clínica minuciosa, examen físico y estudios de laboratorio de rutina, con inclusión de uroanálisis, urocultivo y pruebas de función renal. Los urocultivos positivos deben tratarse con antibióticos específicos, aunque los pacientes con bacteriuria persistente o infecciones persistentes pueden requerir evaluación invasiva mientras se enecuentran bajo tratamiento con antibióticos. **La condición indispensable de un diagnóstico preciso es que el evaluador presencie de hecho la incontinencia urinaria.** No varía demasiado que la pérdida urinaria se demuestre durante el examen físico, en la cistoscopía, en la cistometría o mediante radiografía, debido a que las observaciones y las mediciones de un clínico astuto en general son suficientes para establecer el diagnóstico presuntivo. El diagnóstico definitivo requiere una evaluación urodinámica completa. Es axiomático que en condiciones ordinarias **ningún paciente debería someterse a tratamiento invasivo o irreversible hasta que el motivo de la incontinencia se haya demostrado con claridad**.

En 1997 la Urodynamics Society recomendó normas mínimas para la evaluación de la eficacia de la terapia para la incontinencia urinaria (Blaivas y col., 1997b). De acuerdo con estas recomendaciones, aprobadas por la American Urologic Association y la Urodynamics Society, **la evaluación pretratamiento debería implicar**

una historia estructurada de la micción o un cuestionario, una evaluación física con vejiga llena, diario de micción, una prueba del apósito y una urodinamia. La videourodinamia se considera el método de evaluación más completo. Sin embargo, cualquier evaluación urodinámica debería implicar al menos cistometría, estudio de la presión del detrusor/uroflujo, uroflujometría simple ("libre"), evaluación de la contribución relativa de la hipermovilidad uretral y DEI (como prueba del apósito y presión vesical de pérdida) y estimación de la orina residual posmicción mediante ecografía o cateterización.

Anamnesis

La historia del paciente es importante en la evaluación de las características y la intensidad de la incontinencia, así como de su impacto en la calidad de vida. También es importante en la identificación de los factores de riesgo o las causas transitorias de incontinencia. Sin embargo, **la anamnesis del paciente sola no es una herramienta precisa en el diagnóstico de la incontinencia esfinteriana o la hiperactividad del detrusor y no debería utilizarse como el único determinante del diagnóstico o el tratamiento** (Jensen y col., 1994).

La anamnesis comienza con un informe detallado de la naturaleza exacta y la duración de los síntomas del paciente. Cada síntoma debe detallarse y cuantificarse de la forma más precisa posible. Cuando hay más de un síntoma presente, debe tomarse en cuenta la evaluación del paciente de la intensidad relativa de cada uno de ellos (Romanzi y col., 1995). Al paciente debe preguntársele la cantidad de veces que orina en el día y la noche, y cuánto tiempo puede esperar cómodamente entre micciones. Debe determinarse por qué la micción se produce tan seguido. ¿Se debe a deseos intensos, o simplemente es por conveniencia o en un intento para evitar la incontinencia? La intensidad de la incontinencia debe clasificarse. ¿El paciente pierde unas pocas gotas o saturan la ropa exterior? ¿Utiliza apósitos protectores? ¿Se saturan? ¿Qué tan seguido se cambian? ¿El paciente está consciente del acto de incontinencia, o solo encuentra que está mojado? ¿Hay primero un sensación de urgencia? De ser así, ¿por cuánto tiempo puede posponerse la micción? ¿Se produce incontinencia de urgencia? ¿Se produce incontiencia de esfuerzo con la tos, el estornudo, cuando el paciente pasa de la posición sentada a la de pie o solo durante el ejercicio físico fuerte? ¿La incontinencia está asociada con el esfuerzo, la pérdida de orina se produce solo por un instante durante el esfuerzo o se trata de micción incrontrolable? ¿La incontiencia es posicional? ¿Se produce cuando el paciente está acostado o sentado? ¿Hay dificultad para empezar a orinar, con necesidad de pujar o hacer fuerza? ¿El chorro es débil o se interrumpe? ¿Hay goteo posmiccional? ¿Alguna vez el paciente experimentó retención urinaria?

Se debe interrogar al paciente de manera específica sobre patologías neurológicas que pueden afectar la función vesical y esfinteriana, como esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, diabetes, mielodisplasia, ictus y enfermedad de Parkinson. Considerando esto, es importante preguntar sobre la presencia de visión doble, debilidad muscular, parálisis o coordinación escasa, temblor, entumecimiento y sensación de hormigueo. El antecedente de cirugías de próstata, vaginal o de incontinencia sugieren la posibilidad de lesión esfinteriana (McGuire, 1980; McGuire y col., 1987; Awad y col., 1988; Blaivas, 1988b; Blaivas y Jacobs, 1991). La resección abdominoperineal del recto (Gerstenberg y col., 1980; Mundy, 1982; Blaivas y Barbalias, 1983; Chang y Fan, 1983; McGuire y col., 1988) o la histerectomía radical (Mundy, 1982; Woodside y McGuire, 1982) podrían asociarse con lesión neurológica de vejiga y esfínter. La radioterapia podría afectar de manera adversa la capacidad vesical o la distensibilidad, o ambas.

Los fármacos son causas poco frecuentes de incontinencia urinaria. Los agentes simpaticolíticos, como clonidina, fenoxibenzamina, terazosina y doxazosina podrían ocasionar o empeorar la incontinencia de esfuerzo. Los simpaticomiméticos y los antidepresivos tricíclicos, como efedrina, seudoefedrina o imipramina pueden aumentar la obstrucción del tracto de salida vesical y contribuyen con la retención urinaria y la incontinencia por rebosamiento. Los diuréticos, aunque no producen incontinencia, pueden agravar los síntomas de incontinencia (Fantl y col., 1990b). A las mujeres se les debe preguntar sobre su condición con respecto de la menopausia y por el empleo de terapia de reposición de estrógenos.

Examen físico

El examen físico debe centrarse en la detección de anomalías anatómicas y neurológicas que contribuyen con la incontinencia urinaria. **La evaluación neurológica comienza con la observación de la marcha y la conducta del paciente al entrar al consultorio.** Una cojera leve o la falta de coordinación, un patrón de habla anormal, la asimetría facial u otros trastornos pueden ser signos sutiles de una patología neurológica.

El abdomen y los flancos deben evaluarse en busca de masas, hernias y vejiga distendida. El examen rectal revelará el tamaño y la consistencia de la próstata. **Los dermatomas sacros se analizan mediante la evaluación del tono y el control del esfínter anal, la sensación genital y el reflejo bulbocavernoso.** Con el dedo del médico en el recto del paciente, se le pide que contraiga como si se encontrara en la mitad de la micción y tratara de interrumpirla. Un esfíner anal laxo o debilitado, o la incapacidad para contraer y relajar en forma voluntaria son signos de lesión neurológica, pero algunos pacientes simplemente no saben o no comprenden cómo contraer estos músculos, mientras que otros pueden estar muy avergonzados como para aceptar las instrucciones. **El reflejo bulbocavernoso se evalúa mediante la compresión repentina del glande o del clítoris, y el tacto (o la observación) de la contracción del esfíner anal y los músculos perineales. Como alternativa, el reflejo puede iniciarse mediante la tracción repentina del balón de la sonda de Foley contra el cuello vesical. La ausencia de este reflejo en hombres casi siempre se asocia con lesión neurológica, aunque el reflejo no es detectable en hasta el 30% de las mujeres normales** (Blaivas, 1981).

En las mujeres, la evaluación vaginal debe realizarse con la vejiga vacía (para controlar los órganos pelvianos) y llena (para examinar la presencia de incontinencia y prolapso). Con la vejiga cómodamente llena en posición de litotomía, se solicita a la paciente que tosa o haga fuerza en un intento por reproducir la incontinencia. **El grado de hipermovilidad uretral se evalúa mediante la prueba del hisopo** (Bergman y Bhatia, 1987; Walters y Díaz, 1987), que se realiza al insertar un aplicador con punta de algodón bien lubricado y estéril con suavidad a través de la uretra hacia la vejiga. Una vez en ella, el aplicador se retira hasta el punto de resistencia, que está a nivel del cuello vesical. Se registra el ángulo en reposo desde la horizontal. Se le solicita a la paciente que haga fuerza y se evalúa el grado de rotación. La hipermovilidad se define por la presencia de un ángulo en reposo o durante la tensión mayor que 30° de la horizontal.

La pared vaginal anterior se analiza primero en la posición de litotomía. Se coloca la rama posterior de un espéculo vaginal y se retrae hacia atrás. Se le solicita a la paciente que haga fuerza o tosa para evaluar movilidad vesical, uretral y cervical, e incontinencia de esfuerzo. La reducción del cistocele (a mano o con un pesario) en ambas posiciones puede precisarse para demostrar incontinencia de esfuerzo. Luego del examen de la pared vaginal anterior se rota la rama y la vagina se separa suavemente. La pared vaginal posterior y la bóveda se examinan en busca de rectocele o enterocele. Mientras el espéculo se retira con lentitud, puede ser visible un surco transverso que separa un enterocele de un rectocele. El dedo insertado en el recto puede rectificar un rectocele, pero no así un enterocele. El cuerpo perineal y el tabique rectal vaginal se examinan mediante palpación del tabique a través de la vagina y el recto. La fortaleza del piso pelviano se evalúa mediante una escala de puntuación clínica. Nosotros utilizamos una (Romanzi y col., 1999) que incorpora información objetiva (duración de la contracción) y semiobjetiva (desplazamiento de la pared vaginal anterior y fuerza palpable de la contracción) obtenida durante la evaluación pelviana digital.

Si no se demuestra la incontinencia con la paciente en posición de litotomía y en una paciente con prolapso conocido o supuesto, el examen se repite en posición de pie. La paciente debe ubicarse de pie delante del evaluador con un pie elevado en un taburete bajo y se le solicita nuevamente que tosa o haga fuerza.

Las pacientes que se presentan a la evaluación con un pesario colocado deben ser examinadas con éste en la vagina y sin él. Con el pesario, debe evaluarse la presencia de incontinencia de esfuerzo con vejiga llena; sin él hay que valorar el grado de prolapso. No es infrecuente que pacientes con prolapso importante presenten al parecer buen sustento, incluso después de muchas horas sin el sostén del pesario, y pueden ser necesarias maniobras además de la deambulación para demostrar el defecto luego de quitar el pesario. Ccomo alternativa, la paciente puede abandonar el consultorio sin el pesario y retronar después de que el prolapso descienda en el transcurso de las actividades cotidianas. La vagina debe ser examinada en busca de erosiones o lesión del nervio pudendo por un pesario a medida. La lesión de nervio pudendo está asociada con anestesia paravaginal y perianal, ausencia de reflejo bulbocavernoso, disminución del tono del esfínter anal y empeoramiento del prolapso (Blaivas y col., 1979a; Snooks y col, 1984b).

Diario de micción

Los diarios de micción y las pruebas del apósito posibilitan la documentación de los patrones miccionales en el ambiente del paciente y durante sus diversas actividades diarias. Además, el automonitoreo estrecho mediante diarios puede permitirle al paciente que profundice en modificaciones de la conducta que pueden disminuir los episodios de incotinencia de urgencia (Burgio y col., 1998). Aunque puede haber gran variabilidad en la nformación real acumulada mediante estos instrumentos, el simple hecho de preguntar si el diario o la prueba del apósito son representativos de un "buen" o "mal" día en general es suficiente a los propósitos clínicos.

Falta la unificación formal de la estructura, el contenido y la duración de los diarios de micción. Éstos varían de 24 horas a 14 días (Wyman y col., 1988; Larson y col., 1992; Rabin y col., 1993; Abrams y Klevmark, 1996; Burgio y col., 1998, Groutz y col., 2000a). Los gráficos complejos prolongados ofrecen más información, pero muchos pueden asociarse con baja tasa de adherencia. Nosotros estudiamos la fiabilidad de la prueba y la repetición de los diarios de micción de 24, 48 y 72 horas y observamos que la cantidad de episodios de incontinencia y micción son medidas confiables. Sin embargo, la prolongación del período de prueba se asoció con una reducción de la adherencia del paciente (Groutz y col., 2000a). Los episodios de micción nocturna tienen el menor valor de correlación en el análisis de prueba y repetición de la prueba. La inconsistencia en el informe de episodios de mición nocturna puede deberse a diversas razones, como la capacidad de recordar (la micción nocturna en ocasiones se refiere a la mañana siguiente), patrones y calidad de sueño, así como el empleo de fármacos hipnóticos, o a variabilidad real en la diuresis nocturna.

Abrams y Klevmark (1996) sugirieron la diferenciación entre 1) gráficos de frecuencia en los que solo se recopila la cantidad de episodios de incontinencia y micción, 2) gráficos de frecuencia-volumen en los que también se registran los volúmenes orinados y 3) diarios urinarios en los que se indica información adicional, como cantidad y tipos de bebidas o líquidos ingeridos y actividades. Los autores recomendaron el empleo de gráficos de frecuencia-volumen en la práctica clínica de rutina, y reservar los gráficos más complejos para proyectos de investigación. También señalaron que la menor adherencia asociada con los gráficos complejos podría contrarrestarse dando instrucciones más detalladas e incentivo en el ambiente de investigación. La Urodynamics Society recomendó las siguientes mediciones para su inclusión en un diario de micción; momento de la micción, momento y tipo de incontinencia, volumen eliminado (Blaivas y col., 1997b). No se dieron recomendaciones respecto de la duración del estudio. Consideramos que en un marco clínico cotidiano, los estudios de 24 horas son adecuados para la evaluación de los síntomas del tracto urinario in-

ferior. Para proyectos de investigación sería preferible el empleo de estudios de 72 horas, aunque hay que tomar recaudos para asegurar una alta adherencia.

Prueba del apósito

Conceptualmente, la prueba del apósito ofrece una medición semiobjetiva de la pérdida de orina en un determinado período. Se describió la cantidad de pruebas del apósito breves (1 hora) y prolongadas (24 a 72 horas) (Sutherst y col., 1981; Victor y col., 1987; Abrams y col., 1988; Lose y col., 1989; Hahn y Fall, 1991; Versi y col., 1996), pero ninguna alcanzó gran aprobación, sobre todo por la escasa convalidación de prueba y contraprueba (Christensen y col., 1986; Lose y col., 1986; Jorgensen y col., 1987; Siltberg y col., 1997). **Las pruebas del apósito de corto plazo en general son menos fiables al efectuar la contraprueba que las de largo plazo** (Victor y col., 1987; Siltberg y col., 1997). **Sin embargo, varios autores demostraron que su confiabilidad en los estudios cortos puede mejorarse estandarizando el volumen vesical** (Kinn y Larsson, 1987; Lose y col., 1988; Hahn y Fall, 1991). Encontramos que el aumento de peso y la cantidad de apósitos son parámetros confiables en períodos de 24, 48 o 72 horas (Groutz y col, 2000a). Consideramos que la prueba de 24 horas es muy útil y recomendamos que, una vez completada, simplemente se le solicite al paciente que manifieste si fue representativa de su grado esperado de incontinencia o si fue mejor o peor que lo habitual. Si el paciente refiere que la pérdida urinaria fue excepcionalmente grande o que fue pequeña, la información se registra y, si es apropiado, se repite el análisis.

Para realizar la prueba del apósito más simplemente se hace que el paciente cambie el apósito cada 6 horas por un período representativo de 24 horas bajo tratamiento con fenazopiridina (Pyridium®, 200 mg tres veces al día). La magnitud de la mancha de los apósitos es una estimación aproximada de la intensidad de la incontinencia. Como alternativa, **los apósitos pueden pesarse y su peso total, menos el de un apósito sin utilizar, se consigna en el registro del paciente como una estimación del volumen de la pérdida de orina (1 g es igual a alrededor de 1 mL de orina). El aumento de peso de hasta 8 g en una prueba del apósito de 24 horas se considera normal** (Lose y col., 1989; Mouritson y col., 1989; Versi y col., 1996).

El ICS recomienda utilizar la prueba del apósito de una hora en la que el paciente realice una serie de actividades estándar (Abrams y col., 1988). Esta prueba puede extenderse por más períodos de una hora si el paciente o el investigador consideran que el resultado de la primera hora no es representativo. Como alternativa, la prueba puede repetirse con la vejiga llena hasta un volumen definido. El resultado se suministra en gramos de pérdida de orina en el período de una hora en el que se registró la mayor pérdida de orina. **El aumento de peso de hasta 2 g puede deberse a errores al pesar, sudoración o secreción vaginal, mientras que las pérdidas inferiores a 1 g se encuentran dentro del error experimental y el paciente debería considerarse en esencia seco.**

Uroflujometría ("flujo libre")

El flujo urinario se describe en términos de velocidad y patrón y puede ser continuo o intermitente (Abrams y col., 1988). La velocidad del flujo es una medida compuesta de la interacción entre la presión generada por el detrusor y la resistencia ofrecida por la uretra. Por lo tanto, **un uroflujo bajo puede deberse a obstrucción del tracto de salida vesical o a alteración en la contractilidad del detrusor** (Chancellor y col., 1991). Además, en pacientes con obstrucción uretral puede observarse un uroflujo normal si genera presión en el detrusor lo suficientemente elevada como para superar la resistencia uretral elevada (Gerstenberg y col., 1982). **Para distinguir entre obstrucción y trastorno en la contractilidad del detrusor, es necesario medir la presión y el uroflujo en forma simultánea** (Griffiths, 1988; Schäfer, 1985; Schäfer y col., 1989). Por lo tanto, un uroflujo no siempre significa que el detrusor es normal, y tampoco indica que el paciente será capaz de orinar con normalidad luego de la cirugía correctiva de la incontinencia.

Medición de la orina residual

Se define orina residual a la cantidad de líquido que permanece en la vejiga inmediatamente después de completar la micción. En general se mide mediante cateterización o ecografía. **Un volumen residual posmicción menor que 50 mL se considera normal, y uno mayor que 200 mL se considera anormal. Los valores entre 50 y 200 mL requieren correlación clínica** (Fantl y col., 1996). En la interpretación de los resultados, debe tenerse en mente que orinar en ambientes que no son familiares puede conducir a resultados subrepresentativos **y el hallazgo aislado de orina residual requiere confirmación antes de considerarse importante** (Abrams y col., 1988). Además, **si los resultados son anormales los exámenes deben repetirse** debido a que la fiabilidad de la prueba y la repetición de la prueba de las mediciones de volumen residual posmicción es escasa. (Stoller y Millard, 1989).

Evaluación urodinámica

Los propósitos de la investigación urodinámica son 1) determinar la etiología precisa de la incontinencia del paciente, 2) evaluar la función del detrusor y determinar la probabilidad de disfunción miccional luego del tratamiento de la incontinencia, 3) establecer el grado de prolapso del piso pelviano y la necesidad de corrección de las alteraciones anatómicas y 4) identificar los factores de riesgo urodinámicos para el desarrollo de deterioro del tracto urinario alto. Los factores de riesgo urodinámicos implican DEED, distensibilidad escasa de la pared vesical, obstrucción del tracto de salida vesical y reflujo vesicouretral (McGuire y col., 1981; Blaivas y Barbalias, 1984; Ghoniem y col., 1989; Zoubek y col., 1989).

Las técnicas urodinámicas varían desde la simple "urodinamia ocular" hasta los estudios de video/presión-/flujo/EMG multicanal sincrónicos refinados. El labora-

torio de urodinamia se basa en los mismos principios generales de la "urodinamia ocular"; sin embargo, las mediciones de presión y flujo se registran por medios electrónicos y no visuales. Además, otros parámetros fisiológicos, como la electromiografía del esfínter, son imposibles de evaluar sin la electrónica. El análisis fluoroscópico del tracto urinario inferior es otra herramienta diagnóstica valiosa que no es posible sin equipamiento refinado. La ventaja principal del laboratorio de urodinamia es la capacidad de registrar y exhibir varios parámetros en forma simultánea. Lo anterior no solo provee una comprensión más precisa de la fisiología, sino que los hallazgos individuales también sirven como controles entre ellos para minimizar la probabilidad de interpretación errónea.

Consideramos que la videourodinamia multicanal sincrónica ofrece el medio para llegar a un diagnóstico preciso más completo, sin artefactos y la efectuamos de rutina cuando la urodinamia está indicada. **Cuando los estudios con multicanal no se efectúan de rutina, deben considerarse bajo las siguientes circunstancias: 1) cuando los resultados de pruebas diagnósticas más simples no son concluyentes, 2) cuando los tratamientos empíricos fracasan, 3) cuando el paciente refiere incontinencia pero no puede demostrarse clínicamente, 4) en pacientes sintomáticos sometidos a cirugía correctiva, 5) en pacientes con cirugía pelviana radical previa, como la resección abdominoperineal del recto, o histerectomía radical y 6) en pacientes con trastornos neurológicos conocidos o presuntos que podrían interferir con la función vesical o esfinteriana.**

"Urodinamia ocular"

La urodinamia ocular se realiza con el paciente en posición de litotomía inmediatamente después del uroflujo. Se introduce una sonda de Foley que mide la orina residual posmicción. Una jeringa con un extremo de catéter de 60 mL se conecta a la sonda de Foley y su émbolo se retira. Luego se vierte agua o solución fisiológica a través del extremo abierto de la jeringa y se permite que gotee en la vejiga por la gravedad. Cuando el nivel del agua en la jeringa cae, su menisco representa la presión intravesical, que puede estimarse en centímetros de agua por encima de la sínfisis del pubis. Cuando el nivel del agua desciende al de la punta del catéter, se vuelve a llenar. Al percibir las urgencia miccional se le pregunta al paciente si es la misma sensación experimentada cuando necesita orinar. Sensaciones menores pueden ser un signo sutil en neuropatía subyacente (Wyndaele, 1993).

Los cambios en la presión intravesical se manifiestan como un enlentecimiento en la velocidad de caída o un aumento en el nivel del menisco del líquido. El incremento en la presión puede ser consecuencia de una contracción del detrusor, una elevación de la presión abdominal o la escasa distensibilidad de la pared vesical. Apenas note un cambio en la presión, el evaluador debe intentar determinar la causa. La inspección visual suele descartar tensión abdominal, pero en casos dudosos, debería palparse el abdomen. La mayoría de las veces, la causa del incremento de la presión intravesical será evidente, pero cuando hay duda, es necesaria una cistometría formal con monitoreo de la presión rectal o vaginal.

Cualquier aumento repentino en la presión acompañado por deseo de orinar o por incontinencia es una contracción involuntaria del detrusor. En algunos casos, la etiología de la incontinencia del paciente se discierne con facilidad cuando la orina fluye de manera incontrolable por el catéter durante una contracción involuntaria del detrusor. Si no se producen contracciones involuntarias, la vejiga se llena hasta el punto en el que el paciente siente la plenitud. La vejiga se mantiene llena y se retira la sonda. Se observa la presencia o la ausencia de pérdida urinaria gravitacional. Al paciente se le solicita que tosa y que ejerza presión hacia debajo de manera gradual y creciente para determinar la facilidad con la que puede producirse la incontinencia. En las mujeres, se observa el introito en busca de signos de cistouretrocele, rectocele, enterocele y prolapso uterino.

La incontinencia que se produce durante el esfuerzo no siempre es consecuencia de anomalías esfinterianas. En algunos pacientes, el esfuerzo inicia la contracción del reflejo detrusor. Esta afección se denominó *hiperreflexia de esfuerzo*. Es importante determinar si la pérdida está acompañada por descenso de la base de la vejiga y la uretra y se detiene tan pronto finaliza el esfuerzo o si el paciente de hecho continúa orinando de manera incontrolable. En el primer caso, se sospecha la incontinencia de esfuerzo y en el último, se trata de hiperreflexia de esfuerzo.

Urodinamia de un canal

Desde el punto de vista técnico, **la cistometría es la representación gráfica de la presión intravesical como una función del volumen vesical. Se utiliza para evaluar la actividad, la sensación, la capacidad y la distensibilidad del detrusor.** De acuerdo con la ICS, **la actividad del detrusor puede ser normal o hiperactiva. La sensación vesical puede describirse como normal, ausente, hipersensible o hiposensible. La distensibilidad se define como Δ volumen/Δ presión (en milímetros por centímetro de agua) en una curva cistométrica** (Abrams y col., 1988).

La vejiga se llena a una velocidad determinada por los síntomas del paciente. En la mayoría de los casos, la cistometría con llenado medio es apropiada (velocidades de llenado entre 10 y 100 mL/min) aunque son aconsejables velocidades más lentas en pacientes con síndromes de urgencia sensitivos. El resto de la evaluación cistométrica se realiza como se describió de "Urodinamia ocular".

La desventaja principal de la urodinamia ocular y de la cistometría de un canal es que puede ser muy difícil detectar contracciones del detrusor de escasa magnitud y diferenciarlas de los incrementos de la presión habitual por tensión abdominal. La cistometría multicanal supera este problema porque las presiones vesical, abdominal y del detrusor pueden medirse por separado. Esto permite detectar contracciones del detrusor que podrían de otra forma enmascararse por los efectos de la presión abdominal en el trazado de la presión vesical.

Videourodinamia multicanal

La medición y la exhibición de los parámetros urodinámicos con visualización radiográfica del tracto urinario inferior es la herramienta diagnóstica más precisa en la evaluación de los trastornos de la micción (McGuire y Herlihy, 1977; Webster y Older, 1980; Blaivas y Fisher, 1981; Blaivas, 1988b; Brubaker y Sand, 1990). En estos estudios, el material de contraste radiográfico se utiliza como elemento de infusión en la cistometría. Según el nivel de refinamiento requerido, también pueden registrarse otros parámetros urodinámicos, como presión abdominal, presión uretral, uroflujo y características EMG del esfínter. La medición simultánea de numerosas variables urodinámicas permite que el médico observe mejor el proceso fisiopatológico subyacente. Además, como todas las variables se visualizan en forma simultánea, es posible apreciar mejor sus interrelaciones e identificar artefactos con facilidad.

En pacientes con incontinencia de esfuerzo, la **presión del punto de pérdida durante la maniobra de Valsalva** sería un buen índice de función esfinteriana (McGuire y col., 1993a). La técnica es la siguiente: la vejiga se llena hasta que el paciente sienta la plenitud o hasta un volumen preestablecido. Se solicita al paciente que efectúe la maniobra de Valsalva, para aumentar en forma gradual la presión intravesical hasta que la pérdida urinaria se detecte en el meato o mediante radiografía. Se miden las presiones vesical y abdominal, y la presión vesical de pérdida durante la maniobra de Valsalva se define como la menor presión vesical que produce pérdida. Conceptualmente, las mujeres con presiones vesicales de pérdida bajas presentan DEI. Es probable que los pacientes que no evidencian pérdida con la maniobra de Valsalva posean un "buen" mecanismo esfinteriano intrínseco, pero el efecto del control del músculo estriado voluntario durante la maniobra de Valsalva no se estudió lo suficiente como para determinar si hay resultados falsos negativos.

En pacientes con escasa distensibilidad, la **presión de pérdida del detrusor** se mide al llenar la vejiga y determinar la presión del detrusor en la que se produce pérdida por la uretra (sin elevación de la presión abdominal). McGuire documentó los efectos perjudiciales que tiene una presión del punto de pérdida elevada sobre los tractos urinarios superiores; presiones de pérdida mayores que 40 cm H_2O producen hidronefrosis o reflujo vesicouretral en el 85% de los pacientes mielodisplásicos (McGuire y col., 1981).

La visualización radiográfica del tracto urinario inferior durante el llenado y vaciado vesical es útil para determinar el lugar de la obstrucción del tracto de salida, la integridad del mecanismo esfinteriano y la presencia de reflujo vesicouretral, divertículos vesicales y trabeculaciones de la pared vesical (Blaivas, 1988b; Grischke y col., 1991). El monitoreo fluoroscópico durante el llenado, la micción y las maniobras de provocación como tensión abdominal o tos es preferible a las cintas estáticas. En general, cuando estos estudios no pueden realizarse al mismo tiempo que la evaluación urodinámica, es mejor realizar los estudios urodinámicos primero para que el estado funcional de la vejiga y la uretra se conozcan al momento de la evaluación radiológica.

Electromiografía del esfínter

La electromiografía es la medición y la exhibición de la actividad eléctrica reclutada por los músculos lisos estriados del esfíner uretral o anal, o por los músculos del piso perineal. La electromiografía del esfínter cumple un papel doble. En forma indirecta **provee información cinetológica sobre el esfínter uretral y los músculos del suelo pelviano; también provee información objetiva sobre la integridad de la inervación de estos músculos y la sincronización entre el detrusor y el esfínter externo.** Para evaluar la inervación de manera objetiva, la electromiografía debería realizarla un evaluador experimentado con electrodos de aguja y osciloscopio o audiocontrol (Blaivas y col., 1977, 1979b; Blaivas y Fisher, 1981; Blaivas, 1983; Snooks y col., 1984b; Lose y col., 1985; Blaivas, 1988b, Smith y col., 1989; Fowler, 1991).

Perfilometría de la presión uretral

A pesar de la abundante bibliografía sobre perfilometría uretral, **en nuestra opinión la medición de las presiones uretrales de rutina no es necesaria ni útil en la evaluación de la incontinencia** (Blaivas y col., 1982). Se describieron varias técnicas que miden los índices de transmisión de la presión desde la vejiga hasta la uretra durante aumentos en la presión abdominal, pero su aplicabilidad clínica todavía debe probarse (Versi, 1990; Rosenzweig y col., 1991; Sorensen y col., 1991; Versi y col., 1991; Richardson y Ramahi, 1993). El perfil estático de la presión miccional descrito por Yalla y col. (1980) es un medio útil de precisar el sitio de la obstrucción uretral, pero no es necesario en la evaluación de rutina.

Urodinamia ambulatoria

La urodinamia ambulatoria permite el monitoreo más fisiológico que la cistometría convencional. Los catéteres con microtransductores y un dispositivo de registro portátil se utilizan para registrar las presiones vesical y abdominal durante el llenado y el vaciamiento vesical natural. El paciente puede moverse con libertad y realizar las actividades que, de acuerdo con su experiencia diaria, provocarán síntomas del tracto urinario inferior. En estudios previos se demostró una mayor incidencia de actividad del detrusor durante el monitoreo urodinámico ambulatorio en comparación con la cistometría convencional. En hasta el 56% de los pacientes con síntomas de irritación del tracto urinario inferior y vejiga estable en la cistometría convencional se detectó hiperactividad del detrusor en la urodinamia ambulatoria (Webb y col., 1991; McInerney y col., 1991; Vereecken y Van Nuland, 1998; Swithinbank y col., 1999). El llenado más fisiológico y la falta de restricciones físicas y en la conducta durante la urodinamia ambulatoria explicarían este hallazgo. Aunque recientemente se sugirieron nuevas normas de ICS para terminología, metodología, análisis e informes del monitoreo urodinámico ambulatorio (Van Waal-

wijk van Doorn y col., 2000), el empleo de esta herramienta en la práctica clínica de rutina está limitado por sus posibles artefactos, interpretación de los hallazgos, consumo de tiempo, técnicas y costos (Heslington, 1997).

Cistoscopia

La cistouretroscopia permite visualizar la uretra y la vejiga, por lo tanto facilita el diagnóstico de lesiones benignas y malignas. **Aunque las indicaciones para el procedimiento son controversiales, no parece haber polémica sobre la necesidad de la cistoscopia en pacientes con síntomas persistentes de urgencia y polaquiuria, infecciones del tracto urinario recurrentes, hematuria y dificultades para orinar o sobre la necesidad de evaluar la disfunción miccional posterior a la cirugía antiincontinencia** (Ludviksson, 1997; Weinberger, 1998).

Ludviksson (1997) recomendó el empleo de la cistouretroscopia como herramienta diagnóstica de rutina para la incontinencia urinaria. Cundiff y Bent (1996) estudiaron a 84 mujeres con incontinencia mediante urodinamia y cistouretroscopia. Todas las pacientes evidenciaron incontinencia urinaria y ninguna presentó antecedentes de dolor o hematuria. Los hallazgos cistouretroscópicos modificaron el diagnóstico y el tratamiento en el 7% de las mujeres. Éstos incluyeron 2 casos de carcinoma de célula transicional papilar, dos casos de cistitis glandular, una sutura intravesical y un divertículo uretral. Los autores llegaron a la conclusión de que la cistouretroscopia y la urodinamia se complementan, y ambas ocupan un lugar en la evaluación de las mujeres con disfunción del tracto urinario inferior. Otros autores sugirieron que la cistoscopia debe realizarse solo en pacientes seleccionados con incontinencia. Payne (1998) manifestó que la evaluación inicial de la incontinencia urinaria debería incluir una anamnesis minuciosa, examen físico, evaluación de orina residual posmicción y análisis de orina. La evaluación más extensa, que implique urodinamia, cistoscopia, imágenes del tracto urinario y evaluación neurológica solo se requeriría en una minoría significativa de pacientes. Weinberger (1998) señaló que "es probable que la cistouretroscopia de rutina para la evaluación de la incontinencia urinaria no se justifique [...]. En el caso de incontinencia primaria, la endoscopia debería efectuarse ante la sospecha de anomalías en el tracto urinario inferior".

Nosotros realizamos cistoscopia de rutina para la evaluación de hombres y mujeres con incontinencia urinaria. Consideramos que es útil por numerosos motivos. En primer lugar, para los que presentan incontinencia ocasionada por la hiperactividad del detrusor, distensibilidad escasa del detrusor o ambas, es importante excluir neoplasia vesical, cálculos, cuerpo extraño, divertículos vesicales y uretrales, cicatrización o estenosis uretral y otras fuentes de inflamación. En segundo lugar, en los casos de incontinencia esfinteriana, puede evaluarse la flexibilidad de la uretra y la integridad del tapizado mucoso y, en casos excepcionales, es factible estimar patologías vesicales no diagnosticadas, como neoplasia vesical y cuerpos extraños. Para la hiperactividad del detrusor y las anomalías esfinterianas, la evaluación cistoscópica ofrece al médico la oportunidad de reexaminar al paciente durante el llenado vesical y con una vejiga llena, y también evaluar las reacciones del paciente a estas intervenciones. Lo anterior ayuda al médico a comprender las sutilezas de la fisiopatología y cómo el paciente reacciona a sus síntomas.

Prolapso genital e incontinencia urinaria de esfuerzo esmascarada

Las mujeres con prolapso urogenital pueden presentar una plétora de síntomas del tracto urinario inferior que puede relacionarse con prolapso o no. **El prolapso urogenital puede afectar la uretra al tirar de la pared uretral posterior, de este modo ocasiona incontinencia esfinteriana, mediante la obstrucción mecánica de la uretra, o al disipar los efectos de la presión abdominal en ella.** Las consecuencias funcionales de estos mecanismos fisiopatológicos son tales que el **prolapso urogenital puede 1) producir obstrucción del tracto de salida vesical, 2) obstaculizar la micción asistida por la fuerza abdominal, 3) enmascarar incontinencia esfinteriana o 4) causar incontinencia esfinteriana** (Arnold y col., 1973; Richardson y col., 1983; Fianu y col., 1985; Bergman y col., 1988; Bump y col.; 1988c; Jay y col., 1992; Rosenzweig y col., 1992; Chaikin y col., 2000).

Hasta el 70% de las mujeres clínicamente continentes con prolapso urogenital severo pueden experimentar incontinencia con la reducción del prolapso (Bergman y col., 1988; Rosenzweig y col., 1992; Ghoniem y col., 1993). La reducción del prolapso pelviano puede efectuarse mediante un espéculo, un taponaje vaginal o, como lo realizamos nosotros, con un pesario vaginal que puede colocarse de manera conveniente y cómoda durante la urodinamia, creando una "imitación de corrección quirúrgica" (Chaikin y col., 2000). Mattox y Bhatia (1994) compararon la reducción del prolapso con el pesario de Smith-Hodge contra el pesario de anillo contra el espéculo de Graves durante la evaluación urodinámica. No encontraron diferencias en los parámetros urodinámicos entre los distintos métodos de reducción.

Hay controversia considerable respecto de la prudencia de efectuar un procedimiento antiincontinencia simultáneo en mujeres con prolapso severo en quienes la incontinencia de esfuerzo no se demostró antes de la cirugía. Bergman y col. (1988) evaluaron a 67 mujeres continentes con prolapso genital. Veinticuatro pacientes presentaron reducción de la transmisión de la presión abdominal a la uretra durante la reducción del prolapso y se sometieron a suspensión por puntos, además de la reparación del prolapso. Ninguna desarrolló incontinencia de esfuerzo posquirúrgica. Con la suspensión del cuello vesical profiláctica según técnica de Stamey para evitar incontinencia urinaria de esfuerzo posquirúrgica se registraron resultados menos favorables (Groutz y col., 2000b). Nosotros informamos los resultados de 24 pacientes clínicamente continentes con prolapso urogenital severo sometidas a cirugía de acuerdo con los hallazgos

urodinámicos con reducción del prolapso y sin ella (Chaikin y col., 2000). Diez mujeres (42%) sin evidencia urodinámica de incontinencia esfinteriana se sometieron a colporrafia anterior sin procedimiento antiincontinencia adicional. Ninguna experimentó incontinencia de esfuerzo posquirúrgica (seguimiento de 12 a 96 meses). Catorce mujeres (58%), con incontinencia esfinteriana posterior a la reducción del prolapso, se sometieron a colporrafia anterior combinada con cabestrillo pubovaginal. Dos (14%) desarrollaron incontinencia de esfuerzo posquirúrgica (seguimiento de 12 a 108 meses).

Nosotros consideramos que la evaluación urodinámica prequirúrgica, con reducción del prolapso o sin ella, es esencial para establecer el diagnóstico correcto de la incontinencia de esfuerzo enmascarada en mujeres clínicamente continentes con prolapso urogenital. Opinamos que la decisión de efectuar un procedimiento antiincontinencia profiláctico simultáneo debería individualizarse de acuerdo con los hallazgos urodinámicos. Esta decisión se complica por nuestra experiencia no publicada de que en algunos pacientes con prolapso severo e incontinencia esfinteriana oculta se produce retención urinaria permanente debido a obstrucción uretral después de la reparación del prolapso con cabestrillo pubovaginal fascial simultáneo. Se necesitan series más grandes y seguimientos de mayor duración para establecer el procedimiento preventivo más eficaz para este problema clínico molesto.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL TRATAMIENTO

El tratamiento de la incontinencia debería indicarse sobre la base de la comprensión clara de la fisiología de base (cuadro 27-8).

Hiperactividad del detrusor (contracciones involuntarias del detrusor)

El **enfoque ideal** en el tratamiento de la incontinencia urinaria producida por hiperactividad del detrusor implica la **eliminación de la causa de base**. Es probable que la infección del tracto urinario sea la causa remediable más común de hiperactividad del detrusor. Otras causas obvias son litiasis vesical, cuerpos extraños y neoplasia vesical. La terapéutica de las causas neurológicas raramente es exitosa, pero en algunos casos (esclerosis múltiple, mielitis transversa), el proceso de la enfermedad puede remitir. En ocasiones, los pacientes con hernia de disco o médula espinal atrapada responden a los procedimientos neuroquirúrgicos.

En la mayoría de los pacientes con obstrucción uretral los síntomas mejoran luego de curar la obstrucción. La obstrucción uretral no es frecuente en mujeres y en general es consecuencia de cirugía pelviana previa. La uretrólisis, con resuspensión del cuello vesical o sin ella, según los informes es eficaz en el 60 al 80% de las mujeres que presentan inestabilidad del detrusor luego de operaciones para la incontinencia de esfuerzo (McGuire y col., 1989; Foster y McGuire, 1993; Nitti y Raz, 1994; Austin y col., 1996; Petrou y col., 1999). En mujeres con mezcla de incontinencia de esfuerzo y urgencia, si la incontinencia de esfuerzo es el problema principal, la reparación exitosa se asocia con la curación de la incontinencia de urgencia en 50 al 75% de los casos (McGuire y col., 1997; Awad y col., 1988; Blaivas y Jacobs, 1991; Chaikin y col., 1998). **En hombres, la obstrucción uretral en general se debe a hiperplasia prostática benigna y se espera el alivio sintomático de la inestabilidad del detrusor en más de los dos tercios de los hombres sometidos a resección prostática transuretral** (Cumming y Chisholm, 1992; Gormley y col., 1993).

Algunos pacientes con inestabilidad del detrusor también presentan vaciamiento vesical incompleto. Aunque Resnick y Yalla (1987) al inicio lo describieron en ancianos como hiperactividad del detrusor con alteración de la contractilidad, en nuestra experiencia este trastorno es bastante común y afecta a todas las edades. En general es más difícil de tratar y puede requerir cateterización intermitente adjunta.

Cuando no es posible tratar la causa de base, la terapéutica básica implica la supresión de las contracciones involuntarias del detrusor. Esto puede lograrse mediante fármacos, modificaciones de la conducta, estimulación eléctrica y biorretroalimentación (Wein, 1995; Appell, 1997, 1998a; Burgio y Goode, 1997; An-

Cuadro 27-8. *Pautas terapéuticas*

Afección	*Tratamiento*
Hiperactividad del detrusor	Tratamiento de la afección de base (p. ej., obstrucción uretral, infección, cálculos vesicales, neoplasia vesical, tumores de médula espinal, enfermedad del disco medular) Modificación del comportamiento Anticolinérgicos o relajantes musculotrópicos o antidepresivos tricíclicos, o su combinación (± cateterización intermitente) Estimulación eléctrica Biorregeneración Neuromodulación Miectomía del detrusor Enterocistoplastia de aumento (± cateterización intermitente) Derivación urinaria continente
Distensibilidad vesical escasa	Anticolinérgicos y/o relajantes musculotrópicos y/o antidepresivos tricíclicos (± cateterización intermitente) Neuromodulación Miectomía del detrusor Enterocistoplastia de aumento (± cateterización intermitente) Derivación urinaria continente
Incontinencia esfinteriana	
Deficiencia esfinteriana intrínseca	Inyecciones periuretrales Cabestrillo pubovaginal Esfínter urinario artificial
Hipermovilidad uretral	Ejercicios del piso pelviano (± biorretroalimentación) Estimulación eléctrica Uretropexia o cabestrillo pubovaginal

dersson, 1997; O' Donnell, 1998; Payne, 1998a, 1998b; Fantl, 1998; Wein, 1998). Estos temas se tratan aquí brevemente y se detallan en otros capítulos.

Agentes anticolinérgicos y relajantes musculotrópicos

Los anticolinérgicos son inhibidores competitivos de la acetilcolina que bloquean los efectos muscarínicos. Los "relajantes musculotrópicos" poseen, al menos in vitro, efectos relajantes directos en el músculo liso, y la mayoría también tiene propiedades anticolinérgicas. Si son completamente eficaces, estos fármacos podrían suprimir las contracciones involuntarias del detrusor; sin embargo, esto es excepcional. Los resultados parcialmente eficaces producen un incremento en el volumen de la primera contracción involuntaria del detrusor, una disminución en su amplitud y un aumento en la capacidad vesical. Sin embargo, en muchos pacientes, el tiempo entre el primer deseo de orinar importante y el inicio de la contracción involuntaria del detrusor (el "tiempo de aviso") no se modifica, y la capacidad de supresión no varía.

Todos los fármacos activos deben suministrarse en dosis adecuadas para asegurar un efecto fisiológico. En la práctica, **la dosis debe aumentar hasta que el paciente experimenta mejoría clínica o hasta la aparición de efectos adversos. Entre ellos, los más comunes son boca seca, visión borrosa y constipación. En ocasiones puede producirse taquicardia supraventricular. Los agentes anticolinérgicos están contraindicados en ciertos pacientes con glaucoma de ángulo cerrado.** En algunos casos, el fármaco puede ser tan eficaz que el paciente es incapaz de orinar y debe tratarse con autocateterización intermitente.

El bromuro de propantelina (Pro-Banthine®) es el prototipo de anticolinérgico, pero en la práctica actual la tolterodina (Detrol®) y el cloruro de oxibutina (Ditropan® y Ditropan XL®) son los 2 anticolinérgicos más utilizados (Wein, 1995; Appell, 1997; Wein, 1998). **En el 50 al 80% de los pacientes se registra mejoría subjetiva con inestabilidad del detrusor. Sin embargo, la mejoría urodinámica objetiva solo se produce en el 40%** (Moisey y col., 1980; Moore y col., 1990).

Antidepresivos tricíclicos

La imipramina (Tofranil®) es el antidepresivo tricíclico prototípico. El modo de acción exacto no se demostró con claridad, aunque ejerce un efecto relajante directo en el músculo vesical y posee efectos simpaticomiméticos así como centrales (Wein 1995, 1998). Aunque muchas de las reacciones adversas son anticolinérgicas, no ejerce un efecto anticolinérgico importante ni incluso moderado en el músculo liso vesical. A diferencia de los anticolinérgicos, **el nivel sanguíneo de la imipramina aumenta en un período de varios días a semanas, durante el cual sus efectos podrían no ser evidentes.** Algunas veces los efectos de la imipramina en la vejiga y la uretra son aditivos a los de los agentes anticolinérgicos. En consecuencia, la combinación de ambos podría ser útil.

Técnicas de rehabilitación: modificación de la conducta, ejercicios del piso pelviano, biorretroalimentación y estimulación eléctrica

Estas técnicas se utilizaron para el tratamiento de la inestabilidad del detrusor y la incontinencia urinaria y se tratan en el capítulo 29, Incontinencia urinaria: tratamiento no quirúrgico. En resumen, **la terapia conductual busca enseñar al paciente a retomar el control de la vejiga y el esfínter. Los principios generales implican incremento de la ingestión de líquido, ejercicios del piso pelviano, técnicas de relajación, micción programada por reloj y registro detallado en un diario** (Burgio y Goode, 1997; O'Donnell, 1998; Payne, 1998a; Fantl, 1998). **La biorretroalimentación está diseñada para medir la fuerza de la contracción del piso pelviano** y enseña a los pacientes a contraer su esfínter. **La estimulación eléctrica del esfínter debería fortalecer el músculo, aumentar su tono, y mediante un sistema de retroalimentación nervioso sacro negativo, inhibir las contracciones involuntarias del detrusor** (Appell, 1998a).

Tratamiento quirúrgico

Ante el fracaso de estas técnicas conservadoras, se recomendaron procedimientos de neuromodulación y desnervación. Entre las técnicas de desnervación se incluyen la transección y la refijación vesical, mediante cirugía a cielo abierto o endoscópica; la rizotomía S2-S4 completa; la rizotomía parcial y las inyecciones de fenol o alcohol subtrigonal. La documentación sobre la eficacia a largo plazo de estos procedimientos de desnervación es escasa; y muchas de estas técnicas se asocian con morbilidad considerable y, por motivos prácticos, se abandonaron (Nordling y col., 1986; Lucas y Thomas, 1987; Chapple y col., 1991; Ramsay y col., 1992; McGuire y col., 1993b). Además, a pesar de una buena respuesta a corto plazo inicial, los resultados a largo plazo con frecuencia son dominados por el desarrollo de escasa distensibilidad vesical o hiperactividad recurrente del detrusor.

En 1959 Ingelman-Sundberg describió una técnica transvaginal diseñada para lograr la desnervación parcial de la inervación vesical del nervio subtrigonal (Ingelman-Sundberg, 1959, 1978). Solo los pacientes con inestabilidad del detrusor refractaria que responden de manera favorable al bloqueo nervioso temporario deben considerarse candidatos para el procedimiento de Ingelman-Sundberg. A pesar de los resultados preliminares alentadores, este procedimiento nunca logró amplia aceptación y no se efectuaron estudios suficientes para determinar su eficacia.

La neuromodulación de la raíz sacra es una modalidad terapéutica relativamente nueva para los síntomas de micción y almacenamiento refractarios (Schmidt, 1988; Tanagho y Schmidt, 1998). Técnicamente, el **tratamiento se efectúa en dos pasos: 1) una prueba de screening**, conocida como evaluación nerviosa percutánea, en la que un electrodo temporario se inserta en el foramen S3 y un generador de pulso externo se utiliza para iden-

tificar pacientes que se podrían beneficiar con la terapia; y **2) implantación de neuroprótesis permanente** en los que responden de manera favorable a la evaluación nerviosa percutánea. **El tratamiento es eficaz en pacientes con incontinencia de urgencia refractaria, síndrome de urgencia/polaquiuria y retención no obstructiva idiopática. El dolor pelviano asociado también mejora en grado significativo en estos pacientes** (Shaker y Hassouna, 1999).

Hasta el presente, solo se publicaron pocos estudios clínicos, en los que se utilizaron las siguientes indicaciones de terapia: 1) incontinencia de urgencia refractaria (Elabbady y col., 1994; Bosch y Groen, 1995; Shaker y Hassouna, 1998a); 2) retención urinaria crónica idiopática (Vapnek y Schmidt, 1991; Thon y col., 1991; Elabbady y col., 1994; Shaker y Hassouna, 1998b); 3) dolor pelviano (Thon y col., 1991; Elabbady y col., 1994) y 4) cistitis intersticial (Fall, 1985). Resultados preliminares sugirieron curación/mejoría en la mayoría de los pacientes que responden de manera favorable a la prueba de screening (Thon y col., 1991; Elabbady y col., 1994; Bosch y Groen, 1995; Shaker y Hassouna, 1999). El efecto se mantiene mientras el paciente tiene un implante funcionando. Los mecanismos por los que se logra la mejoría se desconocen. Es posible que en casos de inestabilidad del detrusor, la electroestimulación de la raíz S3 active vías inhibitorias del reflejo de micción. Para confirmar estos resultados preliminares y establecer las indicaciones clínicas y la eficacia a largo plazo de esta modalidad terapéutica se necesitan otros estudios en series más extensas.

En la gran mayoría de los pacientes con inestabilidad del detrusor refractaria, la enterocistoplastia de ampliación es eficaz si se respetan estos principios básicos: 1) el segmento intestinal se destubulariza mediante una incisión en el borde antimesentérico, 2) el segmento se reconfigura en la forma aproximada de una hemiesfera, 3) se realiza una anastomosis amplia entre el intestino reconfigurado y la vejiga y 4) se logra una gran capacidad vesical. Sin embargo, muchos pacientes requerirán autocateterización intermitente luego de la ampliación (Kockelbergh y col., 1991; Luangkhot y col., 1991; Robertson y col., 1999; Appell, 1998b).

Hay varios informes sobre resultados exitosos a corto plazo luego de la **miectomía del detrusor** (Cartwright y Snow, 1989, 1995; Stohrer y col., 1995) y otras formas de "autoampliación" (Appell, 1998b). En la miectomía del detrusor, este músculo se separa de las superficies anterior, lateral y superior de la vejiga. Si es exitosa, se puede obviar la necesidad de la enterocistoplastia. Sin embargo, no hay estudios suficientes en los que se evalúen los resultados a largo plazo de esta técnica quirúrgica. En algunos pacientes con incontinencia refractaria severa, podría estar indicada una **derivación urinaria** con asa ileal o reservorio continente.

Incontinencia urinaria de esfuerzo

En general, el resultado del tratamiento quirúrgico de la incontinencia de esfuerzo es mucho mejor que la terapéutica no quirúrgica.

Tratamiento no quirúrgico

El tratamiento médico se restringió a los agonistas α-adrenérgicos (Wein, 1995) y a los estrógenos. La biorretroalimentación, la estimulación eléctrica y la modificación de la conducta producen mejoría en el 30 al 75% de los pacientes, pero los datos a largo plazo que confirman estas afirmaciones son muy escasos.

Estrógenos

Los estrógenos se utilizaron para el tratamiento de la incontinencia urinaria desde 1941 (Salmon y col., 1941), aunque persiste la discusión respecto de su eficacia, sitio de acción, vía de administración y dosis. En animales y seres humanos, existe una **concentración elevada de receptores de estrógeno en la uretra** (Iosif y col., 1981; Batra y Iosif, 1983; Fantl y col., 1988). Los estrógenos afectan la vejiga al acentuar la densidad y la sensibilidad de los receptores α-adrenérgicos (Caine y Raz, 1975; Levin y col., 1981; Larsson y col., 1984), al aumentar la sensibilidad nerviosa y el metabolismo del transmisor, y al ejercer efectos tróficos en la mucosa y submucosa uretral, y piso pelviano/colágeno periuretral (Bump y Friedman, 1986; Bump y col., 1988b; Fantl y col., 1988; Versi y col., 1988). Después de la menopausia, los parámetros de presión uretral suelen disminuir un poco (Rud, 1980; Versi y col., 1988); y aunque en general se considera que esto se relaciona en cierta forma con menores niveles de estrógeno, el lugar donde se producen los cambios reales –el músculo liso, la circulación sanguínea, los tejidos de sostén o los mecanismos de sello mucoso– todavía es materia de especulación importante. Karram y Bhatia (1989) administraron estrógenos, por vía oral o vaginal, a mujeres con insuficiencia ovárica prematura y observaron un **incremento significativo en el índice de transmisión de presión a las secciones proximal y media de la uretra en mujeres que utilizaron solo estrógenos por vía vaginal**. Otros investigadores comprobaron efectos terapéuticos favorables en pacientes con frecuencia/urgencia e incontinencia urinarias (Walter y col., 1978; Hilton y Stanton, 1983; Samisoe y col.,1985).

En vista de la respuesta favorable observada en estos estudios clínicos, sería razonable probar la terapia de sustitución con estrógenos en pacientes perimenopáusicas y posmenopáusicas con incontinencia de esfuerzo mínima a moderada, así como en las que presentan síntomas de urgencia; sin embargo, debe evaluarse la necesidad de terapia simultánea con progesterona. El tratamiento con estrógenos sin progesterona en una mujer con útero intacto es un factor de riesgo de neoplasia endometrial bien establecido. Además, el empleo prolongado de la terapia de sustitución estrogénica podría asociarse con un riesgo más elevado de cáncer de mama. En general, las mujeres con antecedentes de cáncer de mama, en particular aquellas cuyos tumores son receptor de estrógeno positivos, no son candidatas para la manipulación hormonal.

Ejercicios del piso pelviano, biorretroalimentación, estimulación eléctrica y modificación de la conducta

Los ejercicios del suelo pelviano, la biorretroalimentación, la estimulación eléctrica y la modificación de la conducta son terapias de rehabilitación empíricas que pueden utilizarse solas o combinadas. Se describieron para el tratamiento de diversas afecciones entre las que se incluyen la incontinencia urinaria por anomalías esfinterianas e hiperactividad del detrusor. La atención óptima del paciente requiere que estas terapias se individualicen para las necesidades de cada paciente, aunque no todos los pacientes son buenos candidatos para estas intervenciones. Muchos no están dispuestos o son incapaces de cumplir con regímenes terapéuticos establecidos, y prefieren la cirugía o la farmacoterapia en su lugar. Sin embargo, **en pacientes motivados dispuestos a seguir los rigores de un tratamiento a largo plazo, puede esperarse un grado razonable de mejoría. Aunque faltan datos sobre la terapia a largo plazo, es probable que el tratamiento eficaz requiera un compromiso de por vida.** Como con el tratamiento de cualquier otra patología crónica que ocasiona una alteración inevitable en el estilo de vida y en la autopercepción, el estímulo, el seguimiento cercano y la flexibilidad son tan importantes para un tratamiento exitoso como en cualquier método terapéutico individual. Sin embargo, en la práctica para la mayoría de los pacientes estos tratamientos son como las dietas para la reducción del peso: funcionan mientras se realiza la dieta, aunque la mayoría de las personas no la cumple y, finalmente, el tratamiento fracasa.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de la incontinencia esfinteriana implica: 1) inyecciones periuretrales, 2) suspensiones transvaginales, 3) suspensiones retropúbicas, 4) cabestrillos y 5) prótesis esfinterianas. Las diversas modalidades quirúrgicas se tratan en detalle en otra parte.

La elección del procedimiento depende de una cantidad de factores, pero la advertencia más importante es que el cirujano debe tener suficiente experiencia con la cirugía que elija para asegurar que se realice de manera competente. Sin importar los beneficios buscados de una operación en particular, si el cirujano no posee la destreza y la experiencia adecuadas, los resultados serán dudosos y pueden presentarse complicaciones serias.

Los siguientes factores deben considerarse al momento de decidir el tipo de cirugía:

1. **Las contribuciones relativas de la hipermovilidad uretral y de la DEI (es decir, ángulo del hisopo y presión de punto de pérdida, respectivamente). Como se trató antes, la colposuspensión de Burch y el cabestrillo pubovaginal fascial autólogo son eficaces cuando domina la hipermovilidad uretral, pero para la DEI, el cabestrillo pubovaginal es el procedimiento de elección.**
2. **Los hallazgos urodinámicos (es decir, hiperactividad del detrusor, presión del punto de pérdida, alteración de la contractilidad del detrusor, obstrucción uretral). En pacientes con alteración de la contractilidad del detrusor, es prudente que el cirujano preste particular atención para garantizar que la operación no ocasione obstrucción uretral. Asimismo, en los que presentan presión del punto de pérdida muy baja, debe prestarse atención para asegurar que haya tensión suficiente en el cabestrillo o los puntos de Burch. Por supuesto, estas consideraciones requieren que el cirujano sea lo suficientemente experimentado para lograr estos objetivos. En pacientes con obstrucción uretral, deben considerarse la uretrólisis u otras técnicas para aliviar la obstrucción.**
3. **La necesidad de cirugía simultánea, como reparación de prolapso genital, histerectomía y reparación de fístula. Cuando se precisa cirugía simultánea, es importante que ninguno de los 2 procedimientos se vean comprometidos. Esto significa que en muchos pacientes debería considerarse una vía de acceso abdominal y vaginal. No creemos que deba efectuarse una colpopexia de Burch en forma automática cuando se necesita la histerectomía abdominal, ni que sea obligatoria una reparación transvaginal cuando se realiza reparación de rectocele. Más bien, la decisión de cada procedimiento quirúrgico debe basarse en los mejores medios para lograr el resultado deseado.**
4. **Estilo de vida del paciente (es decir, sedentarismo o actividad física importante).**
5. **Edad y estado médico general del paciente.**

Inyecciones periuretrales

La terapia inyectable para la incontinencia esfinteriana en mujeres se utilizó por décadas. Aunque el American Urological Association Female Stress Urinary Incontinence Clinical Guidelines Panel (Leach y col., 1997) llegó a la conclusión de que la suspensión retropúbica y la cirugía con cabestrillos son los tratamientos más eficaces para la incontinencia de esfuerzo, en ocasiones la terapia inyectable todavía se indica o se prefiere. Las principales indicaciones de la terapia inyectable incluyen a pacientes de alto riesgo que serán sometidos a cirugía mayor, fracasos quirúrgicos previos o preferencia del paciente.

Las inyecciones periuretrales son procedimientos de consultorio simples, que pueden efectuarse con anestesia local. La inyección de agentes que incrementan el volumen implica colágeno, grasa autóloga, microimplantes de silicona, polidimetilsiloxano y teflón (Su y col., 1999). Los agentes que aumentan el volumen producen oclusión pasiva de la uretra y posiblemente acentúen el sellamiento mucoso y la coaptación. El colágeno inyectado también crea una red fibrosa que, con el tiempo, adquiere la apariencia del tejido normal del huésped. **Aunque los primeros estudios con inyecciones de colágeno sugirieron tasas de "curación/mejoría" a corto y mediano plazo del 48 al 95%, los resultados a largo plazo son mucho menos favorables** (Su y col., 1999; Gor-

ton y col., 1999). En nuestra opinión, las inyecciones periuretrales raramente son curativas (Groutz y col., 2000c). La mejoría a corto plazo significativa se observa en alrededor de un tercio de los pacientes, cierta mejoría en otro tercio y ausencia de efecto importante en el último tercio. En general se necesitan inyecciones repetidas. La hipermovilidad uretral, aunque no constituye una contraindicación, parece asociarse con menor éxito terapéutico. Por estos motivos, **recomendamos las inyecciones periuretrales en pacientes con riesgo quirúrgico elevado y en los que comprenden y prefieren aceptar la naturaleza cíclica del proceso terapéutico. También utilizamos las inyecciones periuretrales como un sustituto de la cirugía en pacientes con incontinencia mixta o diagnóstico dudoso.** Si las inyecciones periuretrales son temporariamente eficaces, es probable que un procedimiento quirúrgico definitivo también lo sea.

Cirugía

Los principios básicos del tratamiento quirúrgico son evitar el descenso anómalo de la uretra que se produce durante los incrementos de la presión abdominal y proveer un plano contra el que la uretra se comprima durante los aumentos de la presión abdominal. Se ideó una amplia variedad de técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo, aunque solo la colposuspensión de Burch y el cabestrillo pubovaginal fascial autólogo tienen estudios suficientes que documentan la eficacia a largo plazo (Aldridge, 1942; Burch, 1961, 1963; Backer y Probst, 1971; Stamey, 1973, 1980; Stanton y col., 1976; Tanagho, 1976; McGuire y Lytton, 1978; Stanton y Cardozo, 1979; Raz, 1981; Parnell y col., 1982, 1984; Zacharin, 1983; Gittes y Loughlin, 1987; McGuire y col., 1987; Siegel y Raz, 1988; Bergmann y col., 1989, Hilton y Mayne, 1989; Karram y Bathia, 1989; Raz y col., 1989; Lockhart y col., 1990; Blaivas y Jacobs, 1991; Jarvis, 1994; Leach y col., 1997; Chaikin y col., 1998).

En nuestra opinión, la colposuspensión de Burch y el cabestrillo pubovaginal fascial autólogo deberían considerarse estándares de referencia con los que deberían compararse otros, y hasta el presente esos otros no salieron favorecidos. Se desconoce si los procedimientos como el cabestrillo con pared vaginal o los cabestrillos sintéticos soportarán la prueba del tiempo; en el momento de la redacción de este capítulo, hay muchos procedimientos que se hacen pasar por "cabestrillos" y "Burch", pero ninguno pasó la prueba del tiempo respecto de seguridad o eficacia. Por este motivo, los consideramos experimentales y estimamos que se debería informar de ello a los pacientes.

Como pauta general, el cabestrillo pubovaginal fascial autólogo es apropiado y eficaz para la incontinencia esfinteriana simple y compleja, mientras que la colposuspensión de Burch es más eficaz para las que presentan incontinencia esfinteriana simple asociada con hipermovilidad uretral (Leach y col., 1997; Chaikin y col., 1998). La prótesis de esfínter en teoría es ideal y según informes ofrece resultados excelentes en manos de cirujanos experimentados, aunque, a nuestro juicio, es innecesaria en mujeres con incontinencia esfinteriana simple y tiene una tasa elevada de complicaciones en pacientes con varias cirugías previas (Goldwasser y col., 1987; Fishman y col., 1989; Aliabadi y Gonzalez, 1990; Parulkar y Barrett, 1990; Duncan y col., 1992; Costa y col., 1995).

La incontinencia es un problema persistente en al menos el 5 al 10% de los pacientes luego de la prostatectomía radical. **Las anomalías esfinterianas ocasionan el 75% de los casos, pero anomalías del detrusor coexistentes (inestabilidad del detrusor, escasa distensibilidad o ambos) se detectan en alrededor de la mitad de los pacientes con anomalías esfinterianas** (Groutz y col., 2000d). **Deberían intentarse terapias conservadoras como los agonistas α-adrenérgicos, la biorretroalimentación, la estimulación eléctrica y la modificación de la conducta, pero para la incontinencia que persiste más de un año después de la cirugía, el tratamiento quirúrgico en general es la única solución razonable a largo plazo.** La cirugía más exitosa comprende la implantación de una prótesis en el esfínter, con una tasa de buenos resultados del 80 al 90% (Mottet y col., 1998). La incontinencia posprostactetomía se trata en el capítulo 28, Incontinencia posprostatectomía.

Incontinencia mixta

La incontinencia de esfuerzo asociada con polaquiuria, urgencia e incontinencia de urgencia se denomina *incontinencia mixta*. Del 30 al 50% de las mujeres con incontinencia de esfuerzo también manifiestan polaquiuria, urgencia urinaria, incontinencia de urgencia o todas (McGuire y col., 1976; Blaivas y Olsson, 1988; Couillard y Webster, 1995). Además de la evaluación de rutina, estos pacientes deberían someterse a una evaluación cuidadosa que implique estudios citológicos urinarios y cistouretroscopia, para descartar patologías como carcinoma in situ de vejiga, cálculos vesicales y cistitis intersticial. **Cuando los síntomas de esfuerzo predominan y la incontinencia se demuestra de manera objetiva, la reparación quirúrgica en general mitigará todos los síntomas (50 al 70%)** (Blaivas y Jacobs, 1988; McGuire y col., 1987, 1993a; Awad y col., 1988; Chaikin y col, 1998). **Sin embargo, cuando predominan otros síntomas o cuando el grado de incontinencia de esfuerzo parece mínimo en comparación con la intensidad de los síntomas de urgencia, la reparación de la incontinencia de esfuerzo puede no ser de utilidad, incluso puede intensificar los síntomas del paciente** (Meyhoff y col., 1983). En caso de duda lo más razonable es proceder con el tratamiento médico no invasivo de los síntomas de polaquiuria y urgencia antes de considerar la terapia quirúrgica de la incontinencia de esfuerzo.

BIBLIOGRAFÍA

Abrams PH, Blaivas JG, Stanton, SL, Andersen, JT: Standardisation of lower urinary tract function. Neurourol Urodyn 1988;7:403-426.

Abrams PH, Klevmark B: Frequency volume charts: An indispensable part of lower urinary tract assessment. Scand J Urol Nephrol Suppl 1996;179:47-53.

Aldridge AH: Transplantation of fascia for relief of urinary stress incontinence. Am J Obstet Gynecol 1942;44:398.
Aliabadi H, Gonzalez R: Success of the artificial urinary sphincter after failed surgery for incontinence. J Urol 1990;143:987-990.
Allen RE, Hosker GL, Smith ARB, Warrell DW: Pelvic floor damage and childbirth: A neurophysiological study. Br J Obstet Gynaecol 1990;97:770-779.
Andersson KE: The overactive bladder: Pharmacologic basis of drug treatment. Urology 1997;50(Suppl):74-84.
Appell RA: Clinical efficacy and safety of tolterodine in the treatment of overactive bladder: A pooled analysis. Urology 1997;50(Suppl): 90-96.
Appell RA: Electrical stimulation for the treatment of urinary incontinence. Urology 1998a;51(Suppl):24-26.
Appell RA: Surgery for the treatment of overactive bladder. Urology 1998b;51(Suppl):27-29.
Arnold EP, Webster JR, Loose H, et al: Urodynamics of female incontinence: Factors influencing the results of surgery. Am J Obstet Gynecol 1973;117:805-813.
Artibani W: Diagnosis and significance of idiopathic overactive bladder. Urology 1997;50(Suppl):25-32.
Austin P, Spyropoulos E, Lotenfoe R, et al: Urethral obstruction after anti-incontinence surgery in women: Evaluation, methodology, and surgical results. Urology 1996;47:890-894.
Awad SA, Flood HD, Acker KL: The significance of prior anti-incontinence surgery in women who present with urinary incontinence. J Urol 1988;140:514-517.
Awad SA, McGinnis RH: Factors that influence the incidence of detrusor instability in women. J Urol 1983;130:114-115.
Backer MH Jr, Probst RE: The Pereyra procedure: A favorable report of 80 operations. Obstet Gynecol 1971;38:225-231.
Batra SC, Iosif CS: Female urethra: A target for estrogen action. J Urol 1983;129:418-420.
Berger Y, Blaivas JG, DeLarocha ER, Salinas JM: Urodynamic findings in Parkinson's disease. J Urol 1987;138:836-838.
Bergman A, Ballard CA, Koonings PP: Comparison of three different surgical procedures for genuine stress incontinence: Prospective randomized study. Am J Obstet Gynecol 1989;160:1102-1106.
Bergman A, Bhatia NN: Urodynamic appraisal of the Marshall-Marchetti test in women with stress urinary incontinence. Urology 1987; 29:458-462.
Bergman A, Kooning PP, Ballard CA: Predicting postoperative urinary incontinence development in women undergoing operation for genitourinary prolapse. Am J Obstet Gynecol 1988;158:1171-1175.
Blaivas JG: The bulbocavernosus reflex in urology: A prospective study of 299 patients. J Urol 1981;126:197-199.
Blaivas JG: The neurophysiology of micturition: A clinical study of 550 patients. J Urol 1982;127:958-963.
Blaivas JG: Sphincter electromyography. Neurourol Urodyn 1983;2: 269-288.
Blaivas JG: Non-traumatic neurogenic voiding dysfunction in the adults: II. Multiple sclerosis and diabetes mellitus with bibliography. AUA Update Series 1985a;4:1esson 11.
Blaivas JG: Non-traumatic neurogenic voiding dysfunction in the adult: II. Physiology and approach to therapy. AUA Update Series 1985b;4: lesson 11.
Blaivas JG: Pathophysiology of lower urinary tract dysfunction. Urol Clin North Am 1985c;12:215-225.
Blaivas JG: Pathophysiology and differential diagnosis of benign prostatic hypertrophy. Urology 1988a;32:5-11.
Blaivas JG: Techniques of evaluation. In Yalla SV, McGuire EJ, Elbadawi A, Blaivas JG (eds): Neurourology and Urodynamics, Principles and Practice. New York, Macmillan, 1988b.
Blaivas JG, Appell RA, Fantl JA, et al: Definition and classification of urinary incontinence: Recommendations of the Urodynamics Society. Neurourol Urodyn 1997a;16:149-151.
Blaivas JG, Appell RA, Fantl JA, et al: Standards of efficacy for evaluation of treatment outcomes in urinary incontinence: Recommendations of the Urodynamics Society. Neurourol Urodyn 1997b;16:145-147.
Blaivas JG, Awad SA. Bissada N, et al: Urodynamic procedure: Recommendations of the Urodynamics Society: I. Procedures that should be available for routine urologic practice. Neurourol Urodyn 1982;1:51-55.
Blaivas JG, Barbalias GA: Characteristics of neural injury after abdominal perineal resection of the rectum. J Urol 1983;129:84-87.
Blaivas JG, Barbalias GA: Detrusor external sphincter dyssynergia in men with multiple sclerosis: An ominous urologic condition. J Urol 1984;131:94-94.
Blaivas JG, Bhimani G, Labib KB: Vesicourethral dysfunction in multiple sclerosis. J Urol 1979a;122:342-347.
Blaivas JG, Fisher DM: Combined radiographic and urodynamic monitoring: Advances in techniques. J Urol 1981;125:693-694.
Blaivas JG, Groutz A, Verhaaren M: Does the method of cystometry affect the incidence of involuntary detrusor contractions? A prospective randomized urodynamic study. Neurourol Urodyn 2001;20:141-145.
Blaivas JG, Jacobs BZ: Pubovaginal fascial sling for the treatment of complicated stress urinary incontinence. J Urol 1991;145:1214-1218.
Blaivas JG, Labib KB, Bauer SB, Retik AB: A new approach to electromyography of the external urethral sphincter. J Urol 1977;117: 773-777.
Blaivas JG, Olsson CA: Stress incontinence: Classification and surgical approach. J Urol 1988;139:727-731.
Blaivas JG, Scott M, Labib KB: Urodynamic evaluation as a test of sacral cord function. Urology 1979b;13:682-687.
Blaivas JG, Sinha HP, Zayed AAH, Labib KB: Detrusor-external sphincter dyssynergia. J Urol 1981;125:545-548.
Bofill JA, Rust OA, Schorr SJ, et al: A randomized prospective trial of the obstetric forceps versus the M-cup vacuum extractor. Am J Obstet Gynecol 1996;175:1325-1330.
Bosch J, Groen J: Sacral (S3) segmental nerve stimulation as a treatment for urge incontinence in patients with detrusor instability: Results of chronic electrical stimulation using an implantable neural prosthesis. J Urol 1995;154:504-507.
Brading AF, Turner WH: The unstable bladder: Towards a common mechanism. Br J Urol 1994;73:3-8.
Bradley WE, Conway CJ: Bladder representation in the pontine-mesencephalic reticular formation. Exp Neurol 1966;16:237-249.
Brubaker L, Sand PK: Cystometry, urethrocystometry and videocystourethrography. Clin Obstet Gynecol 1990;33:315-324.
Bump RC: Epidemiology of urinary incontinence. Urology 1997; 50(Suppl):15-16.
Bump RC, Fantl JA, Hurt WG: Dynamic urethral pressure profilometry pressure transmission ratio determinations after continence surgery: Understanding the mechanisms of success, failure and complications. Obstet Gynecol 1988a;72:870-874.
Bump RC, Fantl JA, Hurt WG: The mechanism of urinary continence in women with severe uterovaginal prolapse: Results of barrier studies. Obstet Gynecol 1988c;72:291-295.
Bump RC, Friedman CI: Intraluminal urethral pressure measurements in the female baboon: Effects of hormonal manipulation. J Urol 1986;136:508-511.
Bump RC, Friedman CI, Copeland WE Jr: Non-neuromuscular determinants of intraluminal urethral pressure in the female baboon: Relative importance of vascular factors. J Urol 1988b;139:162-164.
Burch JC: Urethrovaginal fixation to Cooper's ligament for correction of stress urinary incontinence, cystocele and prolapse. Am J Obstet Gynecol 1961;81:281-290.
Burch JC: Urethrovaginal fixation to Cooper's ligament in the treatment of cystocele and stress incontinence. Prog Gynecol 1963;4:591-600.
Burgio KL, Goode PS: Behavioral interventions for incontinence in ambulatory geriatric patients. Am J Med Sci 1997;314:257-261.
Burgio KL, Locher JL, Goode PS, et al: Behavioral versus drug treatment for urge urinary incontinence in older women: A randomized controlled trial. JAMA 1998;280:1995-2000.
Burnett A, Mostwin J: In situ anatomical study of the male urethral sphincteric complex: Relevance to continence preservation following major pelvic surgery. J Urol 1998;160:1301-1306.
Caine M, Raz S: Some clinical implications of adrenergic receptors in the urinary tract. Arch Surg 1975;110:247-250.
Cartwright PC, Snow BW: Bladder autoaugmentation: Early clinical experience. J Urol 1989;142:505-508.
Cartwright PC, Snow BW: Bladder autoaugmentation. Adv Urol 1995; 8:273.
Chaikin DC, Groutz A, Blaivas JG: Predicting the need for anti-incontinence surgery in continent women undergoing repair of severe urogenital prolapse. J Urol 2000;163:531-534.
Chaikin DC, Rosenthal J, Blaivas JG: Pubovaginal fascial sling for all types of stress urinary incontinence: Long-term analysis. J Urol 1998: 160:1312-1316.

Chancellor MB, Blaivas JG, Kaplan SA, Axelrod S: Bladder outlet obstruction versus impaired detrusor contractility: Role of uroflow. J Urol 1991;145:810-812.

Chang PL, Fan HA: Urodynamic studies before and after abdominoperineal resection of the rectum for carcinoma. J Urol 1983;130:948-951.

Chapple CR, Hampson SJ, Turner-Warwick RT, Worth PH: Subtrigonal phenol injection: How safe and effective is it? Br J Urol 1991;68:483-486.

Christensen SJ, Colstrup H, Hertz JB, et al: Inter and intra-departmental variations of the perineal pad weighing test. Neurourol Urodyn 1986;5:23-28.

Comiter CV, Vasavada SP, Raz S: Anatomy and physiology of stress urinary incontinence and pelvic floor prolapse. In Atlas of Urologic Clinics of North America, vol 8. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 1-22.

Constantinou CE: Resting and stress urethral pressures as a clinical guide to the mechanism of continence in the female patient. Urol Clin North Am 1985;12:247-258.

Constantinou CE, Govan DE: Spatial distribution and timing of transmitted and reflexly generated urethral pressures in healthy women. J Urol 1982;127:964-969.

Coolsaet B: Bladder compliance and detrusor activity during the collection phase. Neurourol Urodyn 1985;4:263-273.

Costa P, Mottet N, Sandid M, Navratil H: The artificial urinary sphincter AMS 800: Our experience in women with or without uterine prolapse. Acta Urol Belg 1995;63:45-46.

Couillard DR, Webster GD: Detrusor instability. Urol Clin North Am 1995;22:593-612.

Cumming JA, Chisholm GD: Changes in detrusor innervation with relief of outflow tract obstruction. Br J Urol 1992;69:7-11.

Cundiff GW, Bent AE: The contribution of urethrocystoscopy to evaluation of lower urinary tract dysfunction in women. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 1996;7:307-311.

de Groat WC: A neurologic basis for the overactive bladder. Urology 1997;50(Suppl):36-52.

de Groat WC, Steers WD: Autonomic regulation of the urinary bladder and sex organs. In Loewy AD, Spyer KM (eds): Central Regulation and Autonomic Functions. London, Oxford University Press, 1990, pp 310-333.

DeLancey JOL: Anatomy and embryology of the lower urinary tract. Obstet Gynecol Clin North Am 1989;16:717-731.

DeLancey JOL: Childbirth, continence, and the pelvic floor. N Engl J Med 1993;329:1956-1957.

DeLancey JOL: Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: The hammock hypothesis. Am J Obstet Gynecol 1994;70:1713-1720.

DeLancey JOL: Stress urinary incontinence: Where are we now, where should we go? Am J Obstet Gynecol 1996;175:311-319.

Dimpfl T, Hesse U, Schussler B: Incidence and cause of postpartum urinary incontinence. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1992;43:23-33.

Duncan HJ, Nurse DE, Mundy AR: Role of the artificial urinary sphincter in the treatment of stress incontinence in women. Br J Urol 1992;69:141-143.

Elabbady AA, Hassouna MM, Elhilali MM: Neural stimulation for chronic voiding dysfunctions. J Urol 1994;152:2076-2080.

Elbadawi A: Pathology and pathophysiology of detrusor in incontinence. Urol Clin North Am 1995;22:499-512.

Fall M: Conservative management of chronic interstitial cystitis: Transcutaneous electrical nerve stimulation and transurethral resection. J Urol 1985;133:774-778.

Fantl JA: Behavioral intervention for community-dwelling individual with urinary incontinence. Urology 1998;51(Suppl):30-34.

Fantl JA, Newman DK, Colling J, et al: Urinary incontinence in adults: Acute and chronic management. Clinical Practice Guideline No. 2, 1996 Update (AHCPR Publication No. 96-0682). Rockville, Md, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, March 1996.

Fantl JA, Wyman F, Anderson RL, et al: Post-menopausal urinary incontinence: Comparison between non-estrogen-supplemented and estrogen-supplemented women. Obstet Gynecol 1988;71:823-828.

Fantl JA, Wyman JF, McClish DK, Bump RC: Urinary incontinence in community dwelling women: Clinical, urodynamic, and severity characteristics. Am J Obstet Gynecol 1990a;162:946-951.

Fantl JA, Wyman JF, Wilson M, et al: Diuretics and urinary incontinence in community-dwelling women. Neurourol Urodyn 1990b;9:25-34.

Fianu S, Kjaeldgaard A, Larson B: Preoperative screening for latent stress incontinence in women with cystocele. Neurourol Urodyn 1985;4:3-7.

Fishman IJ, Shabsigh R, Scott FB: Experience with the artificial urinary sphincter model AS800 in 148 patients. J Urol 1989;141:307-310.

Foldspang A, Mommsen S, Lam GW, Elvin L: Parity as a correlat of adult female urinary incontinence prevalence. J Epidemiol Community Health 1992;46:595-600.

Foster HE, McGuire EJ: Management of urethral obstruction with transvaginal urethrolysis. J Urol 1993;150:1448-1451.

Fowler CJ: Pelvic floor neurophysiology. Clin Neurophysiol 1991;2:1-24.

German K, Bedwani I, Davies J, et al: Physiological and morphometric studies into pathophysiology of detrusor hyperreflexia in neuropathic patients. J Urol 1995;153:1678-1683.

Gerstenberg TC, Andersen JT, Klarskov P, et al: High flow infravesical obstruction in men: Symptomatology, urodynamics and the results of surgery. J Urol 1982;127:943-945.

Gerstenberg TC, Nielsen ML, Clausen S, et al: Bladder function after abdominoperineal resection of the rectum for anorectal cancer: Urodynamic investigation before and after operation in a consecutive series. Ann Surg 1980;191:81-86.

Ghoniem GM, Bloom DA, McGuire EJ, Stewart KL: Bladder compliance in meningomyelocele children. J Urol 1989;141:1404-1406.

Ghoniem GM, Walters F, Lewis V: The value of the vaginal pack test in large cystoceles. J Urol 1993;152:931-934.

Gittes RF, Loughlin KR: No-incision pubovaginal suspension for stress incontinence. J Urol 1987;138:568-570.

Goldwasser B, Furlow WL, Barrett DM: The model AS 800 artificial urinary sphincter: Mayo Clinic experience. J Urol 1987;137:668-671.

Gormley EA, Griffiths DJ, McCracken PN, et al: Effect of transurethral resection of the prostate on detrusor instability and urge incontinence in elderly males. Neurourol Urodyn 1993;12:445-453.

Gorton E, Stanton S, Monga A, et al: Periurethral collagen injection: A long-term follow-up study. BIU Int 1999;84:966-971.

Green TH: The problem of urinary stress incontinence in the female: An appraisal of its current status. Obstet Gynecol Surv 1968;23:603-634.

Griffiths DJ: The mechanics of micturition. In Yalla SV, Elbadawi A, McGuire E, Blaivas IG (eds): The Principles and Practice of Neurourology and Urodynamics. New York, Macmillan, 1988.

Grischke EM, Anton H, Stolz W, et al: Urodynamic assessment and lateral urethrocystography: A comparison of two diagnostic procedures for female urinary incontinence. Acta Obstet Gynecol Scand 1991; 70:225-229.

Groutz A, Blaivas JG, Chaikin DC: The pathophysiology of post radical prostatectomy incontinence: A clinical and videourodynamic study. J Urol 2000d;163:1767-1770.

Groutz A, Blaivas JG, Chaikin DC, et al: Non-invasive outcome measures of urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: A multicenter study of micturition diaries and pad tests. J Urol 2000; 164:698-701.

Groutz A, Blaivas JG, Kesler SS, et al: Outcome results of transurethral collagen injections for female stress incontinence: Assessment by a urinary incontinence score. J Urol 2000c;164:2006-2009.

Groutz A, Gordon D, Keidar R, et al: Stress urinary incontinence–prevalence among nulliparous compared with primiparous and grand multiparous premenopausal women. Neurol Urodyn 1999;18:419-425.

Groutz A, Gordon D, Wolman I, et al: The use of prophylactic Stamey bladder neck suspension to prevent postoperative stress urinary incontinence in clinically continent women undergoing genitourinary prolapse repair. Neurourol Urodyn 2000b;19:671-676.

Haab F, Zimmern PE, Leach GE: Female stress urinary incontinence due to intrinsic sphincteric deficiency: Recognition and management. J Urol 1996;156:3-17.

Hahn I, Fall M: Objective quantification of stress urinary incontinence: A short, reproducible, provocative pad-test. Neurourol Urodyn 1991; 10:475-481.

Hampel C, Wienhold D, Benken N, et al: Definition of overactive bladder and epidemiology of urinary incontinence. Urology 1997;50 (Suppl):4-14.

Hebjorn S, Andersen JT, Walter S, Dam AM: Detrusor hyperreflexia: A survey on its etiology and trealment. Scand J Urol Nephrol 1976; 10: 103-109.

Heslington K: Ambulatory bladder monitoring: Is it an advanced? Br J Urol 1997;80:49-53.

Hilton P, Mayne CJ: The Stamey endoscopic bladder neck suspension: A clinical and urodynamic evaluation including an actuarial follow-up over four years. Neurourol Urodyn 1989;8:336-337.

Hilton P, Stanton SL: The use of intravaginal estrogen cream in genuine stress incontinence. Br J Obstet Gynecol 1983;90:940-944.

Hodgkinson CP: Relationships of the female urethra and bladder in urinary stress incontinence. Am J Obstet Gynecol 1953;65:560.

Hodgkinson CP: Metallic bead-chain urethrocystography in preoperative and postoperative evaluation of gynecologic urologic problems. Clin Obstet Gynecol 1978;21:725-735.

Hutch JA: A new theory of the anatomy of the internal urinary sphincter and the physiology of micturition: IV. The urinary phincter mechanism. J Urol 1967;6:705-712.

Ingelman-Sundberg A: Partial denervation of the bladder: A new operation for the treatment of urge incontinence and similar conditions in women. Acta Obstet Gynecol Scand 1959;38:487.

Ingelman-Sundberg A: Partial bladder denervation for detrusor dyssynergia. Clin Obstet Gynecol Scand 1978:21:797-805.

Iosif CS, Batra S, Ek A, Astedt B: Estrogen receptors in the human female lower urinary tract. Am J Obstet Gynecol 1981-141:817-820.

Jarvis GJ: Surgery for genuine stress incontinence. Br J Obstet Gynaecol 1994;101:371-374.

Jay GD, Kinkead T, Hopkins T. Wollin M: Obstructive uropathy from uterine prolapse: A preventable problem in the elderly. J Am Geriatr So 1992;40:1156-1160.

Jensen JK, Nielsen FR, Ostergard DR: The role of patient history in the diagnosis of urinary incontinence. Obstet Gynecol 1994;83:904-910.

Johanson RB, Rice C, Doyle M. et al: A randomized prospective study comparing the new vacuum extractor policy with forceps delivery. Br J Obstet Gynaecol 1993;100:524-530.

Jolleys JV: Reported prevalence of urinary incontinence in women in a general practice. BMJ 1988;296:1300-1302.

Jorgensen L, Lose G, Andersen JT: One hour pad weighing test for objective assessment of female urinary incontinence. Obstet Gynecol 1987;69:39-42.

Kaplan SA, Chancellor MB, Blaivas JG: Bladder and sphincter behavior in patients with spinal cord injuries. J Urol 1991;146:113-117.

Karram MM, Bhatia NN: Transvaginal needle bladder neck suspension procedures for stress urinary incontinence: A comprehensive review. Obstet Gynecol 1989;73:906-914.

Khan Z, Starer P, Yang WC, Bhola A: Analysis of voiding disorders in patients with cerebrovascular accidents. Urology 1990;32:256.

Kinn A, Larsson B: Pad test with fixed bladder volume in urinary stress incontinence. Acta Obstet Gynecol Scand 1987;66:369-371.

Klevmark B: Motility of the urinary bladder in cats during filling at physiologic rates: I. Intravesical pressure patterns studied by a new method of cystometry. Acta Physiol Scand 1974;90:565-577.

Klevmark B: Motility of the urinary bladder in cats during filling at physiological rates: II. Effects of extrinsic bladder denervation on intramural tension and on intravesical pressure patterns. Acta Physiol Scand 1977;101:176-184.

Kockelbergh RC, Tan JB, Bates CP. et al: Clam enterocystoplasty in general urological practice. Br J Urol 1991;68:38-11.

Larson G, Victor A: The frecuency/volume chart in genuine stress incontinent women, Neurourol Urodyn 1992;11:23-31.

Larsson B, Anderson KE, Batra S, et al: Effects of estradiol on norepinephrine-induced contraction, alpha adrenoreceptor number and norepinephrine content in the female rabbit urethra. J Pharmacol Exp Ther 1984;229:557-563.

Leach GE, Dmochowski RR, Appell RA, et al: Female stress urinary incontinence clinical guidelines panel summary report on surgical management of female stress urinary incontinence. J Urol 1997;158: 875-880.

Levin RM, Jacobowitz D, Wein AJ: Autonomic innervation of rabbit urinary bladder following estrogen administration. Urology 1981;17: 449-453.

Lockhart JL, Ellis GF, Helal M, Pow-Ang JM: Combined cystourethropexy for the treatment of type 3 and complicated female urinary incontinence. J Urol 1990;143:722-725.

Lose G, Gammelgaard J, Jorgensen TJ: The one-hour pad-weighing test: Reproducibility and the correlation between the test result, the start volume in the bladder, and the diuresis. Neurourol Urodyn 1986; 5:17-21.

Lose G, Jorgensen L, Thunedborg P: 24-Hour home pad weighing test versus 10 hour ward test in the assessment of mild stress incontinence. Acta Obstet Gynecol Scand 1989;68:211 -215.

Lose G, Rosenkilde P, Gammelgaard J, Schroeder T: Pad weighing test performed with standardized bladder volume. Urology 1988;32:78-80.

Lose G, Tanko A, Colstrup H, Andersen JT: Urethral sphincter electromyography with vaginal surface electrodes: A comparison with sphincter electromyography recorded via periurethral, coaxial, anal sphincter needle and perineal surface electrodes. J Urol 1985;133:815-818.

Luangkhot R, Peng B, Blaivas JG. Ileocecocystoplasty for the management of refractory neurogenic bladder: Surgical technique and urodynamic findings. J Urol 1991;146:1340-1344.

Lucas MG, Thomas DG: Endoscopic bladder transection for detrusor instability. Br J Urol 1987;59:526-528.

Ludviksson K: The value of clinical examination of the female incontinent patient. Acta Obstet Gynecol Scand 1997;76(Suppl):19-23.

Mattox TF, Bhatia NN: Urodynamic effects of reducing devices in women with genital prolapse. Int Urogynecol J 1994;5:283-286.

McGuire EJ: Urodynamic findings in patients after failure of stress incontinence operations. In Zinner NR, Sterling AM (eds): Female Incontinence. New York, Alan R Liss, 1980, pp 351-360.

McGuire EJ: Bladder compliance [editorial]. J Urol 1994;151:965-966.

McGuire EJ, Bennett CJ, Konnak JA, et al: Experience with pubovaginal slings for urinary incontinence at University of Michigan. J Urol 1987;138:525-526.

McGuire EJ, Brady S: Detrusor-sphincter dyssynergia. J Urol 1979; 121:774-777.

McGuire EJ, Fitzpatrick CC, Wan J, et al: Clinical assessment of urethral sphincter function. J Urol 1993a;150:1452-1454.

McGuire EJ, Herlihy E: The influence of urethral position on urinary continence. Invest Urol 1977;15:205-207.

McGuire EJ, Letson W, Wang S: Transvaginal urethrolysis after obstructive urethral suspension procedures. J Urol 1989;142:1937-1039.

McGuire EJ, Lytton B: Pubovaginal sling procedure for stress urinary incontinence. J Urol 1978;119:82-84.

McGuire EJ, Lytton B, Kohorn El, Pepe V: The value of urodynamic testing in stress urinary incontinence. J Urol 1980;124:256-258.

McGuire EJ, Lytton B, Pepe V, Kohorn El: Stress urinary incontinence. Obstet Gynecol 1976;47:255-264.

McGuire EJ, Ritchey ML, Wan JH: Surgical therapy of uncontrollable detrusor contractility. In Kursh ED, McGuire EJ (eds): Female Urology. Philadelphia, JB Lippincott, 1993b, p 119.

McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM: Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. J Urol 1981;126: 205-209.

McGuire EJ, Yalla SV, Elbadawi A: Abnormalities of vesicourethral function following radical pelvic extirpative surgery. In Yalla SV, McGuire EJ, Elbadawi A, Blaivas JG (eds): Neurourology and Urodynamics: Principles and Practice. New York, Macmillan, 1988, pp 331-337.

McInerney PD, Vanner TF, Harris SA, Stephenson TP: Ambulatory urodynamics. Br J Urol 1991;67:272-274.

Meyhoff HH, Walter S, Gerstenberg TC, et al: Incontinence surgery in female motor urge incontinence. Acta Obstet Gynecol Scand 1983; 62:365-368.

Milsom I, Ekelund P, Molander U, et al: The influence of age, parity, oral contraception, hysterectomy and menopause on the prevalence of urinary incontinence in women. J Urol 1993;149:1459-1462.

Moisey CI, Stephenson TP, Brendler CB: The urodynamic and subjective results of treatment of detrusor instability with oxybutynin chloride. Br J Urol 1980;52:472-475.

Moore KH, Hay DM, Imrie AE, et al: Oxybutynin hydrochloride in the treatment of women with idiopathic detrusor instability. Br J Urol 1990;66:479-485.

Morrison JFB: Reflex control of the lower urinary tract. In Torrens M, Morrison JFB (eds): The Physiology of the Lower Urinary Tract. London, Springer-Verlag, 1987a, pp 193-236.

Morrison JFB: Bladder control: Role of higher levels of the central nervous system. In Torrens M, Morrison JFB (eds): The Physiology of the Lower Urinary Tract. London, Springer-Verlag, 1987b, pp 237-274.

Mostwin JL, Yang A, Sanders R, Genadry R: Radiography, sonography, and magnetic resonance imaging for stress incontinence. Urol Clin North Am 1995;22:539-549.
Mottet N, Boyer C, Chartier-Kastler E, et al: Artificial urinary sphincter AMS 800 for urinary incontinence after radical prostatectomy: The French experience. Urol Int 1998;60(Suppl):25-29.
Mouritsen L, Berild G, Hertz J: Comparison of different methods for quantification of urinary leakage in incontinent women. Neurourol Urodyn 1989;8:579-587.
Mundy AR: An anatomic explanation for bladder dysfunction following rectal and uterine surgery. Br J Urol 1982;54:504-504.
Myers RP: Male urethral sphincteric anatomy and radical prostatectomy. Urol Clin North Am 1991;18:211-227.
Nitti VW, Raz S: Obstruction following anti-incontinence procedures: Diagnosis and treatment with transvaginal urethrolysis. J Urol 1994; 152:93-98.
Nordling J, Steven K, Meyhoff HH, Hald T: Subtrigonal phenol injection: Lack of effect in the treatment of detrusor instability. Neurourol Urodyn 1986;5:449-451.
O'Donnell PD: Behavioral modification for institutionalized individuals with urinary incontinence. Urology 1998;51(Suppl):40-42.
Oelrich TM: The striated urogenital sphincter muscle in the female. Anat Rec 1983;205:223-232.
Parnell JP, Marshall VF, Vaughan ED: Primary management of urinary stress incontinence by the Marshall-Marchetti-Kranz vesicourethropexy. J Urol 1982; 127:679-682.
Parnell JP, Marshall VF, Vaughan ED: Management of recurrent urinary stress incontinence by the Marshall-Marchetti-Krantz vesicourethropexy. J Urol 1984;132:912-914.
Parulkar BG, Barrett DM: Application of the AS-800 artificial sphincter for intractable urinary incontinence in females. Surg Gynecol Obstet 1990;171:131-138.
Payne CK: Biofeedback for community-dwelling individuals with urinary incontinence. Urology 1998a;51(Suppl):35-39.
Payne CK: Epidemiology, pathophysiology, and evaluation of urinary incontinence and overactive bladder. Urology 1998b;51(Suppl 2A):3-10.
Petrou SP, Brown JA, Blaivas JG: Suprameatal transvaginal urethrolysis. J Urol 1999;161:1268-1271.
Rabin JM, McNett J, Badlani GH: Computerized voiding diary. Neurourol Urodyn 1993;12:541-554.
Ramsay IN, Clancy S, Hilton P: Subtrigonal phenol injections in the treatment of idiopathic detrusor instability in the female–a long term urodynamic follow-up. Br J Urol 1992;69:363-365.
Raz S: Modified bladder neck suspension of the vesical neck for urinary incontinence. Urology 1981;17:82-85.
Raz S, Caine M, Ziegler M: The vascular component in the production of urethral pressure. J Urol 1972;108:93-96.
Raz S, Siegel AL, Short JL, Snyder JA: Vaginal wail sling. J Urol 1989; 141:43-46.
Resnick NM: Geriatric incontinence. Urol Clin North Am 1996;23:55-75.
Resnick NM, Yalla SV: Detrusor hyperactivity with impaired contractile function: An unrecognized but common cause of incontinence in elderly patients. JAMA 1987;257:3076-3081.
Resnick NM, Yalla SV, Laurino E: The pathophysiology of urinary incontinence among institutionalized elderly persons. N Engl J Med 1989;320:1-7.
Richardson DA, Bent AE, Ostergard DR: The effect of uterovaginal prolapse on urethrovesical pressure dynamics. Am J Obstet Gynecol 1983;146:901-905.
Richardson DA, Ramahi A: Reproducibility of pressure transmission ratios in stress incontinent women. Neurourol Urodyn 1993;12:123-130.
Robertson AS, Davies JB, Webb RJ, Neal DE: Bladder augmentation and replacement: Urodynamic and clinical review of 25 patients. Br J Urol 1991;68:590-597.
Romanzi LJ, Groutz A, Heritz DM, Blaivas JG: Involuntary detrusor contractions: Correlation of urodynamic data to clinical categories. Neurourol Urodyn 2001;20:249-257.
Romanzi LR, Heritz DM, Blaivas JG: Preliminary assessment of the incontinent woman. Urol Clin North Am 1995;22:513-520.
Romanzi LJ, Polaneczky M, Glazer HI: Simple test of pelvic muscle contraction during pelvic examination: Correlation to surface electromyography. Neurourol Urodyn 1999;18:603-612.
Rosenzweig BA, Bhatia NM, Nelson AL: Dynamic urethral pressure profile transmission ratio: What do the numbers mean? Obstet Gynecol 1991;77:586-590.
Rosenzweig BA, Pushkin S, Blumenfeld D, Bhatia NN: Prevalence of abnormal urodynamic test results in continent women with severe genitourinary prolapse. Obstet Gynecol 1992;79:539-542.
Ruch TC, Tang PC: The higher control of the bladder. In Boyarsky S (ed): The Neurogenic Bladder. Baltimore, Williams & Wilkins, 1967.
Rud T: Urethral pressure profile in continent women from childhood to old age. Acta Obstet Gynecol Scand 1980;59:331-335.
Rudy DC, Awad SA, Downie JW: External sphincter dyssynergia: An abnormal continence reflex. J Urol 1988;140:105-110.
Ryhammer AM, Bek KM, Laurberg SL: Multiple vaginal deliveries increase the risk of permanent incontinence of flatus and urine in normal premenopausal women. Dis Colon Rectum 1995;38:1206-1209.
Salmon UJ, Walter RL, Geist S: The use of estrogen in the treatment of dysuria and incontinence in post-menopausal women. Am J Obstet Gynecol 1941;42:845.
Samsioe G, Jansson I, Mellstrom D, Svanborg A: Occurrence, nature and treatment of urinary incontinence in a 70-year-old female population. Maturitas 1985;7:335-342.
Schafer W: Urethral resistance? Urodynamic concepts of physiological and pathological bladder outlet function during voiding. Neurourol Urodyn 1985;4:161-201.
Schafer W, Waterbar F, Langen PH, Deutz FJ: A simplified graphical procedure for detailed analysis of detrusor and outlet function during voiding. Neurourol Urodyn 1989;8:405-407.
Schmidt RA: Applications of neurostimulation. Neurourol Urodyn 1988;7:585-592.
Shaker H, Hassouna MM: Sacral root neuromodulation in the treatment of various voiding and storage problems. Int Urogynecol J 1999;10: 336-343.
Shaker HS, Hassouna M: Sacral nerve root neuromodulation in idiopathic nonobstructive chronic urinary retention. J Urol 1998b;159:1476-1478.
Shaker HS, Hassouna M: Sacral nerve root neuromodulation: Effective treatment for refractory urge incontinence. J Urol 1998a;159:1516-1519.
Siegel AL, Raz S: Surgical treatment of anatomical stress incontinence. Neurourol Urodyn 1988;7:569-583.
Siltberg H, Victor A, Larsson G: Pad weighing test: The best way to quantify urine loss in patients with incontinence. Acta Obstet Gynecol Scand 1997;76(Suppl):28-32.
Siroky MB, Krane RJ: Neurological aspects of detrusor-sphincter dyssynergia, with reference to the guarding reflex. J Urol 1982;127: 953-957.
Smith ARB, Hosker GL, Warrell DW: The role of partial denervation of the pelvic floor in the aetiology of genitourinary prolapse and stress incontinence of urine: A neurophysiological study. Br J Obstet Gynecol 1989;96:24-28.
Snooks SJ, Barnes PRH, Swash M: Abnormalities of the innervation of the voluntary anal and urethral sphincters in incontinence: An electrophysiologic study. J Neurol Neurosurg Psych 1984b;47:1269-1273.
Snooks SJ, Swash M, Setchell M, Henry MM: Injury to innervation of pelvic floor sphincter musculature in childbirth. Lancet 1984a;1:546-550.
Sorensen S, Waechter PB, Constantinou CE, et al: Urethral pressure and pressure variations in healthy fertile and postmenopausal women with unstable detrusor. Neurourol Urodyn 1991;10:483-492.
Stamey TA: Endoscopic suspension of the vesical neck for urinary incontinence. Surg Gynecol Obstet 1973;136:547-554.
Stamey TA: Clinical and roentgenographic evaluation of endoscopic suspension of the vesical neck for urinary incontinence in females: Report on 203 consecutive patients. Ann Surg 1980;192:465.
Stanton SL, Cardozo LD: A comparison of vaginal and suprapubic surgery in the correction of incontinence due to urethral sphincter incompetence. Br J Urol 1979;51:497-499.
Stanton SL, Williams LE, Ritchie D: The colposuspension operation for urinary incontinence. Br J Obstet Gynaecol 1976;83:890-895.
Stohrer M, Kramer A, Goepel M, et al: Bladder auto-augmentation: An alternative for enterocystoplasty: Preliminary results. Neurourol Urodyn 1995;14:11-23.
Stoller ML, Millard RJ: The accuracy of a catheterized residual volume. J Urol 1989;141:15-16.

Su TH, Hsu CY, Chen JC: Injection therapy for stress incontinence in women. Int Urogynecol J 1999;10:200-206.

Sultan AH, Kamm MA, Bartram CI, Hudson CN: Anal-sphincter disruption during vaginal delivery. N Engl J Med 1993a;329:1905-1911.

Sultan AH, Kamm MA, Hudson CN, et al: Anal sphincter trauma during instrumental delivery: A comparison between forceps and vacuum extraction. Int J Gynaecol Obstet 1993b;43:263-270.

Sultan AH, Kamm MA, Hudson CN, Bartram CI: Third degree obstetric anal sphincter tears: risk factors and outcome of primary repair. BMJ 1994;308:887-891.

Sutherst J, Brown M, Shawer M: Assessing the seventy of urinary incontinence in women by weighing perineal pads. Lancet 1981;I:1128-1130.

Swithinbank LV, James M, Shepherd A, Abrams P: Role of ambulatory urodynamic monitoring in clinical urological practice. Neurourol Urodyn 1999;18:215-222.

Tanagho EA: Colpocystourethropexy: The way we do it. J Urol 1976; 116:751-753.

Tanagho EA: Anatomy of the lower urinary tract and mechanical interpretation of storage and voiding. Curr Opin Urol 1992;2:245-247.

Tanagho EA, Miller ER: Initiation of voiding. Br J Urol 1970;42:175-183.

Tanagho EA, Schmidt RA: Electrical stimulation in the management of neurogenic bladder. J Urol 1988;140:1331-1339.

Thomas TM, Plymat KR, Blannin J, Meade TW: Prevalence of urinary incontinence. BMJ 1980;281:1243-1245.

Thon WF, Baskin LS, Jonas U, et al: Neuromodulation of voiding dysfunction and pelvic pain. World J Urol 1991;9:138.

Tulloch AGS: The vascular contribution to intraurethral pressure. Br J Urol 1974;46:659-664.

Van Waalwijk van Doorn E, Anders K, et al: Standardisation of ambulatory urodynamic monitoring: Report of the standardisation subcommittee of the International Continence Society for ambulatory urodynamic studies. Neurourol Urodyn 2000;19:113-125.

Vapnek JM, Schmidt RA: Restoration of voiding in chronic urinary retention using neuroprosthesis. World J Urol 1991;9:142.

Vereecken RL, Van Nuland T: Detrusor pressure in ambulatory versus standard urodynamics. Neurourol Urodyn 1998:17:129-133.

Versi E: Discriminant analysis of urethral pressure profilometry data for the diagnosis of genuine stress incontinence. Br J Obstet Gynaecol 1990;97:251-259.

Versi E, Cardozo L, Cooper D: Urethral pressures: Analysis of transmission pressure ratios. Br J Urol 1991;68:266-270.

Versi E, Cardozo L, Brincate M, et al: Correlation of urethral physiology and skin collagen in postmenopausal women. Br J Obstet Gynaecol 1988;95:147-152.

Versi E, Cardozo L, Studd JW, et al: Internal urinary sphincter in maintenance of female continence. BMJ 1986;292:166-167.

Versi E, Orrego G, Hardy E, et al: Evaluation of the home pad test in the investigation of female urinary incontinence. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103:162-167.

Victor A, Larsson G, Asbrink A: A simple patient administered test for objective quantification of the symptom of urinary incontinence. Scand J Urol Nephrol 1987;21:277-279.

Viktrup L, Lose G, Rolff M, Barfoed K: The symptom of stress incontinence caused by pregnancy or delivery in primiparas. Obstet Gynecol 1992;79:945-949.

Walter S, Wolf H, Barleto H, et al: Urinary incontinence in post-menopausal women treated with estrogens. Urol Int 1978;33:135.

Walters MD, Diaz K: Q-Tip test: A study of continent and incontinent women. Obstet Gynecol 1987;70:208-211.

Walters MD, Jackson GM: Urethral mobility and its relationship to stress incontinence in women. J Reprod Med 1990;35:777-784.

Webb RJ, Ramsden PD, Neal DE: Ambulatory monitoring and electronic measurement of urinary leakage in the diagnosis of detrusor instability and incontinence. Br J Urol 1991;68:148-152.

Webster GD, Older RA: Video urodynamics. Urology 1980,16:106-114.

Wein AJ: Pharmacology of incontinence. Urol Clin North Am 1995;22: 557-578.

Wein AJ: Classification of neurogenic voiding dysfunction. J Urol 1981;125:605-609.

Wein AJ: Pharmacologic options for overactive bladder. Urology 1998; 51(Suppl):43-47.

Weinberger MW: Cystourethroscopy for the practicing gynecologist. Clin Obstet Gynecol 1998;41:764-776.

Wesson MB: Anatomical, embryological and physiological studies of the trigon and neck of the bladder. J Urol 1920;4:279-317.

Westby M, Asmussen M, Ulmsten U: Location of maximum intraurethral pressure related to urogenital diaphragm in the female subject as studied by simultaneous urethrocystometry and voiding urethrocystography. Am J Obstet Gynecol 1982;144:408-412.

Wheeler JS, Culkin DJ, O'Hara RJ, Canning JR: Bladder dysfunction and neurosyphilis. J Urol 1986;136:903-905.

Wilson PD, Herbison RM, Herbison GP: Obstetric practice and the prevalence of urinary incontinence three months after delivery. Br J Obstet Gynaecol 1996;103:154-161.

Woodburne RT: Anatomy of the bladder outlet. J Urol 1968;100:474-487.

Woodside IR, McGuire EJ: Detrusor hypotonicity as a late complication of a Wertheim hysterectomy. J Urol 1982;127:1143-1145.

Wyman JF, Choi SC, Harkins SW, et al: The urinary diary in evaluation of incontinent women: A test-retest analysis. Obstet Gynecol 1988; 71:812-817.

Wyndaele JJ: Is impaired perception of bladder filling during cystometry a sign of neuropathy? Br J Urol 1993;71:270-273.

Yalla SV, Sharma GVRK, Barsamian EM: Micturitional urethral pressure profile during voiding and the implications. J Urol 1980;124: 649-656.

Yang A, Mostwin JL, Genadry R, Sanders R: Patterns of prolapse demonstrated with dynamic fast scan MRI: Reassessment of conventional concepts of pelvic floor weakness. Neurourol Urodyn 1993;12: 310-311.

Yang A, Mostwin JL, Rosenshein N, Zerhouni EA: Pelvic floor descent in women: Dynamic evaluation with fast MR imaging and cinematic display. Radiology 1991;179:25-33.

Zacharin RF: Abdominoperineal urethral suspension in the management of recurrent stress incontinence of urine–a 15-year experience. Obstet Gynecol 1983;62:644-654.

Zinner NR, Sterling AM, Ritter RC: Role of inner urethral softness and urinary continence. Urology 1980;16:115-117.

Zorn B, Steers WD: Risk factors for urinary incontinence in women. Contemp Urol 2000;12:44-63.

Zoubek J, McGuire EJ, Noll F, DeLancey JOL: Late occurrence of urinary tract damage in patients successfully treated with radiation for cervical carcinoma. J Urol 1989;141:1347-1349.

28
INCONTINENCIA POSPROSTATECTOMÍA

Victor W. Nitti

Incidencia e impacto en la calidad de vida

Anatomía y fisiología de la continencia en el hombre

Patogenia de la incontinencia posprostatectomía
Disfunción vesical
Disfunción esfinteriana
Incontinencia por rebosamiento
Contribución relativa de la disfunción vesical y la esfinteriana a la incontinencia posprostatectomía

Factores de riesgo
Influencia de la técnica quirúrgica en la función del esfínter

Evaluación de la incontinencia posprostatectomía
Anamenesis
Examen físico
Evaluación auxiliar simple
Evaluación urodinámica
Cistoscopia y evaluación radiológica

Tratamiento
Disfunción vesical
Disfunción esfinteriana

Conclusiones

INCIDENCIA E IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA

La incontinencia posterior a la prostatectomía por enfermedad benigna o maligna es un resultado bien conocido y con frecuencia temido. Aunque grados discretos de incontinencia "incidental" pueden pasar inadvertidos, los más importantes pueden tener un impacto importante en la calidad de vida del paciente. La incontinencia después de la cirugía por patología benigna (resección transuretral de la próstata [RTUP] y prostatectomía a cielo abierto) es poco frecuente, y las tasas registradas fueron relativamente consistentes. **Por el contrario, la incidencia de incontinencia después de prostatectomía radical ha sido fuente de controversia en los últimos años debido a que las tasas registradas variaron significativamente. Dicha incidencia probablemente disminuyó en la década de 1990, debido a los avances en la técnica quirúrgica y a la detección más temprana de la enfermedad en sus primeros estadios en pacientes más jóvenes. Sin embargo, la prevalencia de la incontinencia posprostatectomía aumentó, debido al incremento en el número de procedimientos quirúrgicos efectuados cada año** (Lu-Yao y col., 1993). Por otra parte, la prevalencia de incontinencia posterior a RTUP y prostatectomía a cielo abierto probablemente ha descendido dado que disminuyó el número de estas operaciones desde 1986, debido a la aparición de tratamientos alternativos para los síntomas del tracto urinario inferior y para la obstrucción del tracto de salida vesical secundaria a hiperplasia prostática benigna (HPB). Con la disponibilidad de tratamientos nuevos para los síntomas del tracto urinario inferior y otras consecuencias de la HPB, y con pacientes más jóvenes y saludables sometidos a cirugía radical de próstata, el impacto de la incontinencia en la *calidad de vida* adquirió mayor importancia (Litwin y col., 1995). Por lo tanto, la incontinencia posprostatectomía es un problema importante en la práctica urológica, que exige los mejores esfuerzos de los profesionales para su prevención, diagnóstico y tratamiento.

En 1991, Foote y col. clasificaron los datos de las series publicadas entre 1977 y 1990, y comunicaron un rango de tasas de incontinencia del 2,5 al 87% después de la prostatectomía radical. Estos informes en general eran estudios unicéntricos que utilizaban entrevistas en las visitas de seguimiento para determinar las tasas de incontinencia. Se utilizaron muchas definiciones de incontinencia, lo que dificultó la comparación de los datos. Desde

Cuadro 28-1. *Tasas de incidencia de incontinencia después de la prostatectomía retropúbica radical basadas en la evaluación del médico en estudios de una institución*

Referencia	*N*	*Seguimiento (meses)*	*Media de edad (años) (rango)*	*Pérdida subjetiva*	*Empleo de apósito*
Catalona y col. (1999)	1.328	50	63 (38-79) 40-49: 53 50-59: 358 60-69: 632 70+: 282	NA	8%
Eastham y col. (1996)	581	24	63 med	De esfuerzo: 5% Severa: 4%	NA
Geary y col. (1995)	458	> 18	64,1 ± 0,3	NA	1-2 apósitos/día 8,1% 3-5 apósitos/día 6,6% Incontinencia total-5,2%
Zincke y col. (1994)	3.170	12	65,3 (31-81)	NA	3 o más apósitos/día Antes de 1988:7,9% Después de 1988:5%
Leandri y col. (1992)	398	12	68 (46-84)	IUE-5% Total-0	5%
Steiner y col. (1991)	593	12	? (34-76)	IUE-8% Total-cero	<1 apósito/día:2,2% 1 apósito/día:3,5% 2 apósitos/día:1,5% > 2 apósitos/día:0,5%

NA, no aplicable; IUE, incontinencia urinaria de esfuerzo.

entonces, se desarrollaron cuestionarios convalidados para ayudar a estandarizar las definiciones de incontinencia y permitir una comparación más fácil entre instituciones, así como facilitar la evaluación del impacto de la incontinencia en la calidad de vida. Esto elimina el sesgo médico y es probable que mejore la precisión (McHorney y col., 1994; McCammon y col., 1999; Wei y Montie, 2000), aunque debe advertirse que los datos basados en un cuestionario pueden reflejar una pérdida de orina subjetiva pero que no se correlaciona con "molestia" o pérdida de orina objetiva, especialmente en grados leves de incontinencia (Jonler y col., 1996; Donnellan y col., 1997). En los cuadros 28-1 y 28-2 se destacan las tasas registradas de incontinencia posprostatectomía en series

Cuadro 28-2. *Tasas de incidencia después de la prostatectomía retropúbica radical basadas en información recolectada de cuestionarios*

Referencia	*N*	*Seguimiento (meses)*	*Edad (años) (rango)*	*Pérdida subjetiva*	*Empleo de apósito*
Stanford y col. (2000)	1.291	18	< 65-56% >65-44%	Ocasional – 40% >Ocasional – 8,4%	1-2 apósitos/día-18,3% ≥ 3 apósitos/día-3,3%
Kao y col. (2000)	1.069	NA	63,6 (30-77)	65,6%	33%
Wei y Montie (2000)	217	12	62,3 (40-80)	Alguna pérdida: 47% > 1 episodio diario: 65%	13% (>1 apósito/día)
Fontaine y col. (2000)	116	51,6	65,2 (48-76)	14,4%	19,8% 1 apósito/día-74% 2 apósitos/día-13% ≥ 3 apósitos/día-13%
Walsh y col. (2000)	59	18	57 (36-67)	NA	7%
McCammon y col. (1999)	203	40,3 (12-144)	63,7 (43-73)	61,8%	23,7%
Bates y col. (1998)	87	22 (7-87)	65 (49-73)	69%	24% 1 apósito/día-60% 2 apósitos/día-15% ≥ 3 apósitos/día-25%
Talcott y col. (1997)	94	12	61,5	13%	39%
Donnellan y col. (1997)	51	12	?	Leve-14% Moderada-4% Severa-2%	Prueba del apósito Leve-6% Moderada-6% Severa-4%
Jonler y col. (1996)	86	22,5 (12-48)	64 (49-75)	Algo-59% > Algunas gotas-30%	47%
Goluboff y col. (1995)	480	36,4 (12-106)	62,6	Ocasional, sin apósitos: 56,6% Incontinencia diaria: 8,2%	Empleo regular-8,2%
Fowler y col. (1993)	757	> 24	65-69-51% 70-74-39% > 74-10%	Algo – 47%; > Algunas gotas cada día-23%	31%

NA, no aplicable.

contemporáneas extensas que utilizaron datos recolectados por el médico y comunicados por el paciente, respectivamente. En la mayoría de las series extensas se incluye prostatectomía retropúbica radical en comparación con prostatectomía perineal radical.

En 1989, la American Urological Association (AUA) publicó dos series importantes sobre RTUP y sus complicaciones. El estudio cooperativo de la AUA implicó 3.885 pacientes de 13 centros de instrucción y consultorios privados (Mebust y col., 1989), mientras que el segundo estudio fue una encuesta a todos los urólogos de los Estados Unidos, a la que 2.716 respondieron (Holtgrewe y col., 1989). Las tasas de incontinencia luego de RTUP que requirió apósitos o un dispositivo de recolección ascendieron al 0,4% en el primer estudio y al 3,3% en el segundo. En el estudio cooperativo de la AUA también se informó incontinencia de esfuerzo leve en el 1,2% (Mebust, 1992).

Es obvio que la pérdida de orina puede tener un impacto importante en la calidad de vida. La incontinencia después de la prostatectomía radical se asocia con una disminución de la satisfacción sexual, una limitación de las actividades cotidianas y con un deseo de someterse nuevamente a una cirugía (Fowler y col., 1993; Herr, 1994; McCammon y col., 1999; Kao y col., 2000). Los mayores grados de pérdida urinaria se correlacionan con más "molestia" y cambios significativos en la calidad de vida (Jonler y col., 1996; Donnellan y col., 1997). La gran encuesta del programa sanitario Medicare realizada por Fowler y col. (1993) mostró que solo la incontinencia, no así la impotencia, tiene este efecto negativo. En ese estudio de 1.072 pacientes, más de la mitad de los que presentaban pérdida urinaria lo consideraron un problema "intermedio" o "grande". Herr (1994) informó que el 26% de los hombres con incontinencia moderada a severa estaban en extremo perturbados y limitaban sus actividades diarias. A pesar de todo esto, muchos autores se sintieron animados por las altas tasas de satisfacción global con la cirugía y con el deseo de someterse a una nueva cirugía en caso de enfrentar la misma situación (Fowler y col., 1993; Herr, 1994; Jonler y col., 1994). En el estudio de Medicare, incluso entre los hombres que requirieron el uso regular de apósitos o clamps, el 68% estuvo satisfecho con los resultados de la cirugía y el 86% quizás la eligiría de nuevo (Fowler y col., 1993). De forma similar, en las series de Herr (1994), el 68% de los hombres incontinentes eligió otra vez la cirugía y solo el 6% manifestó que definitivamente no la eligiría.

Es probable que nuevos estudios se basen en mediciones precisas de la calidad de vida asociadas con la salud. En época reciente, Litwin y col. (1998) presentaron el índice de cáncer de próstata de la UCLA, que es un instrumento específico de enfermedad diseñado para estudiar la preocupación sobre la salud en referencia a la calidad de vida de los hombres tratados en los estadios iniciales del cáncer de próstata. Contiene seis preguntas sobre función urinaria y "molestia". Se espera que este instrumento, u otros similares, cumplan un papel importante en la evaluación de los resultados terapéuticos en el futuro.

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA CONTINENCIA EN EL HOMBRE

Para entender la incontinencia posprostatectomía es importante repasar primero la anatomía y la fisiología normal de la continencia en el hombre, antes y después de la prostatectomía. La continencia normal en el hombre requiere un detrusor estable y distensible, y un tracto de salida vesical competente. Cada una de estas estructuras anatómicamente diferentes a su vez requiere una inervación normal, musculatura lisa y estriada normal y estructuras de sostén y componentes del tejido blando intactos. En condiciones normales, la vejiga debe retener cantidades crecientes de orina a baja presión, sin contracciones involuntarias. Un esfínter que funcione bien debería ser capaz de resistir incrementos de la presión abdominal y permanecer cerrado, y luego relajarse de manera apropiada durante la micción voluntaria.

En términos simples, el mecanismo normal del esfínter urinario en el hombre puede dividirse en dos unidades separadas desde el punto de vista funcional, el esfínter uretral proximal y el distal (Hadley y col., 1986) (fig. 28-1). El primero comprende el cuello vesical, la próstata y la uretra prostática a nivel del verumontanum. Está inervado por fibras autonómas parasimpáticas del nervio pelviano. Esta porción del mecanismo de continencia se elimina durante la prostatectomía, y solo se deja el esfínter distal para evitar la pérdida urinaria.

El esfínter uretral distal se extiende desde el verumontanum hasta el bulbo proximal y está compuesto por una cantidad de estructuras que ayudan a mantener la continencia. Entre éstas se incluyen: 1) pliegues de la mucosa uretral que ayudan a crear un sello, 2) el rabdoesfínter,

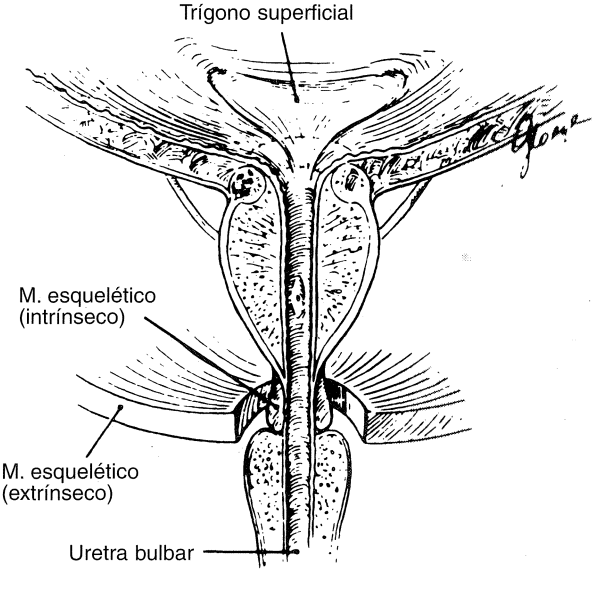


Fig. 28-1. Anatomía funcional del mecanismo de continencia masculino. El esfínter uretral proximal se extiende desde el cuello vesical a través de la uretra prostática por arriba del verumontanum. El esfínter uretral distal se extiende desde la uretra prostática por debajo del verumontanum a través de la uretra membranosa. Incluye al rabdoesfínter (músculo esquelético intrínseco y liso) y el músculo esquelético parauretral extrínseco.

compuesto por músculo liso y estriado, 3) la musculatura esquelética parauretral extrínseca (que incluye contribuciones del complejo del elevador del ano) y 4) las aponeurosis de apoyo (Myers, 1991; Burnett y Mostwin, 1998; Steiner, 2000).

El rabdoesfínter es una estructura muscular concéntrica compuesta por músculo liso longitudinal y fibras de músculo esquelético de contracción lenta (tipo I) que pueden mantener el tono en reposo y preservar la continencia (Gosling y col., 1981; Turner-Warwick, 1983). Las fibras de músculo esquelético del rabdoesfínter se entremezclan con fibras de músculo liso de la uretra proximal, lo que indica una interacción dinámica de coordinación (Burnett y Mostwin, 1998). El rabdoesfínter está envuelto por un armazón aponeurótico y sostenido por debajo por una placa musculofascial que se funde con el rafe de la línea media, que también es un punto de origen para el músculo rectouretral (Burnett y Mostwin, 1998). En el nivel superior, las cubiertas fasciales del rabdoesfínter se fusionan con los ligamentos puboprostáticos (Steiner, 2000). Es probable que este soporte dorsal y ventral contribuya con la competencia del esfínter uretral distal intrínseco. Por el contrario, las fibras estriadas del músculo parauretral extrínseco (complejo del elevador del ano) son de la variedad de contracción rápida (tipo II) (Gosling y col., 1981). Durante los aumentos repentinos de la presión abdominal, estas fibras se pueden contraer con rapidez y energía para proveer continencia. Se demostró que la continencia se mantiene luego de inducir parálisis del esfínter estriado (Krahn y Morales, 1965), lo que indica que esta estructura no es la única responsable en ese sentido.

La inervación del esfínter uretral distal se estudió en gran medida; sin embargo, los detalles exactos se mantienen como punto de controversia entre los anatomistas. Por lo general se está de acuerdo en que el esfínter distal está inervado por los sistemas nerviosos autónomo (mediante el nervio pelviano) y somático (mediante el pudendo). Las fibras nerviosas se encuentran proximales en una posición dorsolateral (en las horas 5 a 7), mientras que más hacia distal se localizan sobre todo en sentido lateral y en distancias variables de la uretra (Lepor y col., 1985; Burnett y Mostwin, 1998; Hollabaugh y col., 1998). El músculo liso intrínseco de la uretra proximal recibe inervación parasimpática de las ramas del nervio pelviano del plexo hipogástrico inferior (Gosling y Dixon, 1975; Hollabaugh y col., 1998). El rabdoesfínter también puede recibir inervación somática. Hollabaugh y col. (1998) describieron los denominados nervios de continencia putativos como ramas del nervio pelviano que viajan por debajo de la fascia endopelviana que recoge ramas intrapelvianas del nervio pudendo, emitidas antes de ingresar en el canal pudendo. También se propuso que la inervación somática del nervio pudendo luego de su salida del canal pudendo es en mayor medida sensitiva en origen, lo que facilita la contracción refleja del complejo esfinteriano para mantener la continencia (Narayan y col., 1995).

En resumen, la función del esfínter posprostatectomía depende de la integridad de la unidad del esfínter distal, sus estructuras de soporte y la inervación nerviosa. Luego de la remoción del esfínter uretral proximal durante la prostatectomía, la resistencia del tracto de salida se mantiene por el mecanismo del esfínter uretral distal, compuesto por estructuctura de sostén de tejido blando, músculo liso y músculo estriado. Los músculos liso y esquelético de contracción lenta del rabdoesfínter es probable que posean la mayor responsabilidad en la continencia esfinteriana; sin embargo, es factible que asistan las contracciones del músculo esquelético de los músculos periuretral y parauretral. La lesión de la inervación (parasimpática y somática) de los músculos liso y estriado podrían contribuir de manera indirecta con la incontinencia posprostatectomía.

PATOGENIA DE LA INCONTINENCIA POSPROSTATECTOMÍA

Todas las formas de incontinencia urinaria, incluida la ulterior a la prostatectomía, son consecuencia de una disfunción vesical, una disfunción esfinteriana o una combinación de ambas. El tracto urinario inferior con función normal permite el almacenamiento de cantidades adecuadas de orina a bajas presiones con un tracto de salida cerrado que puede resistir los aumentos fisiológicos de la presión abdominal. Esto debería proporcionar continencia y protección en el tracto urinario superior. Cuando hay una alteración de la función vesical, la vejiga puede no almacenar orina a bajas presiones o puede contraerse de manera involuntaria, lo que genera incontinencia. Cuando hay disfunción esfinteriana, el mecanismo esfinteriano no puede resistir aumentos de la presión abdominal con posibilidad de que se produzca incontinencia.

Disfunción vesical

En general, hay dos formas de hiperactividad vesical que pueden conducir a incontinencia; contracciones involuntarias (inestabilidad del detrusor o hiperreflexia en caso de patología neurológica) y alteración de la distensibilidad. En cualquier caso se producen aumentos en la presión del detrusor, que superan la resistencia del tracto de salida vesical y del mecanismo esfinteriano para producir incontinencia. La disfunción vesical posterior a la prostatectomía podría haber estado en el preoperatorio, por ejemplo, debido a obstrucción del flujo de salida preexistente, ser consecuencia de la operación o deberse a cambios en la función vesical asociados con el envejecimiento.

Muchos pacientes sometidos a cirugía de la próstata experimentan disfunción vesical preexistente, que puede ser sintomática o no. Es probable que todos los pacientes sometidos a RTUP para el tratamiento de la HPB presenten obstrucción del tracto de salida vesical, y es factible que algunos sometidos a prostatectomía radical también presenten obstrucción. La inestabilidad del detrusor demostrada por urodinámica aparece entre el 53 y el 80% de los hombres con obstrucción prostática secundaria a HPB (Abrams y col., 1979; Abrams, 1980). Los estudios urodinámicos prequirúrgicos en hombres sometidos a prostatectomía radical mostraron una incidencia de ines-

tabilidad del detrusor del 17 al 32% (Aboseif y col., 1994; Hammerer y Hulland, 1997; Kleinhans y col., 1999).

Mas allá de la obstrucción del flujo de salida, la disfunción vesical puede ser un fenómeno asociado con el envejecimiento. La incidencia de inestabilidad vesical aumenta con la edad, con independencia de la obstrucción (Ameda y col., 1993; Rosier y col, 1995).

La cirugía por sí sola puede ser responsable de la disfunción vesical. Aunque es obvio por qué una RTUP demasiado entusiasta dentro del trígono puede ocasionar hiperactividad del detrusor, es menos evidente la forma en la que la prostatectomía radical afecta la función del detrusor. No obstante, la disminución de la distensibilidad como resultado de la cirugía se comunicó en dos estudios prospectivos separados. Hellstrom y col. (1989) señalaron una disminución significativa de la distensibilidad vesical de una mediana prequirúrgica de 37 mL/cm H_2O a una posquirúrgica de 23 mL/cm H_2O en 19 pacientes sometidos a prostatectomía radical. De manera similar, Foote y col. (1991) realizaron estudios urodinámicos en 26 pacientes antes y después de la prostatectomía radical. A los 3 meses del posoperatorio, 20 pacientes presentaron disminución de la distensibilidad vesical de novo con inestabilidad del detrusor o sin ella. En ambas series los estudios urodinámicos prospectivos mostraron que la tasa de disfunción vesical no aumenta con el tiempo, con normalización en algunos pacientes. La disminución de la distensibilidad vesical de novo podría deberse a la lesión de la prostatectomía radical, la obstrucción del tracto de salida preexistente o ambos. La descentralización o la desnervación parcial de la vejiga producida por la cirugía podría ser responsable de la disminución de la distensibilidad (Hellstrom y col., 1989).

Disfunción esfinteriana

El mecanismo esfinteriano proximal se elimina con la prostatectomía transuretral como con la a cielo abierto y con la radical, y esto demuestra que la continencia depende de un esfínter uretral distal intacto. El mal funcionamiento del esfínter uretral distal puede deberse a una lesión directa del esfínter o de las estructuras de sostén, una lesión de su inervación nerviosa o una lesión preexistente (p. ej., en caso de radiación prequirúrgica o traumatismo). La disfunción esfinteriana se debe a la incapacidad del esfínter para resistir incrementos de la presión abdominal y puede manifestarse por síntomas de incontinencia de esfuerzo a incontinencia gravitacional o total según su grado.

Durante la RTUP, la resección distal al verumontanum podría lesionar el esfínter distal y producir incontinencia. La lesión suele producirse en forma directa en el rabdoesfínter o en su inervación. Clásicamente se produce durante la resección anterior entre las posiciones hora 11 y 2 debido a que el reparo del verumontanum no es visible. Durante la prostatectomía radical se reseca la porción proximal del esfínter uretral distal, incluidos el verumontanum y el vértice prostático.

¿De qué manera la prostatectomía afecta la función esfinteriana? Se llevan a cabo diversos estudios urodinámicos prospectivos antes y después de la prostatectomía radical para determinar los efectos de la operación en el mecanismo de continencia. Las conclusiones sobre el efecto de la cirugía en los parámetros urodinámicos y la continencia variaron. Rudy y col. (1984) señalaron una disminución estadísticamente significativa en la media de la longitud uretral funcional, pero sin diferencia en la presión de cierre uretral máxima (PCUM). Llegaron a la conclusión de que la continencia luego de la prostatectomía radical requiere de una longitud uretral funcional de como mínimo 2,8 cm y un cuello vesical cerrado y no obstruido en la cistografía. En otros estudios se informaron hallazgos contrarios, y se concluyó que la PCUM y no la longitud uretral fue importante en el mantenimiento de la continencia (Hellstrom y col., 1989; Kleinhans y col., 1999). Kleinhans y col. (1999) comprobaron que la PCUM y la longitud de la uretra funcional fueron inferiores de forma estadísticamente significativa al menos a los 3 meses después de la cirugía, aunque solo la PCUM disminuyó en pacientes incontinentes en comparación con los continentes. Presti y col. (1990) informaron diferencias estadísticamente significativas en la longitud de la uretra funcional y en la PCUM (así como en la PCUM con contracción voluntaria del esfínter externo) entre pacientes continentes e incontinentes (siendo todos los valores más altos en los continentes).

Aunque parece haber controversia en la literatura médica sobre si la longitud uretral funcional o la PCUM es la más importante en el mantenimiento de la continencia o si ambas lo son, parecería que las dos se comprometerán por la cirugía. Los efectos pueden "normalizarse" con el tiempo, en especial con restablecimiento de la continencia. En ninguno de estos estudios se pudieron identificar parámetros urodinámicos preoperatorios que pudieran predecir qué pacientes tienen riesgo de experimentar incontinencia posquirúrgica. Aboseif y col. (1994) realizaron urodinamia prequirúrgica en 92 pacientes antes de la prostatectomía radical y observaron que el 44% de los que presentaban "esfínter débil" (definido por PCUM < 50 cm H_2O, PCUM con contracción voluntaria < 100 cm H_2O o ambos) y el 71% de los que tenían un esfínter débil e inestabilidad del detrusor fueron continentes. La incidencia de incontinencia en los pacientes con urodinamia normal fue solo del 3%.

Incontinencia por rebosamiento

Los pacientes pueden desarrollar incontinencia por rebosamiento luego de la prostatectomía. En los casos de RTUP o prostatectomía a cielo abierto, esto puede ser consecuencia de la obstrucción por un adenoma residual, por contractura del cuello vesical o estenosis uretral. También puede deberse a alteración en la contractilidad del detrusor, pero en la mayoría de los casos esto debería identificarse en el preoperatorio. La incotinencia por rebosamiento luego de la prostatectomía radical se produce como resultado de una estenosis anastomótica. En los casos típicos, los pacientes con estenosis anastomóticas que desarrollan retención urinaria importante e incontinencia por rebosamiento experimentan una lentificación del chorro al inicio de una micción, seguida por retención

(Tomaschi y col., 1998), aunque en algunos casos, en especial al principio del período posoperatorio, la retención puede ser aguda. Schatzl y col. (1999) informaron sobre 16 estenosis anastomóticas y no observaron pacientes con incontinencia coexistente. En nuestra experiencia los pacientes con estenosis anastomóticas obstructivas pueden experimentar incontinencia por rebosamiento, así como incontinencia de urgencia secundaria a la inestabilidad del detrusor y también pueden presentar disfunción del esfínter coexistente (Ficazzola y Nitti, 1998). Chao y Mayo (1995) comprobaron estenosis anastomóticas en el 26% de los hombres con incontinencia posprostatectomía y las consideraron factor importante en la etiología de la disfunción esfinteriana.

Contribución relativa de la disfunción vesical y la esfinteriana a la incontinencia posprostatectomía

Al debate sobre las disfunciones vesical y esfinteriana posterior a la prostatectomía y su contribución relativa a la incontinencia debe preceder la advertencia de que la disfunción vesical demostrada por urodinamia, a diferencia de la disfunción esfinteriana, puede existir en ausencia de incontinencia o síntomas. Por otra parte, la disfunción esfinteriana demostrada por urodinamia implica incontinencia.

Prostatectomía radical

En las últimas dos décadas muchos investigadores realizaron estudios de urodinamia sobre la incidencia relativa de la disfunción vesical y esfinteriana en pacientes con incontinencia posterior a la prostatectomía radical. Leach y Yun (1992a) destacaron la importancia de la disfunción vesical en su patogenia. Esta serie fue posteriormente actualizada por Leach y col. (1996) para incluir 162 pacientes evaluados al menos un año después de la cirugía, y es una de las series más extensas de hombres con incontinencia posprostatectomía radical. Se registró una incidencia de disfunción vesical de presión elevada del 56%, que incluyó inestabilidad del detrusor, alteración de la distensibilidad y una combinación de ambos. En el 82% de los pacientes se registró disfunción esfinteriana que en el 40% fue aislada. Goluboff y col. (1995) mostraron una incidencia incluso superior de inestabilidad del detrusor del 92%, el 40% sola y el 52% con insuficiencia esfinteriana.

En varios estudios más recientes se llegó a la conclusión de que la disfunción esfinteriana y no la vesical es la causa principal de incontinencia posprostatectomía radical. (Chao y Mayo, 1995; Gudziak y col., 1996; Desautel y col., 1997; Ficazzola y Nitti, 1998; Winters y col., 1998; Groutz y col., 2000). **En estas series la incidencia de disfunción esfinteriana varía entre el 88 y el 98,5%**, con disfunción vesical asociada en el 26 al 46%. Por el contrario, la disfunción vesical estuvo presente en el 34 al 45% de los pacientes, pero fue la única causa de incontinencia en solo el 1,5 al 4%. La disfunción vesical asociada con disfunción esfinteriana puede no ser siempre clínicamente significativa. Ficazzola y Nitti (1998) comprobaron que, aunque el 46% de los pacientes presentó disfunción vesical, la incontinencia en el estudio urodinámico solo se demostró en el 27%. Incluso en estos pacientes la disfunción esfinteriana fue la causa principal de incontinencia en la abrumadora mayoría. Groutz y col. (2000) encontraron una incidencia de disfunción vesical del 33%, aunque notaron que fue la causa principal de incontinencia solo en el 7,25%. En el cuadro 28-3 se resumen los hallazgos urodinámicos en 8 series. Es posible que la selección de pacientes, la técnica urodinámica y el momento de la evaluación urodinámica sean responsables de las diferencias observadas entre los diferentes estudios. Sin embargo, parece que la disfunción esfinteriana es la causa principal de la incontinencia posprostatectomía radical, aunque la disfunción vesical podría estar presente en una cantidad significativa de hombres (aunque raramente sola) y no debe descartarse al panificar el tratamiento.

Prostatectomía por enfermedad benigna

En la mayoría de los estudios que evaluó la incontinencia posterior a la RTUP y a la prostatectomía a cielo abierto se encontró una incidencia significativa de disfunción

Cuadro 28-3. *Resumen de varias series contemporáneas sobre incontinencia posterior a la prostatectomía radical con respecto a la disfunción esfinteriana y vesical**

		Disfunción esfinteriana		*Disfunción vesical*	
	N	*Total (%)*	*Sola (%)*	*Total (%)*	*Sola (%)*
Leach y col.(1996)	162	82	40	36	14
Goluboff y col. (1995)	25	60	8	90	40
Chao y mayo (1995)	74	96	57	43	4
Gudziak y col. (1996)	37	97	NA	NA	3
Desautel y col. (1997)	35	95	59	39	3
Ficazzola y Nitti (1998)	60	90	53	45	3
Winters y col. (1998)	92	98,5	59	29	1,5
Groutz y col. (2000)	83	88	33*	34	4

* En este estudio se consideraron diagnósticos urodinámicos de obstrucción y alteración de la contractilidad de manera que los pacientes con insuficiencia esfinteriana y alteración de la contractilidad u obstrucción sin disfunción vesical no están incluidos.
NA, no aplicable.

esfinteriana y vesical. La incidencia de disfunción esfinteriana varía entre el 20 y el 92%, y la de la disfunción vesical, entre el 56 y el 97% (Andersen y Nordling, 1978; Fitzpatrick y col., 1979; Yalla y col., 1982; Goluboff y col., 1995; Leach y col., 1996; Winters y col., 1998). La incidencia relativamente elevada de disfunción esfinteriana podría parecer de alguna forma sorprendente porque la inestabilidad del detrusor está presente en el 53 al 80% de los pacientes con obstrucción (Abrams y col., 1979; Abrams, 1980) y persiste en el 18 al 59% luego de la cirugía (Abrams y col., 1979). Por lo tanto, sería esperable que una cantidad mayor de pacientes presentara inestabilidad del detrusor persistente e incontinencia de urgencia. Sin embargo, en series más extensas la disfunción esfinteriana parece ser la causa principal de incontinencia. La incidencia elevada de disfunción esfinteriana podría representar un sesgo de selección (p. ej., cantidades importantes de pacientes derivados a centros terciarios para el tratamiento de la incontinencia de esfuerzo). Nitti y col. (1997) evaluaron pacientes con disfunción miccional posterior a la RTUP y encontraron que, de los que también presentaron incontinencia, el 75% manifestó disfunción vesical mientras que solo el 20% evidenció disfunción esfinteriana (la causa de incontinencia no pudo identificarse en el 5%). El 27% de los pacientes incontinentes con disfunción vesical también presentó obstrucción. En el cuadro 28-4 se resumen varias series.

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo de incontinencia posterior a la prostatectomía radical son edad del paciente en el momento de la cirugía, estadio de la enfermedad, técnica quirúrgica, experiencia del cirujano, estado de la continencia en el preoperatorio y RTUP previa. Sin embargo, en varios estudios se llegó a conclusiones contradictorias respecto de factores de riesgo específicos. Los factores de riesgo para incontinencia después de RTUP no se definieron con claridad, quizá porque la incidencia es tan baja que hace difícil la acumulación de series prospectivas extensas de este tipo de incontinencia.

El mayor riesgo de incontinencia posprostatectomía en ancianos se sustenta en teoría por observaciones anatómicas. Con el envejecimiento hay evidencia de atrofia del rabdoesfínter (Burnett y Mostwin, 1998) y degeneración nerviosa (Chao y Mayo, 1995). En varios estudios se demostró que la edad avanzada es un factor de riesgo de incontinencia posprostatectomía (Leandri y col., 1992; Zincke y col., 1994; Eastham y col., 1996; Catalona y col., 1999; Horie y col., 1999; Standford y col., 2000). Steiner y col. (1991) no detectaron correlación entre la edad y el estado de continencia, pero solo 21 de 593 pacientes tenían 70 años o más.

En la mayoría de las series grandes no se detectó correlación entre el estadio de la enfermedad y las tasas de incontinencia (Jonler y col., 1994; Eastham y col., 1996; Catalona y col., 1999; Wei y Montie, 2000). Sin embargo, en ciertos casos el estadio de la enfermedad podría afectar la técnica quirúrgica (p. ej., la conservación de nervios) y las tasas podrían ser mayores, pero esto parece ser un reflejo de la técnica quirúrgica y no del estadio de la enfermedad (Eastham y col., 1996). Los autores de diversos estudios en una institución sostienen que la experiencia del cirujano y la técnica quirúrgica son determinantes importantes en las tasas de incontinencia posoperatoria (Walsh y col., 1994; Goluboff y col., 1995; Eastham y col., 1996; Hollabaugh y col, 1998), y muchos encontraron que las modificaciones de sus propias técnicas condujeron a una reducción de las tasas de incontinencia (véase más adelante) (Eastham y col., 1996; Lowe , 1997; Hollabaugh y col., 1998).

La incontinencia urinaria puede estar presente antes de la cirugía y se registró en el 0 al 21% de los pacientes (Goluboff y col., 1995; Jonler y col., 1996; Donnellan y col., 1997; Bates y col., 1998). Se puede asumir que la disfunción vesical significativa productora de incontinencia preoperatoria podría persistir después de la prostatectomía. Aunque esto puede ser real, algunos investigadores no encontraron correlación entre la incontinencia prequirúrgica y la posquirúrgica (Goluboff y col., 1995); y otros incluso informaron que el estado de continencia paradójicamente mejoró en un subgrupo de pacientes con pérdida urinaria preoperatoria (McCammon

Cuadro 28-4. *Resumen de varias series sobre incontinencia posprostatectomía por tratamiento de la enfermedad benigna con respecto a la disfunción esfinteriana y vesical*

		Disfunción esfinteriana		*Disfunción vesical*	
	N	*Total (%)*	*Sola (%)*	*Total (%)*	*Sola (%)*
Andersen & Nording (1978)*	34	50	21	74	44
Fitzpatrick y col. (1979)†	68	79	28	66	16
Yalla y col. (1982)‡	21	62	52	38	29
Goluboff y col. (1995)	31	20	3	97	77
Leach y col. (1996)§	51	78	39	59	20
Nitti y col. (1997)	20	20	20	75	75
Winters y col. (1998)	27	93	44	56	7

Los pacientes se sometieron a resección prostática transuretral excepto que se indicara otra cosa.
* Todos los pacientes se sometieron a prostatectomía transvesical a cielo abierto.
† Contiene 21 pacientes sometidos a prostatectomía a cielo abierto.
‡ Contiene 5 pacientes sometidos a prostatectomía radical, no estratificado en la información.
§ Contiene 14 pacientes sometidos a prostatectomía a cielo abierto.

y col., 1999). En algunas series se mostraron tasas de incontinencia superiores entre los pacientes sometidos a resección uretral previa (Elder y col., 1984), aunque las series extensas que utilizaron análisis multivariable no lo hicieron (Steiner y col., 1991; Geary y col., 1995; Eastham y col., 1996).

Los pacientes sometidos a radiación previa para cáncer de próstata tienen un riesgo más alto de desarrollar incontinencia después de la prostatectomía radical. Las tasas de incontinencia importante luego de la prostatectomía de salvataje varían del 57 al 64% (Stein y col., 1992; Tefilli y col., 1998). **Esto impulsó a algunos a recomendar la derivación urinaria en el momento de la prostatectomía radical de salvataje** (Pisters y col., 2000). La radiación también es un factor de riesgo de incontinencia después de la RTUP. Green y col. (1990) informaron una incidencia de incontinencia posterior a la RTUP del 33% en pacientes luego de la irradiación para el cáncer de próstata. La RTUP o la incisión transuretral de la próstata posterior a la braquiterapia de próstata se asocia con tasas de incontinencia de hasta el 70%: el 40% fue severo (Hu y Wallner, 1998). Patel y col. (1997) informaron que la realización de una RTUP limitada con resección mínima en el vértice podría minimizar la incontinencia luego de la radiación.

Influencia de la técnica quirúrgica en la función del esfínter

La influencia de la técnica quirúrgica en la función esfinteriana luego de la RTUP es intuitivamente evidente. La resección agresiva alrededor del vértice y la resección más alla del verumontanum se asocian con mayor riesgo de lesión esfinteriana. Sin embargo, con la prostatectomía radical, esa "lesión" es un poco más sutil. Varios estudios determinaron el impacto de la técnica quirúrgica en la continencia después de una prostatectomía radical. En términos específicos estos estudios determinaron la importancia de la conservación de los paquetes neurovasculares, la preservación y la reconstrucción del cuello vesical, la conservación de los ligamentos puboprostáticos y la disección quirúrgica meticulosa.

O'Donnell y Finan (1989) compararon la continencia en pacientes sometidos a prostatectomía radical con conservación nerviosa y sin ella. Encontraron una tasa más alta estadísticamente significativa, de "continencia funcional" en el grupo con conservación nerviosa, 94 contra 70%. Además, la longitud uretral funcional y la presión uretral máxima en reposo fueron superiores en el grupo con conservación de la inervación. Steiner y col. (1991) también informaron tasas de continencia más altas con la conservación de uno o ambos paquetes neurovasculares. El 94% de los pacientes con conservación de ambos paquetes y el 92% de los que presentaban un paquete conservado fueron continentes contra el 81% de los pacientes con ambos paquetes extirpados. No queda claro si la preservación de los nervios autónomos en los paquetes neurovasculares contribuye con la función del esfínter uretral distal, como lo sugirieran O'Donnell y Finan (1989), o si la disección más cuidadosa alrededor del esfínter requerida para la técnica de conservación de nervios es responsable de la mejor continencia. La falta de diferencias en las tasas de continencia en hombres potentes e impotentes sometidos a cirugía con conservación de nervios en la serie de Steiner y col. (1991) podría sugerir esto último.

En época reciente, Hollabaugh y col. (1998) describieron la técnica de prostatectomía radical con preservación nerviosa que supuestamente mantiene la continencia. En ella las ramas intrapelvianas de los nervios pudendo y pelviano se conservan. En la disección cadavérica, los autores observaron que los tiempos en los que más comúnmente se lesionaron los "nervios de continencia" eran aquellos en que se efectuaba una disección brusca de los tejidos periuretrales posteriores con una pinza de ángulo recto. También durante la colocación de los puntos anastomóticos en las horas 5 y 7 y en la disección de las vesículas seminales. Mediante la aplicación de lo aprendido en las disecciones cadavéricas, describieron la prostatectomía con preservación de los nervios de la continencia. Demostraron una tasa de continencia del 98%, con un tiempo hasta la continencia total notablemente más rápido, una mediana de una semana, en comparación con las 16 semanas de la prostatectomía con conservación de nervios anatómica estándar.

El rabdoesfínter se dispone en forma concéntrica alrededor de la uretra, lo que significa que su preservación requiere de una disección ventral y dorsal cuidadosa (Kaye y col., 1997; Burnett y Mostwin, 1998). Durante la ligadura del complejo venoso dorsal, el esfínter puede lesionarse. Kaye y col. (1997) compararon pacientes sometidos a prostatectomía radical estándar, aquellos sometidos a procedimiento de reparación del esfínter (fibras divididas incorporadas en la anastomosis) y otros con procedimiento de preservación del esfínter. Las tasas de continencia para cada grupo fueron del 90, el 93 y el 99%, respectivamente. Eastham y col. (1996) también informaron mejoría de la continencia al minimizar la manipulación de la uretra y preservar el tejido periuretral distal al vértice.

Algunos defendieron la preservación de los ligamentos puboprostáticos (Lowe, 1997; Jarow, 2000). Lowe (1997) mostró una tasa de continencia del 100% con esta técnica comparada con el 84 al 89% de otras. También informó mayor rápidez hasta la continencia total, con una media de 1,6 meses, y llegó a la conclusión de que el mantenimiento de la fijación uretral membranosa al pubis posterior fue importante para la función esfinteriana normal.

El papel de la conservación del cuello vesical y la tubularización en el mantenimiento de la continencia fue polémico. Presti y col. (1990) consideraron que la tubularización del tracto de salida vesical por arriba de la anastomosis fue importante para lograr la continencia, y otros recomendaron la preservación del cuello vesical como una forma de maximizar la continencia y minimizar las estenosis uretrales (Gaker y col., 1996; Shelfo y col., 1998). En otros estudios se refutó la importancia de la preservación del cuello vesical en la mejoría de la tasa fundamental de recuperación de la continencia. En un estudio prospectivo, Lowe (1996) comparó a pacientes sometidos a resección del cuello vesical con aquellos con

preservación del cuello vesical y no encontró diferencias en las tasas de continencia al año. Sin embargo, hubo un retorno más rápido de la continencia en el grupo con preservación. Kaye y col. (1997) informaron hallazgos similares.

En resumen, parecería que la continencia posterior a la prostatectomía se mantiene por el esfínter uretral distal. Las técnicas quirúrgicas que producen el menor daño posible al rabdoesfínter, su inervación y soporte fascial parecen ejercer el mayor beneficio en la preservación de la continencia. La preservación o la tubularización del cuello vesical parece tener un papel menor en la restauración final de la continencia, aunque podría permitir su retorno más rápido.

EVALUACIÓN DE LA INCONTINENCIA POSPROSTATECTOMÍA

El momento apropiado y la extensión de la evaluación de la incontinencia posprostatectomía con frecuencia se determinan por el grado de molestia del paciente y las opciones terapéuticas. Los tratamientos simples con morbilidad baja, como el tratamiento farmacológico y los ejercicios del piso pelviano, pueden instituirse temprano con una evaluación mínima (anamnesis, examen físico y pruebas auxiliares simples). Otros tratamientos, como la inserción de un esfínter artificial o la cistoplastia de ampliación requieren una evaluación urodinámica detallada. Estos tratamientos agresivos deberían postergarse hasta que la incontinencia se estabilice y ya no mejore. En el caso de la prostatectomía radical, las tasas de incontinencia disminuyen con el tiempo (Steiner y col., 1991; Geary y col., 1995; Eastham y col., 1996; Jonler y col., 1996; Donnellan y col., 1997). La mayoría de los autores estaría de acuerdo con que se necesita un período de seguimiento posquirúrgico de al menos 12 meses antes de definir el estado de continencia final. Sin embargo, en casos con incontinencia muy severa que no mejora debería considerarse la intervención más temprana. De igual manera, la continencia total luego de la RTUP puede tardar cierto tiempo en recuperarse.

Anamnesis

La evaluación del paciente con incontinencia posprostatectomía comienza con una anamnesis detallada. Aspectos importantes son una descripción del tipo y la severidad de la incontinencia y los acontecimientos precipitantes. La severidad puede determinarse por la cantidad de episodios diarios, la necesidad de protección (p. ej., apósitos, pinza peniana, sonda externa) y el impacto de la incontinencia en las actividades de la vida diaria. Los diarios y las pruebas de apósitos pueden cuantificar la severidad (Bernier y Zimmern, 1998). Los diarios de micción y de ingestión ofrecen una visión sobre el consumo de líquido, los volúmenes de micción (capacidad funcional) y la eliminación total de orina. Además, debería determinarse la presencia de otros síntomas del tracto urinario inferior, como polaquiuria, urgencia y disminución en la fuerza del chorro.

Muchos estudios subrayaron la falta de fiabilidad de los síntomas y destacaron la importancia de la evaluación urodinámica para determinar la causa exacta de incontinencia (Foote y col., 1991; Leach y col., 1996; Hammerer y Hulland, 1997; Winters y col., 1998). Aunque esto es real, todavía hay información valiosa que debe obtenerse a partir de una anamnesis cuidadosa. **El síntoma de la incontinencia de esfuerzo predice en gran medida la presencia de disfunción esfinteriana. Chao y Mayo** (1995) **encontraron que 67 de 71 hombres con incontinencia posprostatectomía secundaria a disfunción esfinteriana manifestaron el síntoma de incontinencia de esfuerzo. De igual forma, Ficazzola y Nitti** (1998) **encontraron un valor predictivo positivo del 95% y un valor predictivo negativo del 100% para el síntoma de incontinencia de esfuerzo y disfunción esfinteriana.** La incontinencia de urgencia como pronóstico de disfunción vesical no parece ser tan valiosa y la presencia de disfunción vesical no puede determinarse de manera tan precisa sin la evaluación urodinámica formal (Chao y Mayo, 1995; Ficazzola y Nitti, 1998).

Los antecedentes médicos y quirúgicos deben centrarse en enfermedades o síntomas neurológicos, procedimientos pelvianos o urológicos previos, terapia de radiación en la pelvis y una revisión de los hábitos sexuales e intestinales. Para excluir los efectos de cualquier fármaco que podría tener algún efecto en la función del tracto utinario inferior se recomienda una evaluación crítica de las terapias farmacológicas actuales. También es importante conocer el estado del paciente antes de la cirugía de próstata con respecto a los síntomas del tracto urinario inferior y la incontinencia. Por último, la decisión de tratar la incontinencia posprostatectomía y el tipo de tratamiento en general dependerá de su impacto en la calidad de vida; por lo que el médico tratante debería evaluar este aspecto.

Examen físico

El examen físico consiste en una evaluación urológica estándar, incluidos palpación de la vejiga (para descartar distensión) y un examen rectal para evaluar la próstata o la fosa prostática. Se le pedirá al paciente que tosa y efectúe la maniobra de Valsalva, para determinar la presencia de incontinencia de esfuerzo. El examen también debe incluir una evaluación neurológica con análisis de los reflejos tendinosos profundos (rodilla y tobillo), sensación perineal, tono esfinteriano y reflejo bulbocavernoso.

Evaluación auxiliar simple

El uroflujo no invasivo y la medición de la orina residual posmicción son parte importante de la rutina inicial de la incontinencia posprostatectomía. Cuando experimenta un deseo normal de orinar, el paciente debe orinar en privado y se le debe preguntar si reprodujo su patrón de micción habitual. Un uroflujo anormal, (velocidad o patrón del flujo) puede ser una indicación de obstrucción (de próstata residual, contractura del cuello vesical o estenosis anastomótica o uretral) o alteración de la contractilidad (Boone y Kim, 1998). El uroflujo no invasivo no será valioso en hombres con incontinencia urinaria seve-

ra incapaces de producir un chorro o alcanzar un volumen orinado adecuado. La medición de la orina residual posmicción es importante para evaluar el vaciamiento y descartar retención urinaria. La First Consultation on Urinary Incontinence de la Organización Mundial de la Salud recomendó que la determinación de la orina residual posmicción, mediante cateterización o ecografía, sea un componente estándar de la evaluación de la incontinencia (Artibani y col., 1999).

Las pruebas de laboratorio iniciales pueden incluir urea nitrogenada y creatinina, y una prueba de antígeno prostático específico para detectar la recurrencia de la neoplasia luego de las prostatectomía radical. El uroanálisis debe obternerse para excluir infección del tracto urinario, en especial antes de maniobras con instrumentos.

Evaluación urodinámica

La evaluación urodinámica es la única manera de realizar un diagnóstico preciso de la etiología de la incontinencia. La urodinamia es importante no solo para definir la causa de la incontinencia de base sino también para guiar la terapia (Nitti y Combs, 1998). La mayoría de los expertos estaría de acuerdo con que el conocimiento de todas las anomalías se asocia con mejores resultados terapéuticos (Leach y Yun, 1992b). Los objetivos principales de la evaluación urodinámica son determinar la presencia de disfunción vesical y uretral durante el llenado y el almacenamiento, y establecer si hay obstrucción, así como la suficiencia de la contractilidad del detrusor durante la micción. En la evaluación urodinámica es importante recrear estos síntomas; y en el caso del paciente incontinente posprostatectomía, esto significa demostrar la incontinencia durante el estudio. La urodinamia multicanal es el método preferido de evaluación urodinámica, en la que las presiones intravesical (Pves) e intraabdominal (Pabd) se monitorean en forma simultánea y se calcula la presión del detrusor (Pdet) (Pves - Pabd) (Nitti, 1998). En ciertos casos, la fluoroscopia simultánea (videourodinamia) durante el llenado, el almacenamiento y la micción puede ser útil (véase más adelante).

Para la etapa de llenado, o cistometrograma, la vejiga se llena con solución fisiológica a temperatura ambiente, agua estéril o medio de contraste radiográfico (en los casos en que se efectúe videourodinamia). La velocidad de llenado debe ser de 25 a 50 mL/min o más lento en ciertos casos (Bernier y Zimmern, 1998). Mayor velocidad puede desencadenar importantes contracciones del detrusor. Se debe interrogar al paciente sobre la sensación vesical, el dolor con el llenado y la urgencia, debido a que es importante correlacionar los hallazgos urodinámicos con los síntomas del paciente. La International Continence Society (ICS) definió la vejiga inestable como la presencia de contracciones vesicales con una amplitud mínima de 15 cm H_2O (Abrams y col., 1988). Sin embargo, contracciones del detrusor de menor magnitud también pueden tener importancia clínica si se correlacionan con los síntomas del paciente (Blaivas, 1980; Cucchi, 1994), por lo tanto, la mayoría de los expertos en urodinamia hoy considera cualquier contracción involuntaria del detrusor asociada con urgencia como inestabilidad del detrusor.

La distensibilidad se calcula mediante la división de la variación del volumen (ΔV) entre la variación de la presión del detrusor ($\Delta Pdet$) durante el cambio en el volumen vesical ($C = \Delta V/\Delta Pdet$). Los valores normales de la distensibilidad vesical se establecieron en menos de 12,5 mL/cm H_2O (Toppercer y Tetreault, 1979). Si se producen incrementos en la presión durante el llenado, secundarios a la inestabilidad o a la alteración de la distensibilidad, el investigador debe observar con cuidado si se produce incontinencia (fig. 28-2). También es importante la interpretación de los estudios en el contexto de los hábitos y la capacidad funcional. Algunos pacientes con disfunción esfinteriana severa y que en condiciones nor-

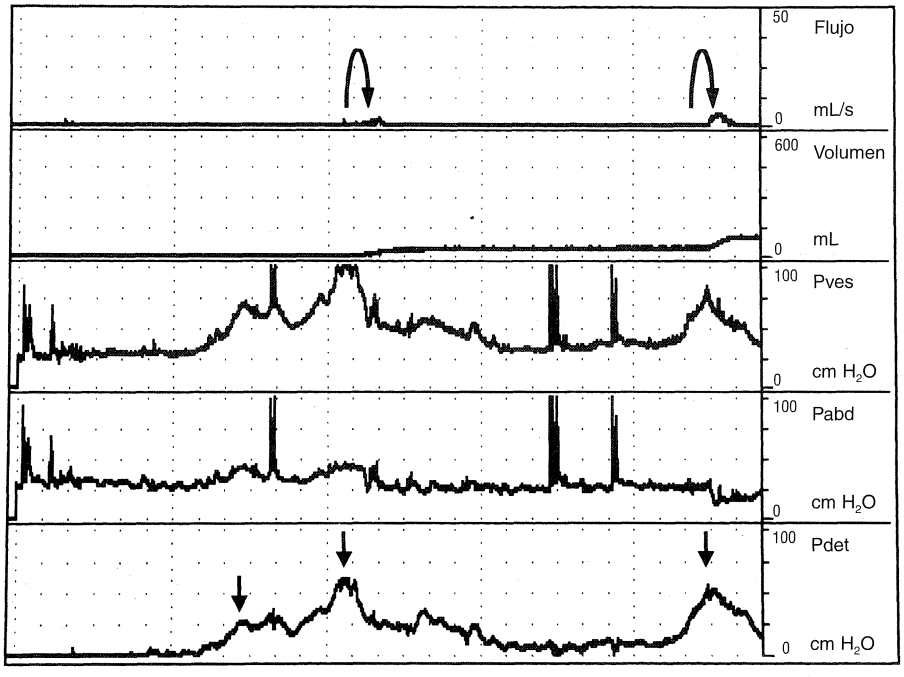


Fig 28-2. Evaluación urodinámica de un hombre de 75 años, 2 años después de la resección prostática transuretral, con incontinencia de urgencia, que aumenta al ponerse de pie. Nótense episodios de inestabilidad del detrusor (*flechas rectas*) en dos llenados separados. Además, en el flujómetro se observa la incontinencia (*flechas curvas*), y en la capacidad vesical máxima la pérdida de volumen fue de 88 mL. En el paciente se evaluó la presencia de incontinencia de esfuerzo en tres ocasiones (espigas simultáneas en la presión abdominal y del detrusor) y en ninguna se demostró. Diagnóstico: inestabilidad del detrusor severa con incontinencia de urgencia.

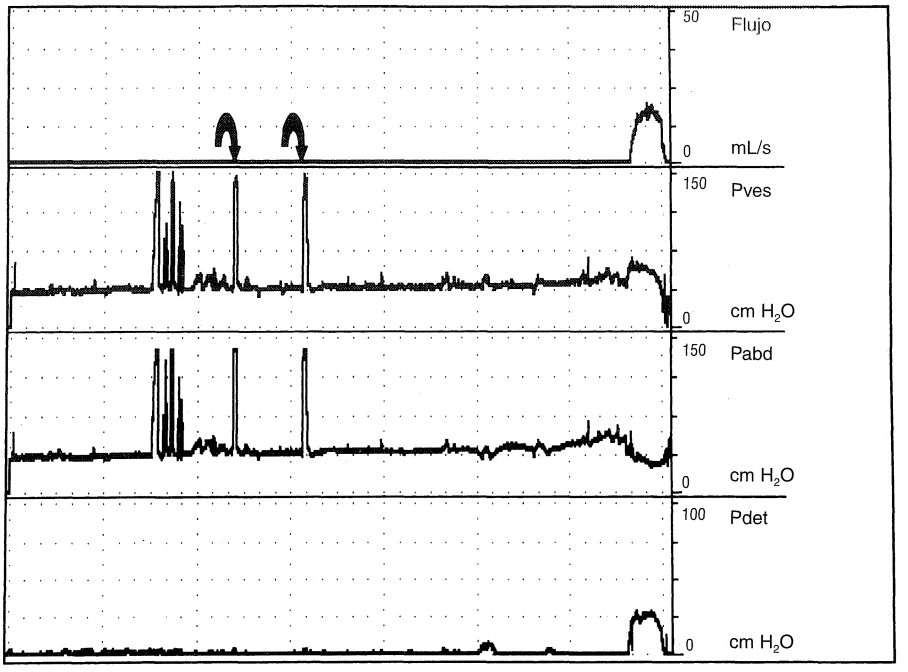


Fig. 28-3. Trazado urodinámico de un hombre de 67 años un año después de la prostatectomía retropúbica radical con incontinencia, que por la historia se asocia con incrementos de la presión abdominal. El paciente utiliza tres apósitos diarios. La urodinamia mostró pérdida urinaria sólo durante los incrementos de la presión abdominal, con una presión abdominal del pérdida de 145 cm H_2O (*flechas*). El paciente por otra parte presenta una vejiga estable y distensible con una capacidad de 500 mL. La fase de micción es normal.

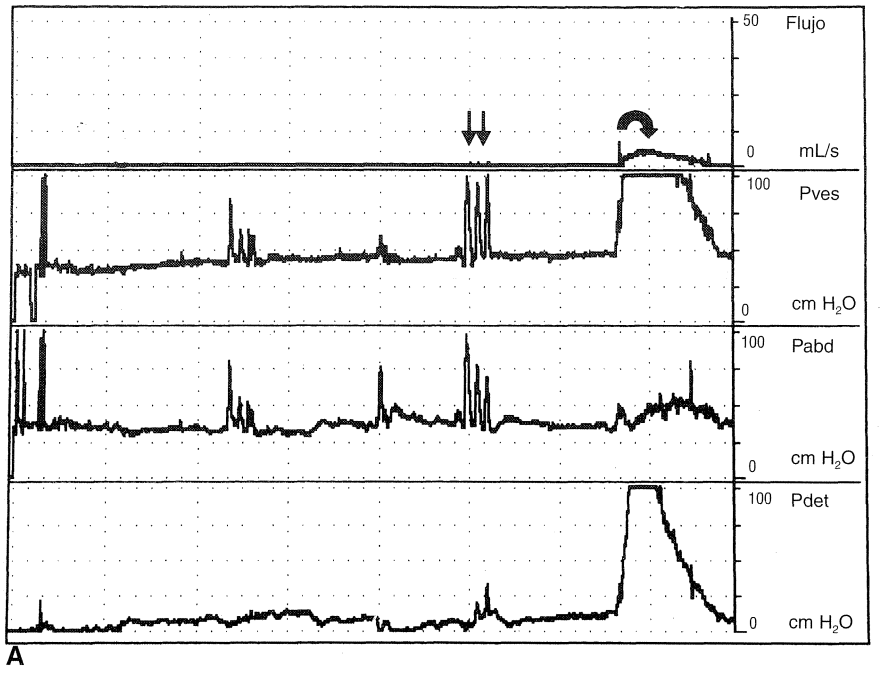
males no retienen grandes volúmenes pueden tener "disfunción vesical" inducida por la prueba. Cuando la disfunción esfinteriana es severa, puede ser necesario colocar al paciente en decúbito dorsal, disminuir la velocidad de llenado u ocluir la uretra (con una pinza) o el cuello vesical con un pequeño catéter balón (Woodside y McGuire, 1982).

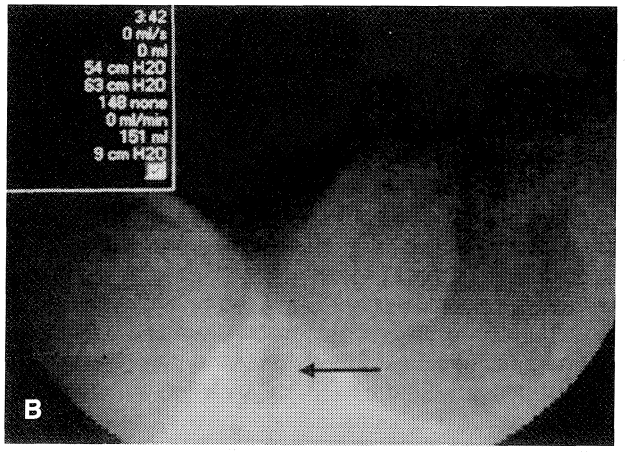
Durante el almacenamiento, la maniobra de Valsalva y la tos se efectúan a intervalos regulares para evaluar la incontinencia de esfuerzo o la hiperreflexia de esfuerzo (contracción vesical sin inhibición luego de un incremento en la presión abdominal). ***Disfunción esfinteriana* se define como la demostración de pérdida de orina con incremento de la presión abdominal, en ausencia de elevación en la presión del detrusor** (fig 28-3). La disfunción esfinteriana se cuantificó utilizando la presión abdominal del punto de pérdida (o Valsalva), que es la presión vesical total en ausencia de una contracción del detrusor a la que el paciente experimenta pérdida de orina (véase fig. 28-3). Esto en general se calcula comenzando con un volumen de 150 mL (Gudziak y col., 1996) y luego puede medirse cada 50 a 100 mL (Bernier y Zimmern, 1998). Un mecanismo esfinteriano "normal" no permitiría pérdidas a ninguna presión abdominal. **En los pacientes incontinentes posprostatectomía con cualquier grado de cicatrización anastomótica, la presión abdominal del punto de pérdida puede verse afectada o la incontinencia de esfuerzo puede no demostrarse con un catéter uretral** (Flood y col., 1996; Desautel y col., 1997). En esos casos, la presión abdominal del punto de pérdida puede medirse mediante la lectura de la Pabd del catéter rectal cuando se retiró el catéter uretral. En teoría, hay una correlación directa entre la presión abdominal requerida para inducir pérdida y el grado de disfunción esfinteriana, por lo tanto, un esfínter muy "débil" producirá pérdida a una Pabd muy baja (McGuire y col., 1996). Aunque esa correlación se demostró en mujeres con incontinencia de esfuerzo, esto no es cierto para la incontinencia posprostatectomía (Desautel y col., 1997; Ficazzola y Nitti, 1998; Winters y col., 1998).

La perfilometría de la presión uretral es otro método utilizado para evaluar la función esfinteriana en pacientes con incontinencia urinaria de esfuerzo. Varias mediciones de la presión uretral, como la presión uretral máxima, la PCUM y la longitud uretral funcional son más bajas en los pacientes incontinentes en comparación con los continentes luego de la prostatectomía. Sin embargo, no hay puntos de corte ni valores absolutos que definan la disfunción esfinteriana. Además, la técnica está sujeta a demasiados resultados falsos positivos y falsos negativos además de demasiada superposición entre las mediciones de pacientes continentes e incontinentes como para ofrecer utilidad clínica en determinado paciente (Gudziak y col., 1996; Raz y Dupont, 1996).

Todavía no se estableció con claridad que la presión del punto de pérdida o que las mediciones perfilométricas de la presión uretral influyan en los resultados terapéuticos. En un estudio se encontró que los pacientes con mayor presión abdominal del punto de pérdida tienen mejores resultados con la terapia con inyección de colágeno que aquellos con presión abdominal del punto de pérdida baja (< 60 cm H_2O) (Sánchez-Ortiz y col., 1997). Se necesitan estudios nuevos para determinar el papel de la presión, la perfilometría de la presión uretral u otras medidas objetivas de disfunción esfinteriana en la predicción de resultados terapéuticos seguros.

Al concluir las fases de llenado y almacenamiento, se evalúa la micción voluntaria. El análisis de la presión-flujo evalúa la fuerza y la duración de la contracción voluntaria del detrusor y puede diagnosticar la obstrucción del tracto de salida vesical (presión elevada/bajo flujo) y la alteración de la contractilidad del detrusor. Varios nomogramas publicados pueden asistir en el diagnóstico de





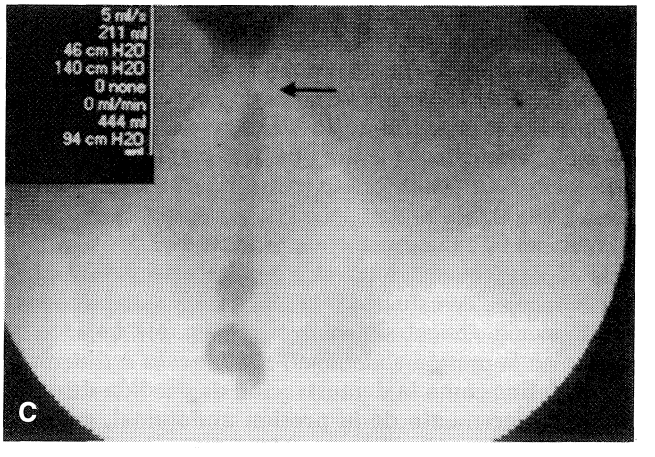


Fig. 28-4. Estudio videourodinámico de un hombre de 61 años un año después de la prostatectomía retropúbica radical con incontinencia severa sin ningún grado de actividad. El paciente utiliza varios apósitos grandes por día. **A.** El trazado urodinámico muestra incontinencia de esfuerzo con aumento de la presión abdominal (*flechas*). La incontinencia es de alto grado y de hecho se registra en el flujómetro. La fase miccional (*flecha curva*) muestra micción de bajo flujo a presión elevada compatible con obstrucción. **B.** Imagen fluoroscópica obtenida durante el inicio de la incontinencia (*flecha*) que muestra una presión abdominal de pérdida exacta de 63 cm H_2O. **C.** Imagen fluoroscópica obtenida durante la micción de bajo flujo a presión elevada que muestra obstrucción por estenosis anastomótica (*flecha*).

obstrucción (Abrams y Griffiths, 1979; Schafer, 1990). En época reciente, la ICS recomendó un nomograma nuevo estandarizado basado en el de Abrams-Griffiths (Griffiths y col., 1997). El índice de obstrucción del tracto de salida vesical (IOSV) se definió como

Pdet en Qmáx - 2 (Qmáx)

y puede utilizarse para determinar obstrucción: IOSV > 40 = obstrucción; IOSV < 20 = sin obstrucción; IOSV entre 20 y 40 = dudoso (Abrams, 1999). La obstrucción urodinámicamente comprobada se observó en el 8,3 al 16% de los pacientes incontinentes luego de la prostatectomía radical (Ficazzola y Nitti, 1998; Groutz y col., 2000) y en el 27% de los pacientes incontinentes después de la RTUP (Nitti y col., 1997), pero podría carecer de consecuencias clínicas (Chao y Mayo, 1995; Groutz y col., 2000). El reconocimiento de obstrucción sobre la base de las pruebas de presión de flujo requiere mayor evaluación para establecer el lugar de la obstrucción mediante imágenes radiográficas (uretrograma retrógrado, cistouretrograma de micción o videourodinamia) y cistoscopia, o ambas.

La videourodinamia puede ser útil en ciertos casos de incontinencia posprostatectomía, en especial cuando se desea una imagen anatómica. La videourodinamia podría permitir una evaluación más precisa de la presión abdominal del punto de pérdida (aunque la importancia de esto todavía es dudosa) y podría ayudar a detectar pequeñas cantidades de incontinencia y localizar el punto de obstrucción (fig. 28-4).

Cistoscopia y evaluación radiológica

La cistouretroscopia puede ser útil en ciertos casos para proveer información valiosa sobre la mucosa uretral, la uretra prostática o una anastomosis vesicouretral (estenosis), y sobre cambios en la pared vesical (trabeculaciones, divertículos). Esto es en especial útil cuando se planifican intervenciones como la colocación de un esfínter urinario artificial, el empleo de agentes que aumentan el volumen de la uretra o la dilatación de una estenosis. La

integridad del mecanismo del esfínter estriado durante una contracción voluntaria puede evaluarse en el momento de la cistoscopia.

Los estudios de diagnóstico por imágenes, como el uretrograma retrógrado y el cistouretrograma de micción son opcionales, y se solicitan solo cuando se necesita información específica sobre la anatomía del tracto urinario inferior (estenosis uretral o divertículos vesicales) y la videourodinamia no está disponible. La evaluación del tracto urinario superior mediante ecografía renal (o estudio equivalente) se recomienda en pacientes con antecedentes de pielonefritis, niveles de creatinina sérica elevados en grado anormal o disfunción vesical significativa con presiones de almacenamiento elevadas.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la incontinencia posprostatectomía varía entre conservador y agresivo, y debe adaptarse al individuo en función de su causa, grado, efecto en la calidad de vida y expectativas frente al tratamiento. Algunos pacientes con incontinencia importante estarán satisfechos con algunos cambios en el estilo de vida y no requerirán ningún tratamiento, mientras que otros con solo grados leves de incontinencia pueden estar en extremo molestos y requerir intervenciones agresivas. Es importante considerar las causas de disfunción vesical y esfinteriana en la planificación del tratamiento. En los casos de disfunción vesical o uretral pura, el tratamiento suele ser evidente, pero los casos con disfunción combinada no son tan simples. Algunos autores consideran que la disfunción vesical debería tratarse antes de tratar la disfunción esfinteriana (Leach y col., 1996), mientras que otros estiman que la disfunción esfinteriana ante la intestabilidad del detrusor puede tratarse siempre y cuando el paciente se controle con cuidado (Perez y Webster, 1992; Ficazzola y Nitti, 1998). En los casos más extremos, la mayoría de los expertos estaría de acuerdo con que la distensibilidad significativamente alterada debe tratarse antes de tratar la disfunción esfinteriana, en especial con un esfínter urinario artificial.

Disfunción vesical

El tratamiento de la disfunción vesical posterior a la prostatectomía radical es el mismo que para las otras causas de disfunción. Los tratamientos de la hiperactividad del detrusor se describieron en detalle en el capítulo 29, Incontinencia urinaria: manejo no quirúrgico. Al inicio pueden intentarse la restricción de líquido y la modificación de la conducta, y a menudo se agregan fármacos como los anticolinérgicos. Los ejercicios del piso pelviano se utilizaron en gran medida para tratar la disfunción esfinteriana posprostatectomía (véase más adelante), y también pueden ser beneficiosos en la disfunción vesical posprostatectomía (Burgio y col., 1989). **En los casos de disfunción vesical intensa molesta que no responde a los métodos más simples mencionados antes podría considerarse la cistoplastia de ampliación** (Foote y col., 1991; Flood y col., 1995). La neuromodulación es otra terapia de segunda línea para la hiperactividad que se popularizó; sin embargo, no se estudió de manera específica en la población posprostatectomía.

Disfunción esfinteriana

Las opciones terapéuticas para la disfunción esfinteriana varían entre las conservadoras (ejercicios del suelo pelviano), a mínimamente invasivas (empleo de agentes que incrementan el volumen uretral), a quirúrgicas (esfínter urinario artificial o cabestrillo bulbouretral). Las claves para decidir el tratamiento correcto en determinado paciente son el grado de molestia, su efecto en la calidad de vida y las expectativas del paciente respecto del tratamiento.

Los ejercicios del piso pelviano se utilizaron con frecuencia junto con la biorretroalimentación, para el tratamiento y la prevención de la incontinencia posprostatectomía, con resultados mixtos. Los resultados más alentadores de la reeducación del piso pelviano para la incontinencia posprostatectomía provienen de un estudio aleatorizado controlado de Van Kampen y col. (2000). Estos investigadores distribuyeron al azar a 102 hombres incontinentes consecutivos en el primer día de la remoción del catéter para realizar ejercicios del piso pelviano en forma semanal o electroterapia placebo hasta alcanzar la continencia, por un período máximo de un año. En todo momento la proporción de pacientes continentes fue superior en el grupo tratamiento y esta diferencia fue superior en los primeros meses (88 contra 56% a los 3 meses). Aunque el entrenamiento del piso pelviano no pareció afectar el desarrollo de la incontinencia total que requería intervención (un paciente en cada grupo), sí aceleró el tiempo hasta alcanzar la continencia y mejoró el grado de incontinencia según los resultados de la prueba del apósito. Lamentablemente, otros autores no pudieron demostrar los efectos positivos de los ejercicios pelvianos, con estimulación eléctrica o sin ella, para evitar la incontinencia posprostatectomía (Moore y col., 1999; Franke y col., 2000).

La biorretroalimentación y los ejercicios del piso pelviano también se utilizaron con éxito en el tratamiento de la incontinencia en el período posquirúrgico tardío (Burgio y col., 1989; Meaglia y col., 1990). Sin embargo, es difícil determinar los efectos verdaderos de los ejercicios pelvianos contra los efectos del tiempo en estudios no controlados. Además, el efecto de apoyo del terapista podría contribuir en los resultados positivos (Morre y col, 1999). Incluso en estudios que muestran beneficios, los ejercicios del piso pelviano serían menos efectivos en pacientes con incontinencia severa o pérdida continua (Burgio y col., 1989).

Todavía no se determinó la mejor manera de instituir los ejercicios de piso pelviano en los pacientes posprostatectomía, y las recomendaciones específicas respecto del papel de la biorretroalimentación y de los ejercicios del piso pelviano en la prevención y el manejo de la incontinencia posprostatectomía aguardan estudios controlados más extensos.

La farmacoterapia se utilizó para el tratamiento de la incontinencia esfinteriana. Los agonistas α (efedrina, fe-

nilpropanolamina) y la imipramina se utilizaron con resultados mixtos, sobre todo en mujeres con incontinencia de esfuerzo (véase cap. 29, Incontinencia urinaria: manejo no quirúrgico). **Los estudios controlados sobre estos agentes en la incontinencia posterior a la prostatectomía radical son escasos. Nuestra experiencia clínica sugiere que estos agentes poseen un efecto mínimo, o nulo, en la insuficiencia esfinteriana posprostatectomía y son de uso limitado.**

La inyección de un agente que aumenta el volumen por debajo de la mucosa uretral para mejorar la competencia del tracto de salida vesical se utilizó con buenos resultados en el tratamiento de la disfunción esfinteriana en mujeres. Por el contrario, la inyección de agentes que incrementan el volumen en hombres luego de la prostatectomía radical está limitada por factores técnicos, incluidos la distorsión de los reparos anatómicos normales y la cicatrización. Sin embargo, algunos hombres responderán a este tratamiento mínimamente invasivo, descrito en detalle en el capítulo 33, Terapia inyectable para la incontinencia urinaria.

En los Estados Unidos la mayor experiencia se posee con el colágeno bovino purificado (glutaraldehído) (GAX-Collagen®). Las tasas de éxito en la incontinencia posprostatectomía varían del 36 al 69%, con el 4 al 20% de los pacientes que manifiestan estar secos (McGuire y Appell, 1994; Aboseif y col., 1996; Cummings y col., 1996; Klutke y col., 1996; Sánchez Ortiz y col., 1997; Céspedes y col., 1999; Smith y col., 1998; Tiguert y col., 1999). Lamentablemente, los criterios de evaluación en la mayoría de estos estudios se basan en datos subjetivos, lo que dificulta las comparaciones; sin embargo, queda claro que las tasas de curación (sequedad total) son bajas, y se requieren numerosas inyecciones para lograr tasas modestas de mejoría subjetiva. Varios autores identificaron factores que inciden de manera negativa en los resultados, entre ellos se incluyen la cicatrización extensa o la formación de estenosis, la radiación previa y la incontinencia de esfuerzo de alto grado y presión abdominal de pérdida baja (Aboseif y col., 1996; Klutke y col., 1996; Céspedes y col., 1999; Sánchez Ortiz y col., 1997; Smith y col., 1998). Al considerar la inyección de colágeno, es importante que los pacientes comprendan que se necesitarán varias inyecciones, que la durabilidad es limitada y que se necesitarán la repetición de la inyección o el refuerzo y, lo que es más importante, la mejoría es más probable que la curación. La inyección de colágeno ofrece la ventaja de un tratamiento relativamente fácil con morbilidad mínima a expensas de resultados menos notables y duraderos. Al inicio otros agentes que incrementan el volumen como partículas de silicona (Macroplastique®) aportaron algunos resultados positivos, aunque también se deterioraron con el tiempo (Bugel y col., 1999). Este agente no está disponible en los Estados Unidos. Se espera que las investigaciones nuevas sobre agentes que aumentan el volumen conduzcan al desarrollo de un fármaco seguro, duradero y más eficaz.

El esfínter urinario artificial es el tratamiento más eficaz a largo plazo para la incontinencia posprostatectomía secundaria a disfunción esfinteriana. El prototipo de esfínter artificial desarrollado por American Medical Systems se presentó en 1972 (Scott y col., 1973), y los perfeccionamientos llevaron al desarrollo del AMS 800® (Furlow, 1981), que se mantiene como modelo en uso. El seguimiento mayor de 10 años confirma su seguridad y eficacia (Fulford y col., 1997). El esfínter urinario artificial en general se reserva para pacientes cuya incontinencia produce molestia y limitación más intensas y, afecta la calidad de vida del paciente. Esto suele implicar incontinencia de alto grado, aunque el esfínter urinario artificial podría ser apropiado en ciertos pacientes con grados más moderados. Series contemporáneas evaluaron el manejo de la incontinencia y se centraron en la información de satisfacción y calidad de vida manifestadas por el paciente; éstas mostraron tasas de continencia social de alrededor del 80% y de satisfacción del 90% con el esfínter urinario artificial (Gundian y col., 1989; Marks y col., 1989; Fishman y col., 1989; Brito y col.,1993; Leo y col., 1993; Fleshner y Herschon, 1996; Litwiller y col., 1996; Fulford y col., 1997; Haab y col., 1997). El esfínter urinario artificial se describe en detalle en el capítulo 34, Implantación del esfínter genitourinario artificial.

Los procedimientos con cabestrillo para comprimir la uretra también se utilizaron para el tratamiento de la disfunción esfinteriana. El procedimiento con cabestrillo bulbouretral popularizado por Schaeffer y Stamey utiliza soportes hechos con material de injerto vascular para comprimir la uretra (Schaeffer y col., 1998). Éstos se colocan por debajo de la uretra bulbar y se aseguran en la fascia del recto anterior. El cabestrillo aumentaría la resistencia ante incrementos de la presión abdominal (presión de pérdida con la maniobra de Valsalva), sin afectar la presión uretral en reposo ni ocasionar obstrucción al vaciamiento (Clemens y col., 1999a). Los resultados iniciales con un seguimiento medio de 22,4 meses mostraron una tasa de curación del 56% y de mejoría del 8%. En el 27% se requirieron los procedimientos de retensionamiento. Con el empleo de resultados basados en cuestionarios a pacientes, Clemens y col. informaron una tasa de curación del 41%, con un 53% de hombres que no requirieron apósitos y un 85% que necesitó 2 apósitos o menos en el seguimiento medio a los 11,2 meses (Clemens y col., 1999b). Lamentablemente, el 52% de la cohorte manifestó algún grado de molestia perineal o entumecimiento persistente.

En ocasiones, los casos refractarios de incontinencia posprostatectomía pueden requerir la derivación urinaria para resolver la incontinencia debilitante. Esto es en particular real en los casos complejos, como pacientes que recibieron irradiación (en particular después de la prostatectomía de rescate) o los que presentaron enfermedad por estenosis intensa refractaria. Muchas veces, esos pacientes no responderán a tratamientos con agentes que aumentan el volumen o a la cirugía, o simplemente no son candidatos para esos procedimientos. En esos casos, debe considerarse la derivación urinaria o el cierre del cuello vesical con creación de un estoma continente en el que pueda utilizarse un catéter. Pisters y col. (2000) informaron sobre el uso de la derivación urinaria cateterizable continente como tratamiento inicial en un grupo difícil de 13 hombres sometidos a prostatectomía de salvataje y en el 87% de ellos se alcanzó la continencia.

CONCLUSIÓN

La incontinencia posterior a la prostatectomía puede tener un impacto importante en la calidad de vida del paciente. Aunque se identificaron varios factores de riesgo, la técnica quirúrgica parece ser la más importante. A pesar de los avances en este sentido, en algunos pacientes se producirá incontinencia. La disfunción esfinteriana es la causa más común de incontinencia posterior a la prostatectomía radical, aunque la disfunción vesical no puede descartarse. Los tratamientos varían de conservador a quirúrgico y deberían adaptarse al individuo sobre la base del grado de molestia y la disposición del paciente a aceptar diferentes opciones terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

Aboseif SR, Konety B, Schmidt RA, et al: Preoperative urodynamic evaluation: Does it predict the degree of urinary continence after radical, retropubic prostatectomy? Urol Int 1994;53:68-73.

Aboseif SR, O'Connell HE, Usui A, et al: Collagen injection for intrinsic sphincteric deficiency in men. J Urol 1996;155:10-13.

Abrams P: Investigation of postprostatectomy problems. Urology 1980;15:209-212.

Abrams P: Bladder outlet obstruction index, bladder contractility index and bladder voiding efficiency: Three simple indices to define bladder voiding function. BJU Int 1999;84:14-15.

Abrams P Blaivas JG, Stanton SL et al: The standardization of terminology of lower urinary tract function. Scand J Urol Nephrol Suppl 1988;114:5-19.

Abrams PH, Farrar DJ, Turner-Warick RT, et al: The results of prostatectomy: A symptomatic and urodynamic analysis of 152 patients. J Urol 1979;121:640-642.

Abrams PH, Griffiths DJ: Assessment of prostate obstruction from urodynamic measurements and from residual urine. Br J Urol 1979-51:129-134.

Ameda K, Koyanagi T, Nantani M, et al: The relevance of preoperative cystometrography in patients with benign prostatic hyperplasia: Correlating the findings with clinical features and outcomes after prostatectomy. J Urol 1993;152:443-447.

Andersen JT, Nordling J: Urinary incontinence after transvesical prostatectomy. Urol Int 1978;33:191-198.

Artibani W, Andersen JT, Ostergard DR, et al: Imaging and other investigations. In Abrams P, Khoury S, Wein A (eds): Incontinence, 1er International Consultation on Incontinence June 28-July 1, 1998. Plymouth, United Kingdom, Health Publication, 1999, pp 401-445.

Bates TS, Wright MPJ, Gillant DA: Prevalence and impact of incontinence and impotence following total prostatectomy assessed anonymously by the ICS-male questionnaire. Eur Urol 1998;33:165-169.

Bemier PA, Zimmem PE: Postprostatectomy Incontinence In Nitti VW (ed): Practical Urodynamics. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 172-183.

Blaivas JG: Management of bladder dysfunction in multiple sclerosis. Neurology 1980;30:12-18.

Boone TA, Kim YN: Uroflowmetry. In Nitti VW (ed): Practical Urodynamics. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 172-183.

Brito CG, Mulcahy JJ, Mitchell ME, et al: Use of a double cuff AMS800 urinary sphincter for severe stress incontinence. J Urol 1993;149;283-285.

Bugel H, Pfister C, Sibert L, et al: Intraurethral macroplastic injections in the treatment of urinary incontinence after prostate surgery. Prog Urol 1999;9: 1068-1076.

Burgio KL, Stutzman RE, Engle BT: Behavioral training for postprostatectomy urinary incontinence. J Urol 1989;141:303-306.

Burnett AL, Mostwin JL: In situ anatomical study of the male urethral sphincteric complex: Relevance to continence preservation following major pelvic surgery. J Urol 1998;160:1301-1306.

Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, et al: Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. J Urol 1999;162:433-438.

Céspedes RD, Leng WW, McGuire EJ: Collagen injectior injection therapy for postprostatectomy incontinence. Urology 1999;54:597-602.

Chao R, Mayo ME: Incontinence after radical prostatectomy: Detrusor or sphincteric causes. J Urol 1995;154:16-18.

Clemens JQ, Bushman W, Schaeffer AJ; Questionnaire based results of the bulbourethral sling procedure. J Urol 1999a;162:1972-1976.

Clemens JQ, Bushman W, Schaeffer AJ: Urodynamic analysis of the bulbourethral sling procedure. J Urol 1999b;162:1977-1982.

Cucchi A: The development of detrusor instability in prostatic obstruction in relation to sequential changes in voiding dynamics. J Urol 1994;51:1342-1344.

Cummings JM, Boullier JA, Parra RO: Transurethral collagen injections in the therapy of post-radical prostatectomy stress incontinence. J Urol 1996;155:1011-1013.

Desautel MG, Kapoor R, Badlani G: Sphincteric incontinence: The primary cause of postprostatectomy incontinence in patients with prostate cancer. Neurourol Urodyn 1997;16:153-160.

Donnellan SM, Duncan HJ, MacGregor RJ, et al: Prospective assessment of incontinence after radical retropubic prostatectomy: Objective and subjective analysis. Urology 1997;49:225-230.

Eastham JA, Kattan MW, Rogers E, et al: Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy. J Urol 1996;156:1707-1713.

Elder JS, Gibbons RP, Correa RJ Jr, et al: Morbidity of radical perineal prostatectomy following transurethral resection of the prostate. J Urol 1984;132:55-57.

Ficazzola M, Nitti VW: The etiology of post-radical prostatectomy incontinence and correlation of symptoms with urodynamic findings. J Urol 1998;160:1317-1320.

Fishman IJ, Shabsigh R, Scott FB: Experience with the artificial urinary sphincter model AS800 in 148 patients. J Urol 1989;141:307-310.

Fitzpatrick JM, Gardiner RA, Worth PHL: The evaluation of 68 patients with postprostatectomy incontinence. Br J Urol 1979;51:552-555.

Fleshner N, Herschorn S: The artificial urinary sphincter for post-radical prostatectomy incontinence: Impact on urinary symptoms and quality of life. J Urol 1996;155:1260-1264.

Flood HD, Alevizatos C, Liu JL: Sex differences in the determination of abdominal leak point pressure in patients with intrinsic sphincter deficiency. J Urol 1996;156:1737-1740.

Flood HD, Malhotra SJ, O'Connell HE, et al: Long-term results and complications using augmentation cystoplasty in reconstructive urology. Neurourol Urodyn 1995;14:297-309.

Fontaine E, Izadifar V, Barthelemy Y, et al: Urinary continence following radical prostatectomy assessed by a self-administered questionnaire. Eur Urol 2000;37:223-227.

Foote J, Yun SK, Leach GE: Postprostatectomy incontinence: Pathology, evaluation, and management. Urol Clin North Am 1991;18:229-241.

Fowler FJ, Barry MJ, Lu-Yao G, et al: Patient-reported complications and followup treatment after radical prostatectomy: The national Medicare experience: 1988-1990 (updated June 1993). Urology 1993;42: 622-629.

Franke JJ, Gilbert WB, Grier J, et al: Early postprostatectomy pelvic floor biofeedback. J Urol 2000;163:191-193.

Fulford SCV, Sutton C, Bales G, et al: The fate of the "modern" artificial urinary sphincter with a follow-up of more than 10 years. Br J Urol 1997;79:713-716.

Furlow WL: Implantation of a new semiautomatic artificial genitourinary sphincter: Experience with primary activation and deactivation in 47 patients. J Urol 1981;126:741-744.

Gaker DL, Gaker LB, Stewart JF, et al: Radical prostatectomy with preservation of urinary continence. J Urol 1996;156:445-449.

Geary SE, Dendinger TE, Freiha FS, et al: Incontinence and vesical neck strictures following radical retropubic prostatectomy. Urology 1995;45:1000-1006.

Goluboff ET, Chang DT, Olsson CA, et al: Urodynamics and the etiology of postprostatectomy incontinence: The initial Columbia experience. J Urol 1995;153:1034-1037.

Gosling JA, Dixon JS, Critchley HOD, et al: A comparative study of the human external sphincter and periurethral levator ani muscles. Br J Urol 1981;53:35-41.

Gosling JA, Dixon JS: The structure and innervation of smooth muscle wall of the bladder neck and proximal urethra. Br J Urol 1975;47: 549-558.

Green N, Treible D, Wallack H: Prostate cancer: postirradiation incontinence. J Urol 1990;144:307-309.
Griffiths D, Hofner K, van Mastrigt R, et al: Standardization of terminology of lower urinary tract function: Pressure-flow studies of voidung, urethral resistance, and urethral obstruction. Neurourol Urodyn 1997;16:1-18.
Groutz A, Blaivas JG, Chaikin D, et al: The pathophysiology of postradical prostatectomy incontinence: A clinical and video-urodynamic study. J Urol 2000;163:1767-1700.
Gudziak M, McGuire EJ, Gormley EA: Urodynamic assessment of urethral sphincter function in postprostatectomy incontinence. J Urol 1996;156:1131-1135.
Gundian JC, Barrett DM, Parulkar BG: Mayo Clinic experience with use of the AMS800 artificial urinary sphincter for urinary incontinence following radical prostatectomy. J Urol 1989;142:1459-1461.
Haab F, Trockman B. Zimmem P, et al: Quality of life and continence assessment of the artificial urinary sphincter in men with minimum 3.5 years of followup. J Urol 1997;158:435-439.
Hadley HR, Zimmern PE, Raz S: The treatment of male urinary incontinence. In Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD (eds): Campbell's Urology, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1986, p 2658.
Hammerer P, Hulland H: Urodynamic evaluation of changes in urinary control after radical retropubic prostatectomy. J Urol 1997;157:233-236.
Hellstrom P, Lukkarinen O, Kontturi M: Urodynamics in radical retropubic prostatectomy. Scand J Urol Nephrol 1989;23:21-24.
Herr H: Quality of life of incontinent men after radical prostatectomy. J Urol 1994;151:652-654.
Hollabaugh RS, Dmochowski RR, Kneib TG, et al: Preservation of putative continence nerves during radical retropubic prostatectomy leads to more rapid return of urinary continence. Urology 1998;51: 960-967.
Holtgrewe HL, Mebust WK, Dowd JB, et al: Transurethral prostatectomy: Practice aspects of the dominant operation in American urology. J Urol 1989:141:248-253.
Horie S, Ken-ichi T, Fujimoto H, et al: Urinary incontinence afler nonnerve-sparing radical prostatectomy with neoadjuvant androgen deprivation. Urology 1999:53:561-567.
Hu K, Wallner K: Urinary incontinence in patients who have a TURP/TUIP following prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998:40:783-786.
Jarow JP: Puboprostatic ligament sparing radical retropubic prostatectomy. Semin Urol 2000:18:28-32.
Jonler M, Madsen FA, Rhodes PR, et al: A prospective study of urinary incontinence and quality of life in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. Urology 1996:48:439-440.
Jonler M, Messing EM, Rhodes PR, et al: Sequelae of radical prostatectomy. Br J Urol 1994:74:352-358.
Kao TC, Cruess DF, Garner D, et al: Multicenter patient self-reporting questionnaire on impotence, incontinence and stricture after radical prostatectomy. J Urol 2000;163:858-864.
Kaye KW, Creed KE, Wilson GJ, et al: Urinary continence after radical retropubic prostatectomy: Analysis and synthesis of contributing factors: A unified concept. Br J Urol 1997;80:444-451.
Kleinhans B, Gerharz E, Melekos M, et al: Changes of urodynamic findings after radical retropubic prostatectomy. Eur Urol 1999;35:217-222.
Klutke CG, Nadler RB, Tiemann D, et al: Early results with antegrade collagen injection for post-radical prostatectomy stress urinary incontinence. J Urol 1996;156:1703-1705.
Krahn HP, Morales PA: The effect of pudendal nerve anesthesia on urinary continence after prostatectomy. J Urol 1965;94:282-285.
Leach GE, Trockman B, Wong A, et al: Postprostatectomy incontinence: Urodynamic findings and treatment outcomes. J Urol 1996;155: 1256-1259.
Leach GE, Yun SK: Postprostatectomy incontinence: I. The urodynamic findings in men. Neurourol Urodyn 1992a;11:91-98.
Leach GE, Yun SK: Postprostatectomy incontinence: II. The results of treatment based on urodynamic evaluation. Neurourol Urodyn 1992b; 11:99-107.
Leandri P, Rossignol G, Gautier J, et al: Radical retropubic prostatectomy: Morbidity and quality of life: Experience with 620 consecutive cases. J Urol 1992;147:883-887.
Leo ME, Barrett DM: Success of the narrow backed cuff design of the AMS800 artificial urinary sphincter: Analysis of 144 patients. J Urol 1993;150:1412-1414.
Lepor H, Gregerman M, Crosby R, et al: Precise localization of the autonomic nerves from the pelvic plexus to the corpora cavernosa: A detailed anatomical study of the adult male pelvis. J Urol 1985;133: 207-212.
Litwiller SE, Kim KB, Fone PD, et al: Postprostatectomy incontinence and the artificial urinary sphincter: A long-term study of patient satisfaction and criteria for success. J Urol 1996;156:1975-1980.
Litwin MS, Hays RD, Fink A, et al: Quality of life outcomes in men treated for localized prostate cancer. JAMA 1995;273:129-135.
Litwin MS, Hays RD, Fink A, et al: The UCLA prostate cancer index: Development, reliability, and validity of a health-related quality of life measure. Med Care 1998;36:1002-1012.
Lowe BA: Comparison of bladder neck preservation to bladder neck resection in maintaining postprostatectomy continence. Urology 1996; 48:889-893.
Lowe BA: Preservation of the anterior urethral ligamentous attachments in the maintaining postprostatectomy urinary continence: A comparative study. J Urol 1997;158:2137-2141.
Lu-Yao GL, McLerran D, Wasson J, et al: An assessment of radical prostatectomy: Time trends, geographic variation and outcomes: The prostate patient outcomes research team. JAMA 1993;265:2633-2636.
Marks JL, Light JK: Management of urinary incontinence after prostatectomy with the artificial urinary sphincter. J Urol 1989:142;302-304.
McCammon KA, Klom P, Main B, et al: Comparative quality-of-life analysis after radical prostatectomy or external beam radiation for localized prostate cancer. Urology 1999;54:509-516.
McGuire EJ, Appell RA: Transurethral collagen injection for urinary incontinence. Urology 1994;43:413-415.
McGuire EJ, Cespedes RD, O'Connell HE: Leak-point pressures. Urol Clin North Am 1996;23:253-262.
McHorney CA, Kosinski M, Ware JE: Comparisons of the costs and quality of norms for the SP-36 health survey by mail versus telephone interview: Results from a national survey. Med Care 1994;32:551-567.
Meaglia JP, Joseph AC, Chang M, et al: Postprostatectomy urinary incontinence: Response to behavioral training. J Urol 1990;144; 674-676.
Mebust WB, Holtgrewe HL, Cockett ATK, et al: Transurethral prostatectomy: Immediate and postoperative complications: A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 cases. J Urol 1989:141:243-247.
Mebust WK: Transurethral surgery. In Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughn ED (eds): Campbell's Urology, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p 2913.
Moore KN, Griffiths DE, Hughton A: Urinary incontinence after radical prostatectomy: A randomized controlled trial comparing pelvic muscle exercises with or without electrical stimulation. BJU Int 1999;83:57-65.
Myers RP: Male urethral sphincter anatomy and radical prostatectomy. Urol Clin North Am 1991;18:211-227.
Narayan P, Konety B, Aslam K, et al: Neuroanatomy of the external urethral sphincter: Implications for urinary continence preservation during radical prostate surgery. J Urol 1995;153:337-341.
Nitti VW: Cystometry and abdominal pressure monitoring. In Nini VW (ed): Practical Urodynamics. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 38-51.
Nitti VW, Combs AJ: Urodynamics: When, why and how. In Nitti VW (ed): Practical Urodynamics. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 15-26.
Nitti VW, Kim Y, Combs A: Voiding dysfunction following transurethral resection of the prostate: Symptoms and urodynamic findings. J Urol 1997;157:600-603.
O'Donnell PD, Finan BF: Continence following nerve-sparing radical prostatectomy. J Urol 1989;142:1227-1229.
Patel H, Peddada AV, Zimmem PE, et al: Risk of incontinence with transurethral resection of the prostate after radiation therapy for prostate cancer. J Surg Oncol 1997;64:127-129.
Perez LM, Webster GE: Successful outcome of artificial urinary sphincters in men with postprostatectomy urinary incontinence despite adverse implantation features. J Urol 1992;148:1166-1170.
Pisters LL, English SF, Scott SM, et al: Salvage prostatectomy with continent catheterizable urinary reconstruction: A novel approach to recurrent prostate cancer after radiation therapy. J Urol 2000;163: 1771-1774.

Presti JC, Schmidt RA, Narayan PA, et al: Pathophysiology of urinary incontinence after radical prostatectomy. J Urol 1990;143:975-978.

Raz S, Dupont M: Editorial comment. J Urol 1996;156:1134-1135.

Rosier PF, de la Rosette JJ, Wijktra H, et al: Is detrusor instability in elderly males related to the grade of obstruction? Neurourol Urodyn 1995; 11:625-633.

Rudy DC, Woodside JR, Crawford ED: Urodynamic evaluation of incontinence in patients undergoing modified Campbell radical retropubic prostatectomy: A prospective study. J Urol 1984;132:708-712.

Sanchez-Ortiz RF, Broderick GA, Chaikin DC, et al: Collagen injection therapy for post-radical retropubic prostatectomy incontinence: Role of Valsalva leak point pressure. J Urol 1997;158:2132-2136.

Schaeffer AJ, Clemens JQ, Ferrari M, et al: The male bulbourethral sling procedure for post-radical prostatectomy incontinence. J Urol 1998; 159:1510-1515.

Schafer W: Principles and clinical application of advanced urodynamic analysis of voiding function. Urol Clin North Am 1990:17:553-566.

Schatzl G, Madersbacher S, Hofbauer J, et al: The impact of urinary extravasation after radical retropubic prostatectomy on urinary incontinence and anastomotic structures. Eur Urol 1999;36:187-190.

Scott FB, Bradley WE, Timm GE: Treatment of urinary incontinence by an implantable prosthetic sphincter. Urology 1973;1:252-259.

Shelfo SW, Obek C, Soloway MS: Update on bladder neck preservation during radical retropubic prostatectomy: Impact of pathologic outcome, anastomotic strictures and continence. Urology 1998;51:73-78.

Smith DN, Appell RA, Rackley RR, et al: Collagen injection therapy for postprostatectomy incontinence. J Urol 1998;160:364-367.

Stanford JL, Feng Z, Hamilton A, et al: Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: The prostate cancer outcomes study. JAMA 2000;283:354-360.

Stein A, Smith RB, DeKernion JB: Salvage radical prostatectomy after failure of curative radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. Urology 1992;40:197-200.

Steiner MS: Anatomic basis for the continence-preserving radical retropubic prostatectomy. Semin Urol Oncol 2000;18:9-18.

Steiner MS, Morton RA, Walsh PC: Impact of anatomical radical prostatectomy on urinary continence. J Urol 1991;145:512-515.

Talcott JA, Rieker P, Propert Kf, et al: Patient-reported impotence and incontinence after nerve-sparing radical prostatectomy. J Natl Cancer Inst 1997;89:1117-1123.

Tefilli MV, Gheiler EL, Tiguert R, et al: Quality of life in patients undergoing procedures for locally recurrent prostate cancer. J Surg Oncol 1998;69: 156-161.

Tiguen R, Gheiler EL, Gudziak MR: Collagen injection in the management of post-radical prostatectomy intrinsic sphincteric deficiency. Neurourol Urodyn 1999;18:653-658.

Tomaschi W, Suster G, Holtl W: Bladder neck strictures after radical retropubic prostatectomy: Still an unsolved problem. Br J Urol 1998; 81:823- 826.

Toppercer A, Tetreault JP: Compliance of the bladder: An attempt to establish normal values. Urology 1979;14:204-205.

Turner-Warwick R: The sphincter mechanisms: Their relation to prostatic enlargement and its treatment. In Hinman F Jr (ed): Benign Prostatic Hypertrophy. New York, Springer-Verlag, 1983, p 809.

Van Kampen M, De Weerdt W, Van Poppel H, et al: Effect of pelvic-floor re-education on duration and degree of incontinence after radical prostatectomy: A randomised controlled trial. Lancet 2000;355: 98-102.

Walsh PC, Marschke P, Ricker D, et al: Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy are high. Urology 2000;55:58-61.

Walsh PC, Parfin AW, Epstein JI: Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: Results at 10 years. J Urol 1994; 152:1831-1836.

Wei JT, Montie JE: Comparison of patients' and physicians' ratings of urinary incontinence following radical prostatectomy. Semin Urol Oncol 2000;18:76-80.

Winters JC, Appell RA. Rackley RR: Urodynamic findings in postprostatectomy incontinence. Neurourol Urodyn 1998;17:493-498.

Woodside JR, McGuire EJ: Technique for detection of detrusor hypertonia in the presence of urethral sphincteric incompetence. J Urol 1982: 127:740-743.

Yalla SV, Karsh L, Kearney G, et al: Potprostatectomy incontinence: Urodynamic assessment. Neurourol Urodyn 1982;1:77-87.

Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, et al: Long term (15 years) result after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. J Urol 1994:152:1850-1857.

29
INCONTINENCIA URINARIA: TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO

Christopher K. Payne

Prevalencia e impacto de la incontinencia urinaria

Indicación y fundamento de las terapias "conservadoras"

Visión general

Herramientas. Tratamientos primarios
- Terapia conductual
- Rehabilitación del piso pelviano
- Terapia médica
- Dispositivos para la incontinencia de esfuerzo
- Dispositivos de soporte vaginal/pesarios

Neuromodulación de vejiga hiperactiva
- Antecedentes de estimulación del nervio sacro
- Visión global de la terapia
- Resultados
- Futuro

Un enfoque práctico del tratamiento conservador. Tratamiento individualizado
- Aspectos generales. Objetivos de los pacientes
- Planificación del tratamiento. Recolección de datos
- Tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo femenina
- Vejiga hiperactiva e incontinencia asociada con el detrusor

Vejiga hiperactiva refractaria

El problema de la incontinencia mixta

Resumen

PREVALENCIA E IMPACTO DE LA INCONTINENCIA URINARIA

Las cifras se repiten de forma pasmosa 13 millones de norteamericanos incontinentes, el 10 al 35% de los adultos, el 50% de los adultos hospitalizados y 26,3 mil millones de dólores de costo a la sociedad en 1995 solo por el tratamiento de la incontinencia urinaria (IU) en sujetos mayores de 65 años (Wagner y Hu, 1998). Los costos por paciente que generaron a la sociedad aumentaron el 174% de 1984 a 1995 (Hu, 1986; Wagner y Hu, 1998). Aunque el incremento de la prevalencia puede deberse en parte a la mayor conciencia y el diagnóstico, la omnipresencia de la afección, unida a las tendencias demográficas que indican un crecimiento de la población anciana, convertirá este problema en un desafío crítico para los urólogos en las próximas décadas. No solo es prevalente, la IU devasta vidas. Un "cáncer social", la IU afecta todas las facetas de la vida humana (trabajo, hogar, social, física, sexual, psicológica y médica).

En varios estudios se documentó el impacto serio de la incontinencia (Ekelund y Rundgren, 1987; Wyman y col., 1987; Herzog y col., 1988; Hunskaar y Visnes, 1991; Lam y col., 1992; Grimby y col., 1993; Kelleher y col., 1994). Los pacientes con incontinencia tienden a presentar baja autoestima, sienten vergüenza y culpa, que puede afectar su eficacia laboral y la participación en actividades sociales. **En varios estudios se comenzó a descubrir una relación entre IU y depresión** (Zorn y col., 1999; Dugan y col., 2000). La incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE) restringe la actividad física de los pacientes, muchos de los cuales son mujeres jóvenes saludables. Los efectos nocivos en el largo plazo de la reducción del ejercicio sobre la salud son dudosos, pero podrían ser importantes. **La incontinencia urinaria de urgencia (IUU) afecta la calidad de vida incluso más que la IUE debido a su naturaleza imprevisible.** Puede conducir a la pérdida del sueño así como a las limitaciones mencionadas. La actividad sexual y las relaciones interpersonales sufren debido a la incontinencia. **En un análisis mul-**

tivariable, la IUU semanal o más frecuente se asocia con mayor riesgo de caídas (odds ratio: 1,26) y fracturas (riesgo relativo: 1,34) en un grupo de mujeres ancianas que residen en sus hogares (Brown y col., 2000). **Por último, la incontinencia puede ser la circunstancia final que fuerza a un anciano discapacitado, pero que vive en su hogar, a internarse en una institución para su atención.**

La IU afecta a hombres y mujeres de todas las edades (Thomas y col., 1980). En términos globales, las mujeres están afectadas con mayor frecuencia, en una proporción aproximada de 2:1. En poblaciones más jóvenes, las mujeres predominan, debido a IUE. Con el envejecimiento, disminuye la diferencia asociada con el sexo, dado que la IUU se convierte en la entidad más importante. Aunque los estudios epidemiológicos actuales son inadecuados, la mejor evidencia sugiere que todos los grupos raciales se afectan en grado significativo (Lara y Nacey, 1994).

Esta epidemia "silenciosa" logró la atención en los Estados Unidos con la reunión de consenso de los National Institutes of Health de 1988 (Consensus Conference, 1990), seguida por la publicación de las primeras pautas de práctica de la Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) sobre IU en adultos en 1992 (Urina for Incontinence Guideline Panel), actualizadas en 1996 (Fantyl y col., 1996). Dos de las recomendaciones principales del panel de pautas se relacionan directamente con mejorar el reconocimiento de la IU y su aprobación como un problema médico importante:

- "Las pautas instan a esfuerzos enérgicos para educar a los profesionales de la salud sobre esta patología para que la conozcan lo suficiente como para diagnosticarla y tratarla."
- "Recomiendan que el público se asesore para que manifieste los problemas de incontinencia una vez que se producen y se le informe que ésta no es inevitable o avergonzante, sino una patología tratable o al menos controlable."

INDICACIÓN Y FUNDAMENTO DE LAS TERAPIAS "CONSERVADORAS"

Una tercera recomendación de las pautas de AHCPR de 1992 hiere en lo vivo de este capítulo:

- "Las pautas recomiendan que la cirugía, excepto en casos muy especiales, debe considerarse solo después de haber intentado con intervenciones conductuales y farmacológicas."

El fundamento de una estrategia conservadora es claro. **La IU no es una enfermedad inexorablemente progresiva. Una demora moderada en la terapia quirúrgica no hace que este tratamiento sea más difícil. Como se documenta aquí, las terapias "conservadoras" son eficaces, bien toleradas y seguras. Muchos pacientes las prefieren.** En la quinta encuesta de la National Association for Continence de 130.000 miembros, el 52% de los hombres y el 48% de las mujeres clasificaron las terapias conservadoras en general como "las más útiles" (National Association for Continence, 1999). **El impacto de la incontinencia varía en forma notable entre pacientes; los sentimientos y los objetivos del paciente deben tomarse en cuenta en la planificación del tratamiento.** Por lo tanto, en general es apropiado que se utilice en primer término el tratamiento menos invasivo que ofrece una oportunidad razonable de éxito.

VISIÓN GENERAL

La comprensión de todos los tratamientos para la incontinencia constituye un desafío para el urólogo, para que sea capaz de evaluar al paciente con eficiencia y cuidado, y entonces idear con él un plan terapéutico apropiado, que tome en cuenta el porblema y los objetivos de cada caso. En este capítulo la información presentada se refiere a las herramientas no quirúrgicas básicas utilizadas en el tratamiento de la IU –terapia conductual, ejercicios del piso pelviano (EPP) y biorretroalimentación, dispositivos, rehabilitación y terapia farmacológica–. Se analizan las terapias de segunda línea, entre ellas la estimulación eléctrica periférica, la estimulación magnética y la neuromodulación sacra.

La información detallada del paciente con incontinencia se trata en los capítulos 25, Evaluación neurológica y 27, Incontinencia urinaria: fisiopatología, evaluación y visión global de su manejo; **aunque es importante descartar patologías asociadas serias, la evaluación invasiva se necesita solo en casos excepcionales antes de iniciar el tratamiento con estas medidas conservadoras.** El foco aquí está solo en la parte de la evaluación que se relaciona en forma directa con la planificación del tratamiento. Por lo general es suficiente un diagnóstico que clasifique a los pacientes con IUE, IUU o IU mixta. Los pacientes con síntomas de vejiga hiperactiva (VHA) (el término genérico para urgencia y polaquiuria con incontinencia o sin ella) se tratan de la misma forma como los pacientes con IUU. El capítulo finaliza con algoritmos prácticos que proveen un medio racional para la aplicación de estos diversos instrumentos en cada paciente.

HERRAMIENTAS. TRATAMIENTOS PRIMARIOS

Terapia conductual

Terapia conductual describe un grupo de tratamientos basados en el concepto de que puede educarse al paciente con incontinencia sobre su patología y desarrollar estrategias para minimizar o eliminar la incontinencia. En oportunidades se reduce por error a la combinación de restricción de líquidos y micción programada aunque en realidad es una terapia mucho más rica –de hecho, uno de los problemas principales del término *terapia conductual* radica en que se utilizó de maneras tan diversas que su significado se diluyó y se volvió vago–. No hay un protocolo estándar para la "mejor" metodología.

Los objetivos compartidos de la terapia conductual se ilustran en la figura 29-1 (Payne, 2000); **las diferentes estrategias terapéuticas parten de la educación so-**

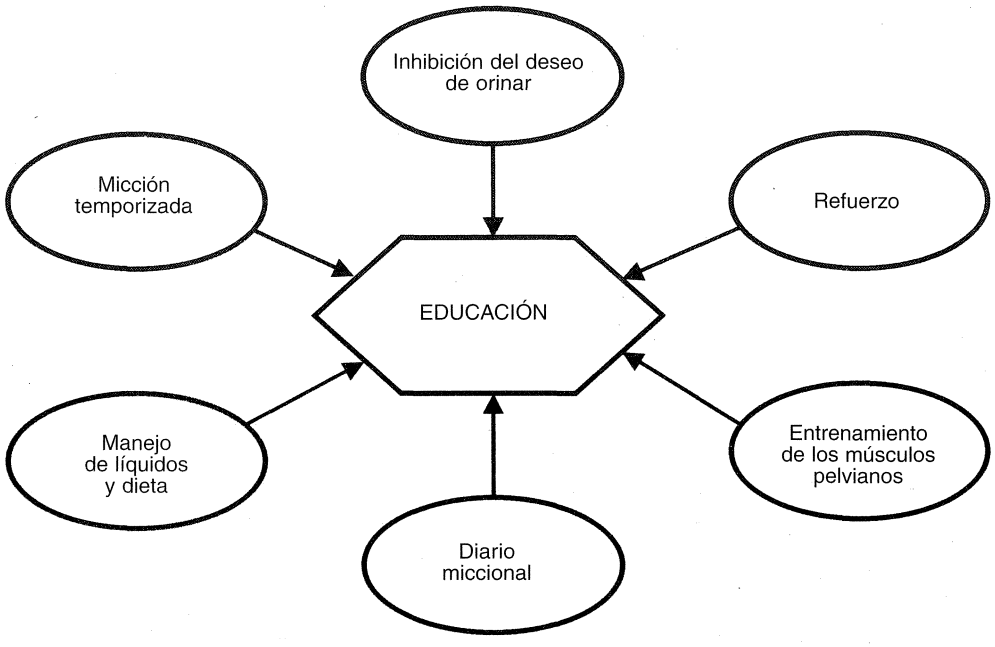


Fig. 29-1. La terapia conductual posee varios componentes diferentes, que se centran en la educación del paciente. Ésta conduce a la comprensión de la función normal del tracto urinario inferior y a la capacidad del paciente para autorregular estas funciones.

bre la función normal del tracto urinario. El foco es la educación. La terapia conductual comienza con la instrucción sobre la anatomía y la función normales del tracto urinario inferior. El paciente debe comprender el papel de la vejiga y los músculos del piso pelviano. Los diarios de micción enseñan al paciente sobre su propia función. Éstos se convierten en la base para la fijación del objetivo, que son la continencia y un intervalo de micción razonable. Todos los terapistas de la conducta emplean alguna forma de entrenamiento vesical/micción programada, y la diferencia se encuentra en realidad en el énfasis relativo. En cada caso se realizan evaluaciones repetidas en las que el desempeño del individuo se compara con los objetivos y se establecen nuevos objetivos, proporcionando un refuerzo positivo. Se enseña a los pacientes alguna forma de inhibición de la urgencia; el objetivo es separar la sensación de urgencia de la micción normal. Aunque no hay unanimidad respecto del manejo de líquidos y alimentos, el diario de micción identificará con claridad el subgrupo de pacientes con ingestión excesiva de líquidos.

La mayoría de los investigadores menciona las instrucciones para los ejercicios de Kegel como parte de la explicación de la anatomía normal y del papel de los músculos pelvianos; el empleo de contracciones para inhibir la urgencia con frecuencia también es una parte de la enseñanza. Este enfoque parece razonable; sin embargo, cuando un tratamiento que pretende ser una "terapia conductual" implica técnicas de rehabilitación del piso pelviano avanzadas tratadas más adelante, es mejor clasificarlo como una "estrategia conservadora" que utiliza terapia multimodalidad centrada en la rehabilitación del piso pelviano, y debe evaluarse por separado. De igual forma, el tratamiento farmacológico puede separarse de la terapia conductual, aunque en los primeros estudios ambos enfoques se combinaron.

Se revisaron la historia, la variedad de estrategias y los resultados de la terapia conductual (Payne, 2000). **Los primeros médicos dedicados a la terapia conductual establecieron la eficacia del entrenamiento vesical intensivo en pacientes internados en forma temporaria suplementado con fármacos** (Frewen, 1978), **luego con tratamiento ambulatorio** (Elder y Stephenson, 1980; Frewen, 1980), **y también, la durabilidad de la respuesta, con tasas del 85% inicial y el 48% a los 3 años** (Holmes y col., 1983) (cuadro 29-1). El grupo encabezado por Wyman y Fantyl tiene una visión más moderna de la terapia conductual, que demostró **una respuesta mayor que el 50% en pacientes con IUE e IUU** (Fantyl y col., 1991) (cuadro 29-2). Su técnica se describió bien (Wyman y Fantyl, 1991); se centra en la educación del paciente para recuperar el control cortical de la micción. El concepto es "aprendizaje operante", en el que el sujeto establece una meta conductual e intenta aproximarse en forma reiterada al objetivo con su conducta.

Un trabajo importante de Burgio y col. (1998) mostró resultados superiores con la combinación de terapia conductual y biorretroalimentación anorrectal en comparación con la medicación anticolinérgica sola (cloruro de oxibutina en dosis crecientes) en un grupo de pacientes con IUU e IU mixta (cuadro 29-3). No solo fueron levemente mejores las medidas subjetivas y objetivas de incontinencia con la terapia no farmacológica, sino que

Cuadro 29-1. *Resultados en el largo plazo de la terapia conductual*

Grupo de pacientes	*Curación/ mejoría*	*Recidiva*
Cistometrograma negativo	15/16 (94%)	1 (6%)
Reducción de la distensibilidad	19/21 (90%)	8 (42%)
Inestabilidad idiopática	9/10 (90%)	4 (44%)
Neurogénica	3/6 (50%)	3 (100%)

Información de Holmes DM, Stone AR, Barry PR. Biladder training 3 years on. Br J Urol 1983; 55:660-664.

Cuadro 29-2. *Terapia conductual ambulatoria*

Tipo de incontinencia	*Episodios de incontinencia*		
	Pacientes (N)	*Tratados/controles al inicio*	*Respuesta a las 6 semanas en tratados/controles*
IUE	88	23/22	10/19
ID ± IUE	35	16/24	6/19
ID sola	14	11/20	5/18
ID + IUE	20	20/29	7/20

ID, inestabilidad del detrusor; IUE, incontinencia urinaria de esfuerzo. Información de Fantyl JA, Wyman JF, McLish DK, y col. Efficacy of baldder trining in olde women whit urinary incontinence. JAMA 1991; 265:609-613. Copyright 1991, American Medical Association.

Cuadro 29-3. Terapia conductual contra terapéutica

Grupo	*Reducción de la incontinencia (%)*	*Percepción de mejoría (%)*	*Deseo de cambiar (%)*
Conductual	80,7	74	14
Oxibutinina	68,5	50,9	75
Placebo	39,4	26,9	75

Información de Burgio KL, Locher JL, Goode PS, y col. Behavioral vs. Drug treatment for urge urinary incontinence in older women. JAMA 1998; 280:1995-2000. Copyright 1998, American Medical Association.

mejoró en forma notable la satisfacción del paciente con el tratamiento. Caben destacar tres aspectos de este estudio: 1) la inclusión de pacientes con incontinencia mixta inclina los resultados a favor del grupo bajo tratamiento conductual debido a que se esperaría a que la oxibutina no mejore el componente de IUE, 2) este entrenamiento de biorretroalimentación representa un grado elevado de refinamiento y destreza y 3) los fármacos nuevos tenderían a funcionar mejor en términos de la satisfacción del paciente. De hecho, en un trabajo posterior del autor principal (Burghio y col, 2000) se confirma la clara realidad de que las terapias conductual y farmacológica son complementarias, no competitivas; el valor primario de esta investigación es subrayar el componente conductual en el plan terapéutico.

Rehabilitación del piso pelviano

El término *rehabilitación del piso pelviano* debería aplicarse a cualquier tratamiento pensado para aumentar la fuerza, el volumen y la función de los músculos del piso pelviano/elevadores. La rehabilitación muscular puede lograrse mediante una variedad de herramientas, que pueden clasificarse como "básicas" o "avanzadas", en función del costo y la complejidad de la terapia. En el ámbito del hogar se utilizan tratamientos básicos, no requieren equipamiento costoso o bien no lo necesitan y puede administrarlos un terapista relativamente inexperto. Los tratamientos avanzados se emplean en el consultorio con un terapista entrenado o requieren equipamiento más complejo.

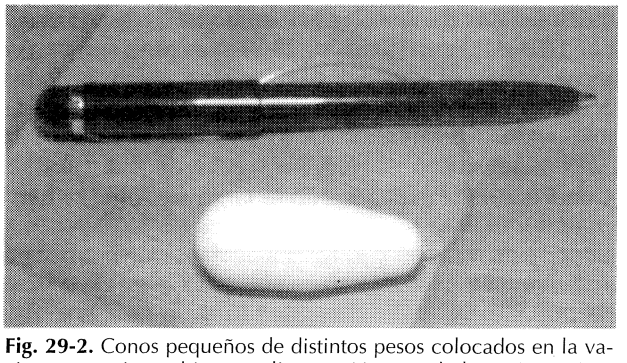


Fig. 29-2. Conos pequeños de distintos pesos colocados en la vagina proporcionan biorretroalimentación cuando la paciente siente que el cono se desliza y debe tensionar los músculos del piso pelviano para retenerlo. Suele venderse en juegos de cinco con pesos progresivamente mayores. (De Payne CK. Advances in nonsurgical treatment of urinary incontinence and overactive bladder. Campbell´s Urology 1999;1[1]:6.)

Terapia del piso pelviano básica

Los métodos básicos de la rehabilitación del piso pelviano son los ejercicios de Kegel, los conos vaginales y la perineometría simple en el hogar. Son económicos, de fácil manejo sin la ayuda de un terapista experimentado y pueden mejorar la función muscular. Cada uno está limitado en su aplicabilidad en la amplia población de pacientes con incontinencia, como se trata a continuación.

Los EPP o "kegels" se recomendaron en el tratamiento de la IU desde la década de 1950 (Kegel, 1948a, 1948b, 1956). El doctor Kegel enseñó a sus pacientes a contraer los músculos pelvianos con fuerza para tratar y evitar la incontinencia posparto. Los EPP constituyen el método más simple y económico para la rehabilitación del piso pelviano. **Lamentablemente, la mitad de los pacientes es incapaz de realizar la contracción apropiada con instrucciones simples** (Bump y col., 1991) **y hasta un cuarto promoverá de hecho la incontinencia con sus esfuerzos.** La recomendación indiscriminada de esta terapia a todos los pacientes con incontinencia creó una distorsión negativa según la cual los EPP son solo "algo para hacer" antes del tratamiento farmacológico o quirúrgico definitivo. También debe reconocerse que **Kegel utilizó de rutina con sus pacientes un perineómetro en uno de los primeros empleos documentados de la biorretroalimentación en la medicina.** Esto significa que los ejercicios de Kegel solos no deberían considerarse un tratamiento estándar en la rehabilitación del piso pelviano.

En el paso posterior a los EPP en costo y complejidad se encuentran los conos vaginales. Éstos son un método simple que provee biorretroalimentación en el hogar y se encuentran disponibles por menos de 50 dólares (fig. 29-2). El cono se coloca en la vagina sobre los músculos elevadores: la biorretroalimentación se produce cuando la paciente siente que el cono se desliza hacia abajo. La paciente debe tensar los músculos pelvianos para retener el cono. Cuando es capaz de sostener con facilidad el cono más liviano, se utiliza una sucesión de conos más pesados. Esto le provee biorretroalimentación en el mejoramiento de la fuerza. En 6 series publicadas con 189 pacientes se demostraron buenas respuestas permanentes,

con tasas de satisfacción del 40 al 70% entre quienes cumplieron con la terapia. El principal problema con los conos también se demuestra por una tasa acumulativa del 27,5% que es similar en las diferentes series (Payne 1996a). Un porcentaje considerable de pacientes simplemente no aceptará esta forma de terapia. Hay muchas limitaciones en el empleo de conos. **Muchas pacientes no usarán ningún dispositivo vaginal, un grupo considerable no será capaz de retener incluso el cono más liviano y algunas retendrán los conos con el empleo de los músculos aductores del muslo sin la contracción apropiada del elevador.** Es obvio que los conos no son útiles en el hombre con incontinencia.

La biorretroalimentación en el hogar es el más caro de los métodos básicos de rehabilitación del piso pelviano. Los perineómetros miden la presión vaginal o anal (según Arnold Kegel), están disponibles por alrededor de 100 dólares y, en teoría, serían más eficaces en el entrenamiento del paciente para que reconozca los músculos apropiados en comparación con los conos vaginales. Sin embargo, en la práctica **la biorretroalimentación basada en la presión recibió críticas debido a que la presión abdominal también se transmite a la sonda** (Bo y col., 1990a). La paciente puede efectuar la maniobra de Valsalva (que es contraproducente) y creer que los músculos pelvianos se contraen. Los dispositivos son más caros y presentan los mismos problemas de aceptación del paciente que los conos vaginales. La biorretroalimentación basada en la presión se reemplazó en gran medida por sistemas electromiográficos (EMG), que son más caros (250 a 400 dólares y más). Éstos reducen el problema con las maniobras de Valsalva pero no garantizan el aislamiento muscular apropiado debido a que registran la actividad de un solo grupo muscular. Están disponibles dispositivos utilizados con sensores vaginales, sensores rectales y parches perineales.

Terapia del piso pelviano avanzada

Biorretroalimentación

Cualquier terapia que requiera consultas regulares –ya sea por el criterio del terapista o por el uso de equipamiento costoso–, será mucho más cara que los tratamientos administrados en el hogar (y también presenta un costo para el paciente en términos de tiempo fuera del trabajo y otros detalles). La biorretroalimentación EMG en el consultorio tradicionalmente fue el nivel siguiente de terapia de piso pelviano en los Estados Unidos. **La biorretroalimentación comprende cualquier método de entrenamiento dirigido a que el paciente controle una función corporal proporcionándole información acerca de esa función. En este caso, el paciente espera lograr el control y el fortalecimiento de los músculos pelvianos. La información puede transmitirse en forma oral luego de la biorretroalimentación digital del examen, mediante la sensación de conos vaginales o con equipamiento mecanizado que emita señales auditivas o visuales que se correlacionan con la actividad muscular.**

Los sistemas de consultorio están disponibles en varios grados de complejidad y diferencias proporcionales en costos. Sin embargo hay que recordar que en ningún estudio se demostró que un dispositivo en particular sea responsable de restaurar la continencia. Al contrario, está claro que la motivación del paciente y la experiencia y la habilidad del terapista son los factores críticos para el éxito (Bo y col., 1990b). En artículos publicados en la literatura médica sobre incontinencia típicamente incluyen a terapistas físicos entrenados que se especializan en incontinencia y problemas del piso pelviano. En contraste, el terapista de la biorretroalimentación en el ámbito del "mundo real" con frecuencia es un enfermero o un técnico que posee solo un entrenamiento breve en la materia. Por último, la biorretroalimentación solo es una herramienta, una técnica de enseñanza; la mejoría real de la fuerza muscular y de la continencia depende del trabajo del paciente fuera del consultorio. La conclusión a la que se arriba con todas estas terapias del piso pelviano es que ningún equipamiento es tan importante como el esfuerzo que el paciente le dedica al programa.

Técnicas pasivas

La insatisfacción con el tiempo, el esfuerzo y la pericia requeridas para la biorretroalimentación en el consultorio condujo al interés por la terapia pasiva del piso pelviano. Las dos modalidades utilizadas en este tratamiento son la estimulación eléctrica periférica y la estimulación magnética. La estimulación eléctrica (E-Stim) puede administrarse mediante electrodos vaginales o anales.

La estimulación de alta frecuencia (en general 50 a 100 Hz) de los músculos del piso pelviano se usa para tratar la IUE al provocar en forma directa una contracción. En la literatura médica no está bien documentada la forma exacta en la que mejora la continencia –por modificación de la reacción muscular o al aumentar el volumen/fuerza–. La ventaja de esta modalidad radica en que solo depende de la adherencia del paciente, no del esfuerzo. El costo inicial (600 a 800 dólares) se compensa en parte por la administración del tratamiento en el hogar. E-Stim puede combinarse con biorretroalimentación en el consultorio utilizando la misma sonda en otros sistemas. También puede utilizarse para tratar a pacientes con IU o IU mixta.

La estimulación de baja frecuencia (5 a 20 Hz) se emplea para activar nervios inhibidores de la vejiga y reducir la inestabilidad. Este efecto también puede lograrse de manera menos activa con estimulación periférica mediante parches de electrodos en la distribución nerviosa perianal o tibial posterior (McGuire y col., 1983; Hasan y col., 1996). Los hombres encuentran que este tipo de terapia es más aceptable que los electrodos anales. E-Stim tiene una aplicabilidad amplia y un costo razonable. Lamentablemente, la literatura sobre E-Stim se caracteriza por muchos trabajos con pocos pacientes que utilizan diferentes dispositivos y algoritmos terapéuticos, con unos pocos que proporcionan seguimiento luego de la evaluación inicial de respuesta.

Además, el papel de la estimulación doble para la IU mixta no se evaluó en forma adecuada; este tratamiento sería ideal para esos pacientes utilizando fre-

cuencia elevada para el esfínter y baja frecuencia para la vejiga. Un estudio controlado prospectivo y extenso reveló que el 49% de los pacientes con inestabilidad del detrusor presentó parámetros urodinámicos estables ($p = 0{,}0004$) luego del tratamiento activo comparado con cambios insignificantes luego del tratamiento simulado (Brubaker y col., 1997). Sin embargo, no hubo modificación significativa en las variables clínicas (polaquiuria, incontinencia, mejoría subjetiva). En una revisión bibliográfica de 361 pacientes con IUU, inestabilidad, hiperreflexia o todos, los resultados globales revelaron que el 20% permaneció seco y un 37% mejoró en grado significativo con el empleo de una variedad de definición de resultados (Payne, 1996b).

La información clínicamente más útil la produjo el empleo de EMPI® (EMPI Corporation St. Paul, Minn). En un estudio aleatorizado controlado de mujeres con incontinencia de esfuerzo, **se demostró que E-Stim fue significativamente superior a la terapia simulada**. Los pacientes fueron tratados mediante estimulación vaginal en el hogar durante 15 minutos dos veces al día durante 12 semanas. Los episodios de pérdida urinaria disminuyeron de 3,1 a 1,8 (42%) por día, y el empleo de apósitos descendió de 6,2 a 4,1 (34%) por semana en el grupo de tratamiento; hubo aumentos discretos, estadísticamente no significativos en el grupo placebo. **Lo que resulta más importante, el mejoramiento clínico se correlacionó con la mejoría en la fortaleza de los músculos pelvianos en la perineometría (10,6 mm Hg inicial y 15,2 mm Hg al final del tratamiento en comparación con un descenso discreto en la fuerza en el grupo placebo)** (Sand y col., 1995). En un estudio ulterior se examinó el régimen terapéutico óptimo; **no hubo diferencia en el resultado entre la estimulación diaria y día por medio** (Richardson y col., 1996).

En 1999 la U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprobó el primer dispositivo comercial que emplea terapia de campo electromagnético para la rehabilitación del piso pelviano en la IU. La máquina Neotonus® (Neotonus Corporation, Marietta, Ga) provee un tratamiento no invasivo, pasivo del piso pelviano. El paciente se sienta en la silla de tratamiento, que emite ondas electromagnéticas dirigidas al área esperada de los músculos del piso pelviano. Una sesión de tratamiento típica dura 20 minutos e incluye estimulación de alta y de baja frecuencia. El estímulo de baja frecuencia desencadena una contracción de los elevadores tipo pulso, mientras que la mayor frecuencia produce más bien una contracción tetánica. Hay cierta flexibilidad para el clínico en la programación del tratamiento y el paciente ajusta la intensidad en un nivel cómodo.

Las ventajas de esta terapia serían la mayor aceptación del paciente debido a que no requiere sonda interna, un técnico con entrenamiento mínimo puede iniciarla y no necesita supervisión. La desventaja es que los tratamientos de dos veces por semana deben administrarse en el consultorio, lo que resulta inconveniente para muchos pacientes en comparación con el E-Stim en el hogar. La estimulación es inespecífica y puede involucrar cuádriceps, nalgas e incluso el útero, aunque la mayoría de los pacientes tolera bien el tratamiento.

El primer artículo publicado sobre esta terapia informó sobre un estudio no controlado en mujeres con IUE o IU mixta, 50 de las cuales completaron 12 tratamientos en 6 semanas y una evaluación de seguimiento de 3 meses (Galloway y col., 1999). Diecisiete (34%) permanecieron secas, los episodios de incontinencia disminuyeron de 3,3 a 1,7, y una prueba del apósito provocada mostró mejoría de 20 g al inicio a 15 g a las 8 semanas. En la evaluación urodinámica no hubo variación significativa en la capacidad vesical o en la presión del punto de pérdida con la maniobra de Valsalva, aunque 4 de 5 pacientes con inestabilidad del detrusor al inicio presentaron curvas de llenado estables en la evaluación de seguimiento. No se informó sobre el examen de la firmeza de los músculos del piso pelviano.

No hay información sobre el empleo de esta técnica en la IUU pura (o en hombres), aunque una técnica de estimulación magnética relacionada asuprime las contracciones inestables en la patología aguda (McFarlane y col., 1997). Es obvio que se necesitan estudios controlados comparativos, así como seguimientos prolongados. También debería reconocerse que no se prescribió terapia conductual ni ejercicios de Kegel en el hogar, y que los parámetros del tratamiento se eligieron en forma empírica; es claramente posible que estos resultados podrían haber mejorado con terapia más prolongada o más intensa o tratamiento combinado.

La terapia electromagnética parecería un competidor natural de los sistemas E-Stim, y sería interesante un estudio comparativo. El interrogante más importante es si cualquiera de las técnicas avanzadas provee mejor durabilidad de la respuesta. **Hasta que se conozca esa información, biorretroalimentación, E-Stim y terapia electromagnética son todas opciones terapéuticas competitivas para rehabilitar el piso pelviano cuando los ejercicios de Kegel son insuficientes.**

Resumen de técnicas

Se dispone de una amplia variedad de técnicas para la mejoría de la función del piso pelviano. Berghmans y col. (1998) publicaron un análisis crítico de todos los estudios clínicos aleatorizados que emplearon terapias del piso pelviano para tratar la IUE. Solo se identificaron 22 trabajos y 11 fueron de calidad adecuada como para incluirlos en el análisis. Llegaron a la conclusión de que **"existe evidencia firme de que los ejercicios de los MPP (músculos del piso pelviano) son eficaces en el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo aunque no hay evidencia de que estos ejercicios con biorretroalimentación sean más eficaces que si se practicaran solos." Por último, encontraron que "hay evidencia firme que sugiere que la electroestimulación es superior a la electroestimulación simulada", pero que la información limitada muestra "que no hay diferencia entre la electroestimulación y otras terapias físicas". Un segundo artículo del mismo grupo evaluó tratamientos para la IUU** (Berghmans y col., 2000). **Ocho de 15 trabajos se consideraron de calidad adecuada para el análisis. Llegaron a la conclusión que "hay poca evidencia para sugerir que el [re]entrenamiento vesical sea más eficaz que la falta de trata-**

miento (...) y terapia farmacológica". No hubo evidencia suficiente para llegar a la conclusión de que E-Stim fuera superior a la estimulación simulada, y la información fue insuficiente como para evaluar EPP con biorretroalimentación o sin ella.

Por lo tanto, parecería que, al menos por ahora, los EPP y el entrenamiento vesical deben considerarse las normas con las que se comparan otras modalidades. Sin embargo, los resultados originales excelentes informados por Kegel se produjeron con la asistencia del entrenamiento por biorretroalimentación en el consultorio, y muchos de los estudios que evaluaron los ejercicios de Kegel implicaron el empleo de terapistas físicos excelentes. Se requieren estudios en gran escala aleatorizados y controlados para determinar de manera definitiva qué pacientes se beneficiarán con las terapias más caras. Hasta que estos estudios se lleven a cabo, las recomendaciones terapéuticas se efectúan con el empleo de un algoritmo práctico presentado más adelante y se afectan en gran medida por los recursos locales, las preferencias del paciente y la cobertura de terceros.

Terapia médica

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la disfunción del tracto urinario inferior se tratan en detalle en el capítulo 26; Disfunción neuromuscular del tracto urinario inferior y su manejo. La siguiente exposición se centra solo en los fármacos de mayor relevancia en el tratamiento de IU y VHA.

Fármacos para incontinencia de esfuerzo

Se propusieron dos clases de fármacos en el tratamiento de la IUE: α-adrenérgicos y estrógenos. Información que sugiere que cualquiera de las dos clases es ampliamente eficaz en la población con incontinencia no es convincente, pero los fármacos son fáciles de usar y se consideran relativamente seguros, y la mejoría significativa se observa tan a menudo en la experiencia anecdótica que todavía se emplean con frecuencia. El α-agonista mejor estudiado, **fenilpropanolamina (FPA), se retiró del mercado norteamericano debido a la inquietud respecto de su asociación con accidentes cerebrovasculares hemorrágicos en mujeres jóvenes**. Kernan y col. (2000) comunicaron odds ratio ajustados de 16,58 y 3,13 para la asociación de accidente cerebrovascular hemorrágico con mujeres consumidoras de supresores del apetito que contenían FPA y con el empleo por primera vez de un producto con FPA, respectivamente. Ocho ensayos aleatorizados controlados con FPA en regímenes de 50 mg dos veces diarias fueron revisados en las pautas de AHCPR (Urinary Incontinence Guidelines, 1992). Aunque muy pocos pacientes permanecieron secos, en cinco de los ocho estudios se demostró mejoría estadísticamente significativa con la FPA respecto del placebo, con tasas de mejoría que variaron entre el 19 y el 60% en comparación con el placebo. En el presente hay una **alternativa conveniente aunque menos estudiada, la seudoefedrina, que está disponible en una forma de liberación sostenida para la congestión nasal**.

El empleo de estrógenos en la IUE es más polémico. El concepto siempre fue atractivo en teoría; hay un origen embriológico común de la uretra y la vagina, hay receptores de estrógeno en la vagina, y el inicio o el empeoramiento de la incontinencia es frecuente en el período perimenopáusico. No obstante, el tratamiento eficaz de la incontinencia con estrógenos en general evidenció ser un objetivo esquivo.

Las Urinary Incontinence Guidelines (1992) identificaron 8 estudios clínicos aleatorizados con empleo de estrógenos; hubo pocas curaciones, pero en la mayoría de los estudios se sugirió la superioridad de la terapia con estrógenos respecto del placebo. En un metaanálisis de todos los tipos de terapia estrogénica para todas las clases de incontinencia el sustento de la eficacia fue débil –"debido a que la información parece indicar beneficio de la terapia con estrógenos para el tratamiento de la incontinencia urinaria y como no se demostró evidencia que contradiga su empleo, parece razonable alentar su evaluación más profunda"– (Fantyl y col., 1994).

En completo contraste con estos resultados, **en un estudio aleatorizado, controlado con placebo, prospectivo a gran escala se demostró que la incontinencia empeoró en 4 años en el grupo que recibió la combinación de estrógeno conjugado 0,625 mg y medroxiprogesterona 2,5 mg diarios** (Grady y col., 2000) (fig. 29-3). Los autores señalaron que estos resultados se correlacionan con otros estudios observacionales que mostraron mayor riesgo de IU en ancianas tratadas con estrógenos. Este poderoso ensayo no refuta la utilidad teórica de la sustitución de estrógenos orales. Cabe destacar que los resultados no se analizaron según el tipo de incontinencia. Solo el 26% de los sujetos presentó IUE pura; si los estrógenos orales son eficaces solo para IUE, esto podría haberse perdido a pesar de las grandes cifras. En un estudio controlado reducido sobre estrógenos vaginales para IUE no se pudo probar eficacia (Henalla y col., 1989).

Se esperan ensayos más extensos con estrógenos vaginales para IUE (y VHA) debido a la percepción general acerca de que la sustitución vaginal es más eficaz para la atrofia urogenital. **De igual manera, debería explorarse la interacción entre α-agonistas y estrógenos, debido a que estudios controlados reducidos sugirieron sinergia entre los dos.** Por último, deben tomarse en cuenta los posibles efectos favorables del estrógeno sobre otros síntomas de la atrofia urogenital cuando la eficacia se sustenta con mayor firmeza (Cardozo y col., 1998).

Fármacos para la vejiga hiperactiva

Se demostró la eficacia de una variedad de fármacos colinérgicos en la supresión de la hiperactividad del detrusor. Se espera que la terapia farmacológica elimine la incontinencia en el 20 al 30% de los pacientes y produzca mejoría importante en el 50% a expensas de los efectos adversos importantes en la mayoría de los pacientes (Urinary Incontinence Guideline Panel, 1992) (cuadro 29-4). Para los propósitos prácticos, la discusión sobre los anticolinérgicos más antiguos aquí se limita a la oxibutinina, que se convirtió en la terapia estándar luego de su in-

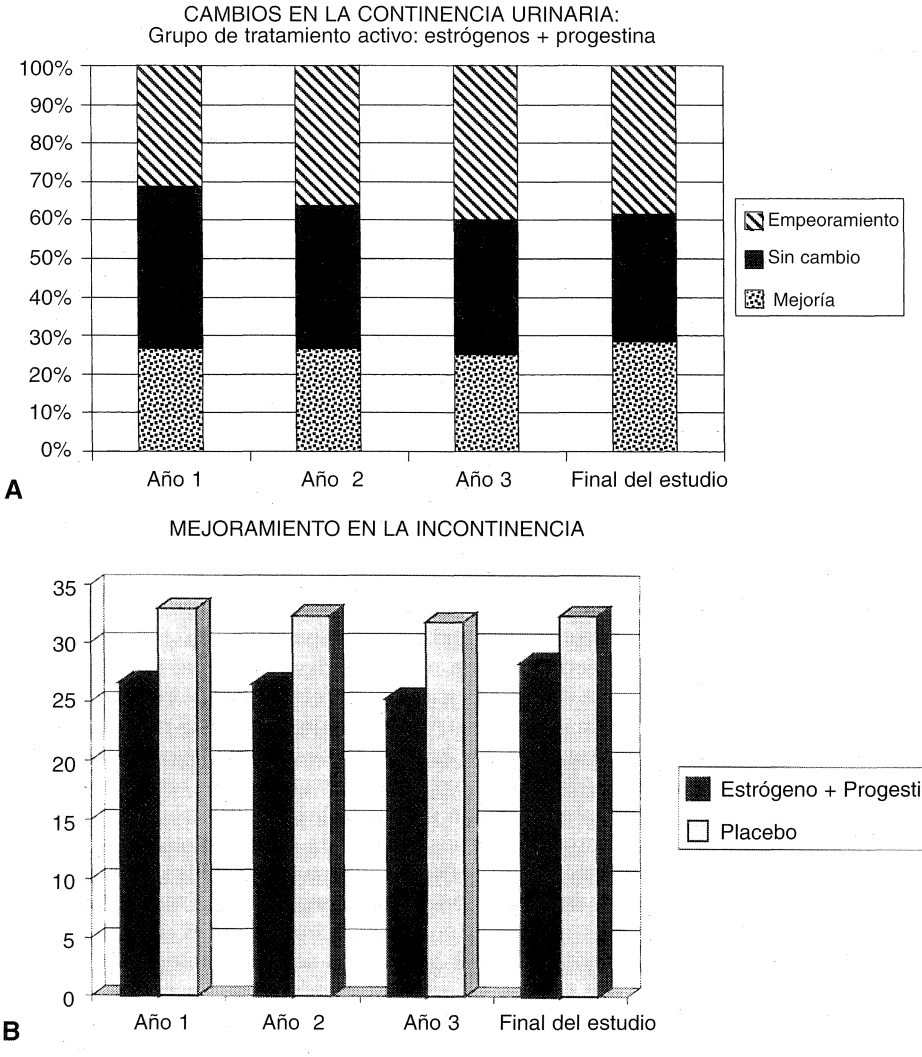


Fig. 29-3. A. Pacientes con incontinencia distribuidas en forma aleatorizada para recibir terapia de sustitución de estrógenos que experimentaron el empeoramiento de la incontinencia en este estudio de 4 años. **B.** Pacientes tratadas realmente evolucionaron peor en comparación con quienes recibieron placebo. (**A** y **B.** De Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, y col.: Effect of postmenopausal hormone on incontinenece: The heart and estrogent progestin replacements study. Obstet Gynecol 2000;97:116-120)

troducción. Véanse capítulos 23, Fisiología y farmacología de la vejiga y la uretra y 26, Disfunción neuromuscular del tracto urinario inferior y su manejo, para mayor tratamiento de la fisiología y la farmacología de la vejiga.

Los nuevos fármacos introducidos mejoran en forma notable los resultados de la terapia médica. La tolterodina (Detrol®), el primer fármaco nuevo eficaz para esta patología en más de 15 años, se introdujo en los Estados Unidos en 1998 y la FDA aprobó una forma de liberación prolongada (LP) de la oxibutinina (Ditropan XL®) a fines de ese año. Estos fármacos nuevos ya modificaron en gran medida la atención de los pacientes con VHA.

La tolterodina es un compuesto nuevo, un antagonista competitivo del receptor muscarínico. En el gato muestra selectividad por la contractilidad del detrusor sobre la secreción de la glándula salival que no se relaciona con la afininidad por el subtipo de receptor. Aunque en el ser humano la selectividad tisular no se demostró en forma directa, hay amplia evidencia clínica de selectividad funcional. La combinación de buena eficacia ante la hiperactividad del detrusor y reducción de los efectos adversos anticolinérgicos convirtieron a la tolterodina en el fármaco indicado con mayor frecuencia para VHA en los Estados Unidos.

Cuadro 29-4. *Terapia médica para la incontinencia de urgencia*

	Curación (%)	*Mejoría (%)*	*Efectos adversos (%)*
Propantelina	0-5	0-53	0-50
Oxibutina	28-44	9-56	2-66
Tricíclicos	31	20-77	0-70

Más de 1.600 pacientes participaron en una serie de estudios prospectivos con tolterodina. En un análisis agrupado de los cuatro principales trabajos en los que este fármaco se comparó con placebo u oxibutinina de liberación inmediata (LI), un total de 1.120 pacientes se distribuyeron al azar y se trataron (Appell, 1997). Para todos los grupos de tratamiento activo (oxibutinina LI, 5 mg 3 veces diarias; tolterodina, 1 mg 2 veces diarias y tolterodina 2 mg 2 veces diarias), se produjo una reducción estadísticamente significativa desde el inicio en las micciones por 24 horas y en los episodios de incontinencia por 24 horas. **Todos los grupos mostraron disminuciones similares del 20% en las micciones y reducción del 40 al 60% en los episodios de incontinencia. La dosis de 2 mg 2 veces diarias de tolterodina fue equivalente a**

la de 5 mg 3 veces al día de oxibutinina LI para la reducción de la incontinencia. Se informó sequedad de boca en el 16, el 24, el 40 y el 78% de los grupos placebo, 1 mg de tolterodina, 2 mg de tolterodina y oxibutinina LI, respectivamente. El 60% de los que recibió oxibutinina y solo el 17% de los tratados con 2 mg de tolterodina informaron sequedad de boca moderada o severa. Por último, la interrupción del tratamiento por efectos adversos ascendió al 20% en el grupo oxibutinina, el 8% en el que recibió 2 mg de tolterodina, el 2% entre los que consumieron 1 mg de tolterodina y el 5% en los pacientes que recibieron placebo. Wein y col. (1999) informaron un seguimiento abierto de un año en el que 512 de 815 pacientes (63%) completaron el tratamiento. Los que continuaron el tratamiento farmacológico mantuvieron su mejoría en las micciones (de 10,9 a 8,6), incontinencia diaria (2,9 a 1,6) y volumen orinado promedio (159 hasta 190 mL). No hubo cambios electrocardiográficos relevantes para la clínica detectados durante los ensayos clínicos con tolterodina. No hubo interacciones farmacológicas importantes. Se necesita ajuste de dosis en la cirrosis y quizás en caso de deterioro renal. Van Kerrebroeck y col. (2001) presentaron un trabajo sobre una preparación nueva de tolterodina de una administración diaria. **La eficacia, para episodios de IUU como medida de resultado, aumentó un 18% en comparación con la preparación LI y la sequedad de boca disminuyó un 23%**, lo que promete mayor mejoría en la atención de los pacientes con VHA.

La Alza Corporation (Mountain View, Calif), una compañía especializada en sistemas de administración de fármacos, adquirió los derechos de la oxibutinina LI bajo el nombre comercial Ditropan®. **Alza incorporó la medicación estándar con su tecnología patentada OROS (osmótico oral) para su liberación controlada.** El concepto de este nuevo producto, oxibutinina LP (Ditropan XL®), es que la liberación lenta produce un nivel de equilibrio estable sérico del fármaco continuo que mejorará el perfil de efectos adversos. La premisa es que los efectos adversos se asocian en mayor medida con niveles pico mientras que la eficacia se relaciona más con el nivel valle.

La oxibutinina LP se probó en más de 400 pacientes en una serie de estudios aleatorizados controlados, en comparación con la oxibutinina LI en pacientes con tolerancia conocida al fármaco. El enfoque se eligió debido a que el objetivo fue simplemente mostrar la equivalencia de una formulación nueva de un compuesto existente, y no probar otro nuevo. Aunque ésta fue una estrategia lógica, debe reconocerse que produce una población de pacientes "enriquecida" debido a que se demostró que los sujetos toleran los anticolinérgicos.

Se demostró que la oxibutinina LP es superior al placebo en la reducción de la IUU (92 contra 45%) en un estudio con tres grupos (con oxibutinina LI) de 82 pacientes de sexo femenino (Schmidt, 1998). **En 105 pacientes aleatorizados a las formas LP o LI hubo reducción comparable de los episodios de incontinencia semanal (27,4 a 4,8 con LE, 23,4 a 3,1 con LI)** (Anderson y col., 1999). **El 87% de los que recibieron la forma LI manifestó sequedad de boca en comparación con el 68% de la preparación LP ($p = 0,04$).** La sequedad de boca moderada a intensa se registró en el 46 contra el 25%, de nuevo a favor de la preparación LE. Por el contrario, Versi y col. (2000) no observaron diferencia importante entre las preparaciones de oxibutinina LP y LI respecto de sequedad de boca (48 contra 59%, respectivamente, $p = 0,09$), aunque una cantidad significativamente inferior de pacientes tratados con la formulación LP manifestó sequedad de boca moderada a intensa ($p = 0,007$).

Como con cualquier terapia nueva, una controversia considerable rodea la introducción de estos dos fármacos nuevos para la VHA. Lamentablemente, gran parte de la polémica se basa en la desinformación o la interpretación inadecuada de los datos. El simple hecho es que **no se llevó a cabo ningún estudio comparativo directo como para permitirle al médico la evaluación apropiada de las ventajas y las desventajas relativas de los dos fármacos**. Aunque ambos se compararon con la oxibutinina LI, los diseños de los estudios son tan diferentes que la extrapolación de los datos es como mínimo peligrosa. Es importante recordar los diseños de los estudios y sus fundamentos. La tolterodina fue un compuesto nuevo y probado en una cantidad extensa de sujetos, la mayoría de los cuales no había recibido medicación –sin hallarse bajo tratamiento–. Tanto la seguridad como la eficacia debieron demostrarse de forma concluyente. La oxibutinina LP fue simplemente una reformulación de un compuesto existente con un extenso registro de empleo en seres humanos. Había una presunción general de seguridad y eficacia por lo que **el fármaco se estudió en una cantidad más reducida de sujetos "experimentados", con tolerancia conocida a los anticolinérgicos. Esos pacientes tienden con mayor frecuencia a tolerar un fármaco, aunque no siempre responden mejor si la pesquisa es solo para la tolerabilidad**. El punto fue simplemente mostrar que la forma LP era equivalente a la LI; fue todo lo necesario para obtener la aprobación regulatoria. También se comunicaron buenos resultados con el empleo de oxibutinina LP en un estudio a rótulo abierto no controlado con criterios de inclusión menos estrictos (Gleason y col., 1999).

El punto clave es que cuando las poblaciones en estudio son diferentes (y aquí pueden ser muy distintas), es imposible comparar los resultados entre los ensayos. **En definitiva ningún fármaco pudo demostrar superioridad en la eficacia respecto de la oxibutinina LI convencional.** Por ende, hasta que se efectúe un ensayo comparativo correctamente diseñado, debe presumirse que los fármacos poseen eficacia equivalente. Se completó un estudio semejante, denominado Overactive Bladder: Ludging Effective Control and Treatment (OBJECT) patrocinado por Alza Corporation, en el que se comparó una dosis de 10 mg de oxibutinina LP con 2 mg dos veces diarias de tolterodina. Los interrogantes persistirán incluso después de que los resultados se analicen debido a que la forma LP de tolterodina también justificará una comparación directa.

En la misma veta se observaron diferencias importantes en cuanto a los eventos adversos mediante la comparación entre estudios. La gran diferencia en la frecuencia de boca seca favorece notablemente a la tolterodina en un

39,5 a un 60,8%, y debería aceptarse que es significativo debido a que los pacientes tratados con oxibutinina LP toleraban el fármaco. Por otra parte, **el diseño oxibutinina empleó una titulación de la dosis forzada. Esto intensificaría los resultados de eficacia, aunque también aumentarían de forma similar los eventos adversos**.

Otros efectos colaterales importantes registrados en los estudios clínicos son constipación, somnolencia, cefalea, visión borrosa, mareos y dispepsia. La diferencia en la somnolencia (11,9 contra 3%) es notable y podría ser consecuencia de las propiedades farmacológicas de base. La tolterodina es mucho menos liposoluble que la oxibutinina y por ello presenta menor tendencia a atravesar la barrera hematoencefálica. El metabolito activo de la tolterodina, DD-01, es 10 veces menos soluble. En consecuencia, podría haber una diferencia fisiológica en los efectos sobre el SNC entre los dos productos. Por otra parte, esto nuevamente podría deberse a la titulación forzada en el protocolo oxibutinina LP. Se encuentran en desarrollo estudios prospectivos sobre los efectos de estos fármacos en la función cognitiva. Como se mencionó, toda la información de los efectos adversos provienen de referencias de la FDA, no de ensayos comparativos directos. La importancia clínica fundamental de estos puntos se determinará solo mediante un estudio clínico apropiado aleatorizado doble ciego.

En la práctica clínica es justo indicar que ambos fármacos representan un producto superior para los pacientes con VHA. La oxibutinina LI aporta eficacia equivalente, un plan de dosis más conveniente y menos efectos adversos. Ambos fármacos ahora están disponibles como dosis diaria única, que puede mejorar el cumplimiento. La tolterodina tiene la ventaja de una dosis única estándar sin titulación, que es más conveniente para el paciente y el médico. **Ambas preparaciones de oxibutinina requieren la titulación de la dosis; los pacientes con una dosis estable de la forma LI pueden recibir la forma LP 1:1 y entonces es posible comprobar que incluso son tolerables dosis mayores.** En el estudio de aumento de la dosis de oxibutinina LP, las dosis finales variaron entre 5 y 30 mg diarios, aunque no se informó el desglose exacto de la dosis final. La información del prospecto indica que el 77% de los pacientes recibió 15 mg o menos. Aunque la tolterodina se utilizó en dosis superiores, la incidencia de sequedad bucal aumenta. Dada la diferencia importante en cuanto a costo entre la oxibutinina LI y los fármacos nuevos, hay un interrogante real respecto de la relación entre costo y beneficio cuando se requieren dosis mayores de las habituales de cualquier agente.

En el cierre de la exposición sobre fármacos, debe hacerse una mención especial respecto de la imipramina. Ésta ejerce una variedad de efectos en el tracto urinario inferior, como mayor cierre del cuello vesical y de la uretra proximal, y supresión de la hiperactividad vesical. Debido a esta combinación de efectos, algunos clínicos utilizan la imipramina como fármaco de elección en el paciente con IU mixta. Aunque solo está aprobada para el tratamiento de la enuresis en niños, **también es el agente de elección sumado a los anticolinérgicos estándar para producir un efecto aditivo en la VHA**. Aunque se mantiene como un agente útil, su utilidad debe medirse en relación con los riesgos, incluidos los efectos anticolinérgicos estándar así como su cardiotoxicidad. Es notablemente arritmogénica y debe emplearse con cuidado, en particular en los ancianos.

Dispositivos para la incontinencia de esfuerzo

Aunque las prótesis de soporte vaginal se encuentran entre los dispositivos médicos más antiguos, en los últimos años surgió un interés notable por el desarrollo de productos específicos para la IU. El interés en el tema lo ilustró una presentación de Roger Dmochowski en el encuentro de 1998 de la American Urological Association que contribuyó en gran medida con la organización de esta sección.

Aspectos generales

Hay una impresión general de que los pacientes buscarán activamente terapia no quirúrgica y no farmacológica segura y eficaz. Aunque parecería razonable la existencia de este mercado, hasta el presente no se explotó debido a que todavía ningún dispositivo fue exitoso desde el punto de vista económico y todos los dispositivos desarrollados en época reciente se retiraron. Por lo tanto, vale la pena examinar las premisas básicas detrás del apuro por estos dispositivos y los aspectos de la vida real que afectan la comercialización.

Los argumentos para el empleo de dispositivos pueden sintetizarse como sigue (Payne, 2000):

- Los pacientes son escépticos respecto de los resultados de la cirugía, debido a artículos recientes en los que se demostraron malos resultados en el largo plazo.
- Los pacientes temen los riesgos, las posibles complicaciones y los inconvenientes de la terapia quirúrgica.
- La terapia médica para la IU es inadecuada. No hay una terapéutica médica eficaz para la IUE. Aunque los anticolinérgicos podrían ayudar a algunos de los que presentan IU mixta, poseen eficacia limitada, así como efectos adversos importantes. Mientras que los agentes nuevos se toleran mejor, los pacientes con frecuencia son renuentes a comprometerse con un curso indefinido de una terapia farmacológica y a posibles complicaciones asociadas.
- Los pacientes pagan los apósitos protectores. Estarían dispuestos a pagar aún más por un dispositivo que no solo controla la pérdida sino que en realiidad la previene.
- La terapia con dispositivos se aceptará como rentable en esta era de asistencia gerenciada y capitación.

Al mismo tiempo, varios dispositivos eficaces tuvieron recepciones tibias. ¿Por qué hay esa diferencia entre los resultados clínicos registrados y la utilidad esencial de estos dispositivos? El factor primario radica en que los estudios clínicos, en particular los de los dispositivos, están compuestos por pacientes e investigadores muy motivados. Los pacientes con frecuencia responden a avisos publicados en los medios de comunicación y buscan terapias

nuevas. Estos sujetos no representarían al paciente medio de un consultorio, sino más bien una selección reducida de la población con incontinencia, lo que crea una distorsión no apreciada. El propósito de los estudios clínicos es estudiar la seguridad y la eficacia, que es exactamente lo que se logra. Cuando los dispositivos muestran una tasa elevada de satisfacción, debe reconocerse que los sujetos con frecuencia se "autoseleccionan" para el éxito al buscar estos ensayos. Sin embargo, incluso cuando se demuestra que las estimaciones de seguridad y eficacia son precisas para poblaciones más grandes, la mayoría de los ensayos proporciona escasa ayuda en la definición del papel clínico final de un producto en particular.

Además de los puntos recién tratados, deben considerarse otras distorsiones sociales al presentar un dispositivo al mercado de pacientes incontinentes:

- Los dispositivos se asocian con enfermos y ancianos, una opción de "último recurso" para los que no pueden tratarse por métodos convencionales.
- Mientras que los pacientes son de hecho escépticos a las terapias quirúrgicas y farmacológicas, también lo son a los dispositivos. Hay un miedo instintivo a la infección que no se mitiga con facilidad.
- Se asumió que los dispositivos eficaces deberían en esencia "crear su propio mercado", pero los esfuerzos para llegar a la población incontinente fueron todos ineficaces.
- Ningún fabricante de dispositivos encontró la forma de atraer a la comunidad médica "a bordo". Fuera de la minoría de pacientes cubiertos por contratos de capitación, el médico tiene escaso incentivo para promover el dispositivo. Se requiere mucho más trabajo y esfuerzo para demostrar el empleo apropiado del dispositivo de lo que se recibe en compensación. El resultado típico es que un dispositivo se menciona como una opción (sin entusiasmo), el paciente no responde y el tema se abandona.
- La importancia de la selección apropiada del paciente no se destacó en la comercialización.
- Los costos que debe asumir el paciente no lo incentiva; algunos dispositivos poseen costos iniciales elevados y otros tienen costos fijos elevados.

Aunque esos conflictos evitan la amplia aceptación de la terapia con dispositivos, todavía hay interés considerable en el área y un campo extenso para la innovación. Por lo tanto, vale la pena analizar los dispositivos disponibles para comprender sus fortalezas, debilidades y papeles. Los dispositivos se dividen en las categorías "oclusivos" y "de soporte", pero es probable que sea mejor clasificarlos en dispositivos con base en el meato uretral, tutores uretrales y soportes vaginales. Solo en el caso de los dispositivos uretrales se requirieron registros de seguridad en el largo plazo, por lo que la literatura médica respecto de otros tipos de dispositivos es inadecuada por completo.

Dispositivos en el meato uretral

Al menos tres dispositivos que se colocan en forma directa en el meato uretral se comercializaron para la IUE femenina. El mecanismo de acción exacto de estos dispositivos no está claro. Por lo general, poseen un reservorio pequeño o cierta capacidad absorbente. Pueden crear un "dique" para evitar pérdida, trabajar mediante absorción o incrementar el cierre uretral. Los dispositivos Capsure®, Femassist® e Impress® fueron aprobados para su comercialización pero todos se discontinuaron debido a la falta de entusiasmo de los pacientes.

Estos dispositivos ofrecían varios beneficios posibles en la terapia de la IUE. Claramente serían las formas menos invasivas de terapéutica, casi equivalentes al apósito. Son pocos complicados, casi tan simples como un fármaco. Se demostró buena eficacia para la IUE leve a moderada, según lo detalló Dmochowski (1998):

- Capsure®: 84/100 completaron 3 meses; 48% seco/97% mejoró según la prueba del apósito
- Femassist®: 20/56 mejoraron; 15 lo utilizarían por tiempo prolongado
- Impress®: 17/19 se curaron/mejoraron de acuerdo con la prueba del apósito

Por otra parte, la colocación no siempre es fácil y no todos los pacientes tuvieron los recursos para afrontar los problemas iniciales en la utilización. Para algunos tipos de hábitos corporales simplemente no fue posible colocar el dispositivo. Éste no es eficaz para la pérdida por esfuerzo severa o de urgencia. Por último, la irritación tisular local constituyó un problema menor aunque común. Se estudian varios productos de segunda generación y es casi seguro que las mejoras propiciarán un papel para ellos en el futuro. El interrogante principal es si los productos con base en el meato ganarán una cuota mayor en el mercado de la industria de los apósitos protectores o de otras formas de terapia de la incontinencia, incluida la cirugía.

Tutores y catéteres uretrales

Se investigaron dos tipos de dispositivos: 1) tutores o tapones para la IUE que se ocluyen en forma pasiva y coaptan la uretra y que deben retirarse para orinar, y 2) catéteres para la retención urinaria. La mayoría de los catéteres diseñados poseen motores internos que permiten que el paciente elimine la orina sin retirar el dispositivo, pero uno de ellos, el ContiCath® (ContiMed Corporation, Minneapolis, Minn) (Corujo y col., 1999) permite que la orina atraviese el catéter a través de los surcos profundos. Parecería que éste sería eficaz solo para la retención por obstrucción con función del detrusor intacta, y solo en un subgrupo de estos pacientes. El primer tutor aprobado por la FDA para su comercialización, el Reliance® (UroMed, Inc, Needham, Mass), se retiró del mercado. El tutor de segunda generación FemSoft® (Rochester Medical Corporation, Stewarville, Minn) (fig. 29-4) fue aprobado por la FDA en 1999, pero todavía no hay estudios publicados sobre él. Todavía no se aprobó catéter alguno. La siguiente exposición se centra en los dispositivos para la IUE (tapones uretrales/tutores), aunque muchos de los principios también se aplican a los catéteres en estudio.

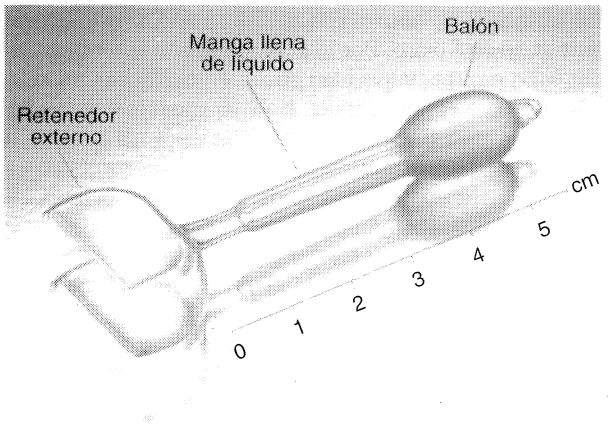


Fig. 29-4. Dispositivo Insert del FemSoft® uretral. (Cortesía de Rochester Medical Corporation, Stewartville, Minn.)

El estudio multicéntrico que condujo a la aprobación del dispositivo Reliance® incluyó a 255 pacientes de ocho centros. De ellos, 135 completaron al menos 4 meses con el dispositivo y se consideraron evaluables. Los resultados fueron indiscutiblemente buenos, con **un 80% de los sujetos que permaneció seco usando el dispositivo y un 95% que mejoró** (Staskin y col., 1998). **En un informe de un año de seguimiento, la eficacia se mantuvo, pero hubo complicaciones significativas, aunque la mayoría de carácter menor, como infección urinaria (30%), hematuria macroscópica (24%) y cambios locales en la cistoscopia (9%)** (Miller y Bavendam, 1996). Este dispositivo podría haber sido útil, pero fue un fracaso, sobre todo debido a la escasa aceptación de los pacientes. Como lo informa el prospecto de la FDA, el FemSoft® se probó en 150 mujeres en ocho centros. La información proviene de 68 mujeres (45%) luego de 12 meses. La pérdida de orina de acuerdo con la prueba del apósito disminuyó de 26,3 a 0,5 g. La satisfacción en general fue buena; en una escala de cinco puntos, en la que 1 representa "muy fácil" y 5 "difícil", los puntajes ascendieron a 2,46 para la inserción, 1,87 para la comodidad mientras se usaba y 1,33 para la extracción. Hubo una cantidad importante de acontecimientos adversos: el 29% de los pacientes experimentó bacteriuria; un 25% infección urinaria sintomática; el 23% síntomas vesicales de irritación y el 5% problemas con el dispositivo.

¿Hay lugar para un dispositivo uretral en el tratamiento de la IUE femenina? Los argumentos a favor parecen convincentes, al menos en el análisis inicial. No hay duda de que el Reliance® fue efectivo en la interrupción de la IUE; es probable que tales dispositivos actúen mediante la creación de un sellado suave y extenso en la uretra proximal que debería producir una resistencia elevada al flujo urinario y a la incontinencia. El dispositivo ideal por lo tanto debería ser útil en la incontinencia anatómica o la disfunción esfinteriana intrínseca, pero no en la uretra completamente rígida en "boquilla de pipa". Aunque la cantidad acumulativa de efectos colaterales fue elevada, hay acuerdo general en que la mayoría fueron problemas locales menores; los pacientes compararon el dispositivo con el uso de lentes de contacto en que fue casi imperceptible después de algunos días. Los efectos colaterales locales podrían reducirse más con materiales más hidrófilos.

Por el contrario, las limitaciones de los dispositivos uretrales son considerables. **Éstos son aplicables solo en la IUE pura.** Si hay urgencia, tenderá a exacerbarse por el dispositivo y el paciente perderá orina y al dispositivo con una contracción vesical involuntaria. La posibilidad de hematuria e infecciones es aterradora para los pacientes, y debería reconocerse que no hay información exacta disponible "en el largo plazo" respecto de la seguridad. Los dos problemas más importantes son que solo un pequeño porcentaje de la población con IUE parece estar dispuesto a insertar instrumentos en la uretra para mantenerse seca, sin importar qué tan eficaz puede ser el dispositivo, y que los médicos tuvieron escaso incentivo para trabajar sobre esta negativa. Se requiere mucho tiempo para que médicos y enfermeros entrenen de manera adecuada a los pacientes sobre su uso y superar los problemas iniciales; este tiempo es aceptable en el contexto de un trabajo clínico pero en la práctica el reembolso es insuficiente. Un problema crítico que enfrenta cualquier fabricante de dispostivos uretrales será la creación de un sistema de distribución que presente el producto a los pacientes adecuados en una forma favorable mientras ofrece el apoyo necesario para superar los primeros problemas.

Dispositivos de soporte vaginal/pesarios

Los pesarios se utilizaron durante años en el tratamiento del prolapso de órganos pelvianos y patologías del útero (Miller, 1995). Aunque el concepto de un dispositivo de soporte vaginal se apreció mucho tiempo y muchas pacientes informaron menos IUE cuando utilizan un tampón, el primer dispositivo diseñado de manera específica, probado y aprobado para el tratamiento de la IUE se desarrolló en época reciente. Los dispositivos más antiguos como los pesarios Smith y Hodge se utilizaron con frecuencia para la IUE, aunque hay muy poca información clínica (Bhatia y col., 1983; Bergman y Bhatia, 1984). La prótesis de soporte del cuello vesical Introl® se estudió en varios centros desde su descripción inicial (Biswas, 1988), siempre con buenos resultados. Lamentablemente, como se observó con otros dispositivos, no tuvo éxito en el mercado y se retiró. Sin embargo, el dispositivo resultó eficaz y un producto similar podría cumplir un papel importante en el futuro.

El Introl® es un dispositivo simple y sostiene en forma mecánica el cuello vesical hipermóvil (fig. 29-5). **Los pacientes lo consideraron significativamente menos invasivo que un dispositivo de tapón y por lo tanto estuvieron más dispuestos a considerar un período de prueba. Las ventajas de los dispositivos de soporte vaginal son: 1) podrían aplicarse en la mayoría de la población con incontinencia (los que presentan IUE pura o IU mixta e hipermovilidad uretral), 2) no requieren evaluación específica, como urodinamia, 3) pueden emplearse "según la necesidad" para la IUE predecible (al igual que otros dis-**



Fig. 29-5. Prótesis de soporte del cuello vesical Introl®. (Cortesía de UroMed Corporation, Needham, Mass.)

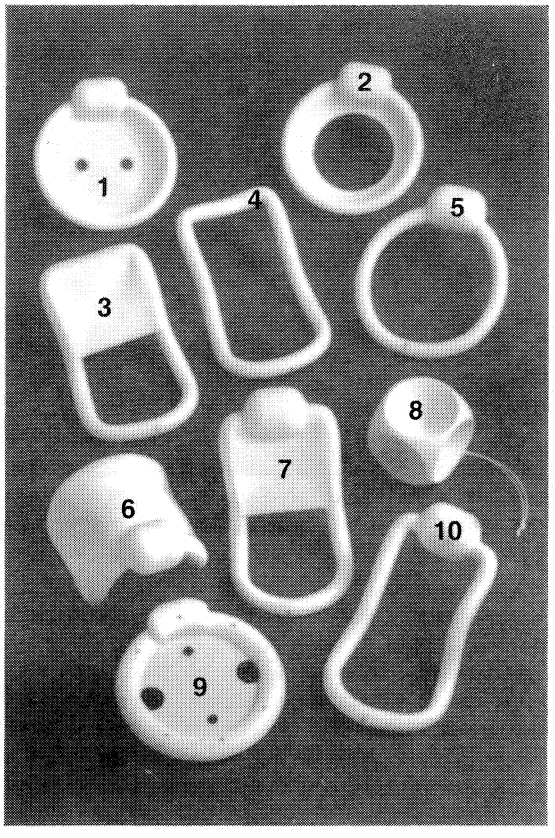


Fig. 29-6. Pesarios disponibles de Milex Corporation, Chicago. Todos ofrecen soporte anatómico variable; los que presentan "perillas" aplican presión directa para cerrar la uretra y así tratar la incontinencia de esfuerzo. 1. Disco para incontinencia con soporte 2. Disco para la incontinencia. 3. Hodge con soporte. 4. Hodge. 5. Anillo de incontinencia. 6. Gehrung con perilla. 7. Hodge con soporte y perilla. 8. Cubo. 9. Anillo con soporte y perilla.10. Hodge con perilla.

positivos) y 4) posee efectos colaterales mínimos limitados a episodios ocasionales de vaginitis y molestias locales menores.

A la vez, los dispositivos de soporte del cuello vesical no corrigen la deficiencia del esfínter intrínseco; por lo tanto sería esperable que los grados de incontinencia más graves solo mejoraran y que no habría beneficio en los que no presentan hipermovilidad. El Introl® no puede retenerse ante la presencia de prolapso de órganos pelvianos importante. También fue un poco más difícil de manejar para el paciente en comparación con otros pesarios y algo más difícil de ajustar para los médicos, aunque esto podría deberse a que muchos facultativos no usan pesarios de rutina para el prolapso de órganos pelvianos. El Introl® estaba disponible en 25 tamaños, mientras que los pesarios tradicionales vienen en alrededor de 10 tamaños. El dispositivo se pensó para introducirlo todas las mañanas y retirarlo todas las tardes (debido a que la IUE no constituye un problema durante el sueño), aunque el autor en los casos típicos permitió que los pacientes utilicen el dispositivo durante 3 a 7 días al inicio como prueba y no detectó ningún problema local. El dispositivo debe retirarse durante las relaciones sexuales y por lo tanto no ayuda a la mujer que experimenta pérdidas durante el coito. En los estudios clínicos efectuados para probar el dispositivo, se informaron mejorías importantes en los episodios de incontinencia registrados en el diario (10 a 3/semana), prueba del apósito provocada (49,8 a 18 g), prueba del hisopo (42 a 20°), longitud uretral (2,46 a 2,73 cm) y tasa de transmisión de presión (76 al 88%). No hubo variación en la orina residual (Davilla y Ostermann, 1994).

Los únicos dispositivos disponibles en la actualidad son pesarios diseñados sobre todo para el prolapso de órganos pelvianos. Milex Corporation (Chicago) fue por mucho tiempo líder en el campo. Ofrece una gama completa de pesarios para el prolapso y en época reciente desarrolló dispositivos diseñados para IUE con prolapso o sin él (fig. 29-6). Estos dispositivos presentan una "perilla" orientada hacia adelante en la vagina distal a nivel de la uretra proximal para mejorar el cierre. A diferencia del Introl®, estos dispositivos ejercen presión directa en la uretra y por lo tanto tienden a ser obstructivos. **Todos los pesarios diseñados para su empleo en la IUE deben ajustarse con la vejiga en un nivel de llenado confortable (a diferencia del prolapso en el que la vejiga debe estar vacía), y la paciente siempre debe orinar de forma adecuada antes de abandonar la clínica debido a que la obstrucción y la retención pueden constituir un problema.** Sin embargo, este diseño, al menos en teoría, podría ser útil para la paciente con deficiencia esfinteriana intrínseca debido a que hay compresión directa de la uretra. Mentor Company (Santa Bárbara, Calif.) ingresó en este mercado. También provee una línea de pesarios tradicionales y tiene un producto similar diseñado para IUE, el disco para incontinencia (fig. 29-7). No se efectuaron comparaciones directas entre los pesarios de incontinencia.

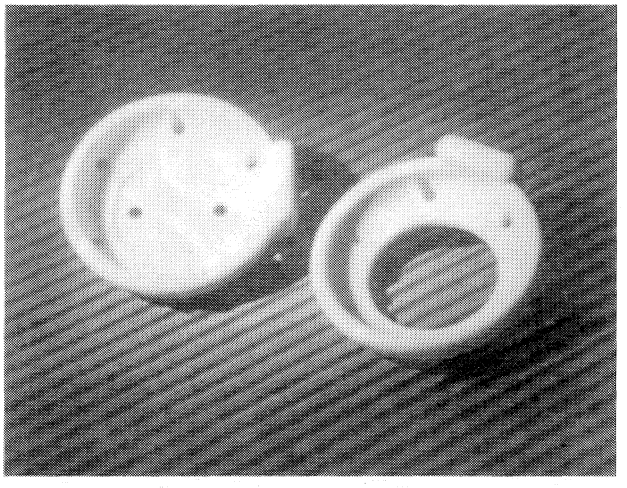


Fig. 29-7. Pesarios de disco, con soporte y sin él (disponible en Mentor Corporation, Santa Bárbara, Calif.) que pueden utilizarse para la incontinencia de esfuerzo.

NEUROMODULACIÓN DE LA VEJIGA HIPERACTIVA

Antecedentes de estimulación del nervio sacro

Se dispone de numerosas opciones seguras y eficaces cuando fracasan las medidas conservadoras para corregir de forma adecuada la IUE (véanse caps. 30, Cirugía reconstructiva vaginal para la incontinencia esfinteriana y el prolapso; 31, Cirugía de suspensión retropúbica; 32, Cinchas pubovaginales; 33, Terapia de inyección para la incontinencia urinaria; 34, Implantación del esfínter genitourinario artificial). Hasta época reciente, los pacientes con VHA no contaban con esa elección razonable de terapia. Se propusieron numerosos procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos y se desecharon en gran medida, como distensión vesical prolongada, cistólisis transvaginal, inyección de fenol o alcohol en el trígono y transección vesical (Mundy 1985). Aunque cada uno de ellos pareció promisorio en estudios unicéntricos, los resultados nunca pudieron reproducirse de forma constante en otros centros; en el presente hay pocos defensores de esas operaciones. La cistoplastia de ampliación, la reconstrucción continente relacionada y la derivación por reservorio aún son las únicas opciones quirúrgicas con eficacia consistente para los pacientes con VHA refractaria. Cada una requiere cirugía abdominal mayor con muchas complicaciones en el corto y el largo plazo. Solo la minoría de pacientes más jóvenes y saludables con incontinencia severa (en general hiperreflexia del detrusor) se consideran candidatos para el tratamiento quirúrgico.

Esta brecha se superó por la introducción del dispositivo InterStim® (Medtronic, Inc, Minneapolis, Minn). Tiene la aprobación de la FDA para IUE refractaria, polaquiuria sin incontinencia y retención urinaria idiopática/micción disfuncional. Este producto representa la culminación de más de 20 años de investigación clínica y de ciencia básica por muchos investigadores en los Estados Unidos y Europa. **Mientras muy pocos pacientes con VHA se consideraron candidatos para la reconstrucción quirúrgica, la mayoría de los que funcionan de manera independiente en la comunidad podrían ser candidatos para neuromodulación, y expandir de manera notable la cantidad de pacientes a quienes se les puede ofrecer la terapia quirúrgica.**

El principio de la neuromodulación sacra radica en que el control reflejo local del tracto urinario inferior puede "modularse" mediante la estimulación nerviosa continua de bajo nivel. Esto es más fácil de comprender en el caso de pacientes con VHA: **la estimulación del nervio aferente S3 inhibe la actividad del detrusor en el nivel de la médula espinal sacra, lo que disminuye la inestabilidad del detrusor y la IUU. Es un poco más difícil de comprender de qué manera el mismo tipo de estímulo puede promover la micción normal en un paciente con retención urinaria idiopática. La teoría es que la anomalía principal en esos pacientes es un reflejo inhibidor cortical hiperactivo o de "defensa" que también se "modula" mediante la estimulación de S3.** El hecho de que dos patologías opuestas puedan responder a la misma terapia certifica la complejidad de la autrorregulación del tracto urinario inferior y significa que se pueden producir mejorías importantes en el futuro con el perfeccionamiento de la técnica y el refinamiento de la comprensión del control nervioso.

Visión global de la terapia

La estimulación del nervio sacro presenta dos partes: una evaluación nerviosa percutánea inicial (ENP) seguida de la implantación quirúrgica de un electrodo permanente y un generador de pulsos en quienes se identifican como candidatos apropiados.

Evaluación nerviosa percutánea

El procedimiento de ENP cumple tres objetivos básicos:

1. Confirma la integridad de los nervios periféricos y la posibilidad de estimulación.
2. Identifica el sitio óptimo para la prueba de estimulación temporaria.
3. Permite una prueba de estimulación –una evaluación ambulatoria subcrónica–.

El paciente se sitúa en decúbito ventral, y se utiliza anestesia local en la piel y los tejidos subcutáneos. Los agujeros del nervio sacro se localizan con una aguja gracias a los reparos óseos (fig. 29-8). Por lo general se requiere sedación leve cuando se evalúan pacientes que experimentan dolor pelviano, aunque, en cualquier caso, el paciente debe estar lo suficiente alerta como para comunicarle al médico sobre la ubicación y la naturaleza del estímulo sensitivo. La fluoroscopia biplanar puede facilitar la localización, en particular en pacientes obesos. Cuando se ingresa en el agujero, la aguja se estimula en forma directa para confirmar la localización y evaluar la integridad del nervio. **En condiciones ideales, la localización S3 produce una respuesa de contracción en la**

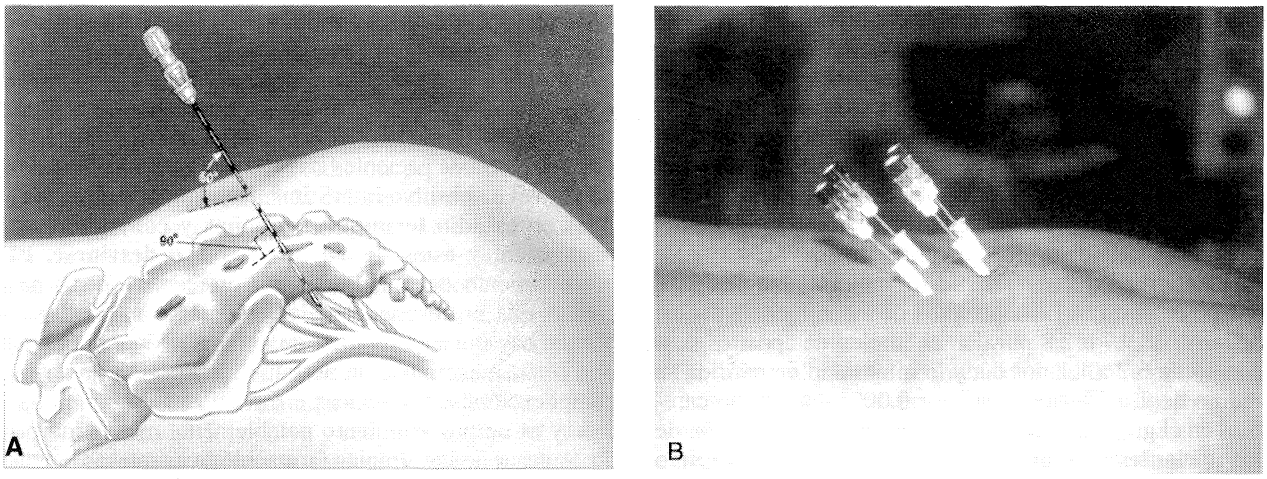


Fig 29-8. A. Esquema de la evaluación nerviosa percutánea. **B.** Paciente sometido a evaluación nerviosa percutánea para el mapeo del dolor pelviano. (**A**. Cortesía de Medtronic Corporation, Minneapolis, Minn; **B**. Cortesía de Rodney Anderson.)

musculatura anal y flexión del dedo gordo del pie homolateral. El paciente localizará una sensación de tironeo o aleteo en la vagina, la próstata o el recto.

A la localización exitosa de la aguja le sigue la colocación de un cable temporario a través de ella. El cable se asegura en posición; el paciente después usa un estimulador externo para evaluar el efecto clínico. En los casos típicos el período de prueba es de una semana. **En general se considera ENP exitosa cuando la reducción de los síntomas supera el 50%.** Los resultados indefinidos (y, en algunos casos, incluso exitosos) pueden repetirse para confirmar la eficacia antes de colocar un dispositivo permanente. Algunos pacientes que no responden a la estimulación de S3 lo harán en un nivel diferente, porque la inervación sacra es variable. Cuando la ENP es claramente exitosa, está indicado el implante permanente.

Aunque la ENP producirá un poco de dolor transitorio, es un procedimiento muy seguro. Hubo 664 ENP en el estudio multicéntrico. **Las complicaciones fueron mínimas, el 9,9% experimentó migración del conductor que impidió la estimulación adecuada, el 2,6% presentó dolor temporario relacionado con la estimulación, el 0,8%, irritación de la piel, y el 0,6%, variación adversa en la función intestinal y miccional.** En dos casos, se rompió el electrodo de prueba, debido a técnica inapropiada (el cable del electrodo se extrajo a través de la aguja). En estos casos, la pieza rota se retiró mediante cirugía con ulterioridad durante la implantación del estimulador permanente, aunque no hubo síntomas en ninguno de los dos casos. La prueba ambulatoria crónica es el eslabón más débil en este sistema. Como se mencionó, hay una tendencia a que el cable migre. La localización excelente del estímulo durante el procedimiento puede perderse, y conducir a un resultado no concluyente, que frustra a médico y paciente. Otra limitación es que solo se estimula un lugar por vez; algunos pacientes pueden responder mejor a la estimulación bilateral o multinivel. Con la tecnología actual esto requeriría la colocación de dos generadores de pulso, que tendría un costo prohibitivo. Sin embargo, los refinamientos en la técnica podrían resolver estos problemas en el futuro.

Implantación

La implantación de un estimulador permanente del nervio sacro es una cirugía relativamente menor, que en los casos típicos se efectúa de forma ambulatoria o con internación por una noche. La anestesia general requiere intubación debido a que el paciente está en posición boca abajo. **Deben evitarse los agentes anestésicos paralizantes para evaluar la localización. Una punta cuadrada con cuatro electrodos separados se coloca en el foramen utilizado durante la ENP. Los cuatro conductores pueden programarse en forma externa; la punta cuadrada aumenta la probabilidad de proximidad estrecha con el nervio y de buenos resultados funcionales.** El factor crítico es asegurar el conductor al periostio para evitar la migración. Con ulterioridad se crea en la porción superior de la nalga un bolsillo subcutáneo para el generador de pulso. Son importantes la atención meticulosa en la técnica y la esterilidad para evitar la excepcional aunque abrumadora complicación de la infección del dispositivo que requeriría su extracción.

Resultados

El estudio fundamental que condujo a la aprobación de InterSim® fue un ensayo prospectivo innovador y multicéntrico en el que la mitad de los pacientes se aleatorizó para recibir terapia tardía y actuó como grupo control. Estos pacientes recibieron un implante después de 6 meses de observación. La estrategia proveyó un medio eficaz para determinar cualquier efecto real o placebo de la ENP, aunque es indudable que podría discutirse que el efecto placebo de la cirugía todavía está presente.

En 16 centros en América del Norte y Europa se incluyeron a 155 pacientes de 1993 a 1997 (Schmidt y col., 1999). La muestra comprendió a 125 mujeres y 30 hombres. Los pacientes con patología neurológica, dolor importante e IUE se excluyeron. En esencia ningún paciente respondió a la terapia anticolinérgica. Los individuos podrían describirse como portadores de incontinencia severa con una duración promedio de los síntomas de 9

años, 8,9 episodios de incontinencia diarios y empleo de 4,8 apósitos por día. Todos los pacientes se sometieron a ENP; **98 (63%) tuvieron resultados exitosos, definidos por una reducción del 50% en la cantidad de pérdidas por día, la intensidad de los episodios de pérdida o en el empleo de apósitos.** Estos pacientes formaron el grupo del tratamiento y se aleatorizaron para la implantación o bien temprana o bien postergada.

En el criterio de evaluación primario de 6 meses de terapia, el grupo tratamiento mostró mejoría notable en todas las categorías. Los episodios de incontinencia disminuyeron de 9,7 a 2,8 por día, el empleo de apósitos descendió de 6,2 a 1,1 por día y la intensidad de pérdida se redujo de 2 a 0,8 (todas las $p < 0{,}0001$). No hubo cambios en el grupo control en ninguna categoría. **El 47% de los pacientes tratados permaneció seco por completo y el 77% eliminó todos los episodios de pérdida importante.** La evaluación urodinámica mostró diferencias importantes en el volumen en la primera sensación, el volumen en la primera contracción inestable y la proporción con llenado estable; a la vez no hubo efectos adversos en la capacidad de vaciamiento. **Además, la eficacia del dispositivo se evaluó a los 6 meses al interrumpir la estimulación por una semana en el grupo tratamiento. La incontinencia volvió con rápidez a los valores iniciales de 9,5 episodios por día. Por último, el dispositivo mantuvo su eficacia a los 12 y 18 meses de seguimiento.** En un grupo de 51 pacientes con urgencia-polaquiuria pero sin incontinencia se realizó un estudio paralelo (Hassouna y col., 2000). Hubo diferencias notables en la frecuencia miccional (9,3 contra 16,9 micciones por día) y en el promedio de volumen eliminado (226 contra 118 mL) para el grupo de implante inmediato respecto de los controles postergados. Estos pacientes presentaban más características de VHA que de cistitis intersticial debido a que el dolor significativo fue un criterio de exclusión.

Aunque hay evidencia clara de eficacia clínica, los problemas y las limitaciones de la neuromodulación no son insignificantes. El 20% de los pacientes con estos implantes sufrían episodios de pérdida. El procedimiento de implante, aunque sin duda fue menos mórbido que la ampliación con intestino, no estuvo exento de complicaciones. Un total de 157 pacientes se sometió al implante en estudios multicéntricos. **Las complicaciones fueron dolor en el sitio del generador (15,9%), dolor en el lugar del implante (19,1%) y migración del conductor (7%). El 32,5% de los pacientes terminó por requerir alguna forma de revisión quirúrgica, aunque no hubo lesiones permanentes ni nerviosas.** El problema principal de dolor posimplante en general se considera que se relacionaría con el posicionamiento del generador de pulsos en el abdomen anterior y se trató con éxito mediante su reubicación. Como se describió antes, las técnicas actuales requieren el posicionamiento del generador en un dermatoma diferente en la porción superior de la nalga. Esto también podría reducir la tracción y la migración del conductor. Se requieren trabajos nuevos para demostrar que estos y otros problemas se mitigan de hecho mediante los cambios en la técnica. Es fundamental que los estudios futuros documenten tasas de reoperación más bajas y durabilidad continua de la respuesta en el seguimiento en el largo plazo.

Síntesis

La mayoría de pacientes con VHA severa son candidatos para el dispositivo InterStim®. **Los que presentan vejigas en estadio terminal, pequeñas y contraídas no responden, y éstas deben ampliarse o desviarse.** El procedimiento de prueba debería ofrecerse a otros pacientes que no responden a las medidas conservadoras, porque hay muchas ventajas en comparación con la ampliación. La estimulación no inhibe la micción, evita las complicaciones metabólicas e infecciosas de la ampliación y es un procedimiento notablemente menos mórbido. A pesar de las terapias farmacológicas nuevas, analizadas con anterioridad, todavía hay un grupo importante de pacientes intolerantes a los anticolinérgicos o que no responden de manera adecuada al tratamiento. La rehabilitación del piso pelviano y la terapia conductual deben haberse utilizado antes de considerar la neuromodulación.

La media de edad de los pacientes incluidos en los estudios clínicos fue de solo 46,6 años. Aunque pacientes de mayor edad deberían considerarse candidatos para el implante, existe la sensación de que no responden de manera favorable a la estimulación en comparación con los más jóvenes. La información que evalúe de manera específica la respuesta de los ancianos sería bienvenida. **Los pacientes neurogénicos se excluyeron de los trabajos clínicos pero pueden tratarse con éxito si la vejiga no progresó a fibrosis "terminal",** que solo puede tratarse mediante cirugía. Se comunicaron los resultados de una pequeña serie de pacientes con vejiga neurogénica refractaria, entre los que se incluyen éxito en paraplejía traumática, esclerosis múltiple y mielitis transversa (Chartier-Kastler y col., 2000). El autor también implantó con éxito el dispositivo en un paciente con enfermedad de Parkinson.

La neuromodulación no puede funcionar cuando los nervios periféricos están destruidos, como puede pasar con la lesión de la médula espinal sacra, la cirugía pelviana radical o el tumor en médula espinal. También está condenada a fracasar cuando la vejiga es arrefléxica debido a daño miogénico por sobredistensión crónica. Sin embargo, muchos pacientes con vejiga neurogénica, incluidos los que presentan lesiones de la médula espinal suprasacra, accidente cerebrovascular y esclerosis múltiple, podrían considerarse para tratamiento cuando la hiperreflexia del detrusor es el problema primario, la capacidad vesical es adecuada y los nervios periféricos están intactos. Estudios en cada una de estas poblaciones de pacientes podrían ser muy útiles. Aunque no se probó de manera específica, la neuromodulación también podría ser útil para el grupo de pacientes con VHA con hiperactividad del detrusor con trastorno de la contractilidad, porque en teoría podría mejorar la hiperactividad del detrusor sin alterar la capacidad de vaciamiento.

La excitación que rodea a este tratamiento es apropiada, porque no solo es un avance importante sino también

tiene gran potencial para mejorías. El conductor percutáneo puede mejorarse para mantener la posición de forma más segura, y también sería posible la colocación de un conductor permanente por vía percutánea (podría crearse un sistema permanente mediante la sola colocación de un generador de pulsos). La medición de los potenciales provocados podría facilitar la colocación más precisa de los electrodos. Se estudiaron métodos mejorados de fijación de eletrodos al hueso, y en el futuro sería posible la estimulación bilateral con un solo generador de pulso. A la vez, se debe ser optimista entre tanta excitación y considerar los resultados reales. Investigadores experimentados con alto grado de entrenamiento todavía tienen una tasa de fracaso en la implantación del 23%, incluso después de una ENP positiva y reoperan a más del 30% de los pacientes. ¿Cómo se traducirán estos resultados cuando el procedimiento se emplee en una comunidad urológica más amplia? La tecnología es muy cara. El trabajo original involucró pacientes cuidadosamente seleccionados, y hay cierto temor de que este método se ofrezca a cualquier paciente que no esté satisfecho con la medicación sin emplear otras medidas conservadoras apropiadas.

Futuro

La estimulación del nervio sacro parecería ser un paso radical para quienes no están familiarizados con esta tecnología. Los principios del proceso son simples y ya se utilizan en la clínica en formas más simples, como los estimuladores vaginal y anal empleados por períodos breves (estimulación eléctrica funcional máxima). La idea general de la estimulación de los aferentes sacros para producir inhibición vesical adquirió muchas formas, incluido el empleo de estimulación cutánea en el nervio tibial posterior (McGuire y col., 1983), el dermatoma perianal S3 (Hasan y col., 1996) y los músculos del muslo (Okada y col., 1998). Es posible que cualquiera de estas técnicas se convierta en un competidor del dispositivo sacro implantable. Un dispositivo actualmente en evaluación está dirigido hacia una meta intermedia; se trata de un conductor permanente colocado mediante un procedimiento simple de consultorio por vía subcutánea en el tobillo, que puede estimularse por 15 a 30 minutos diarios de la misma forma en que los estimuladores anal y vaginal se utilizan en la actualidad.

Stoller (1998) describió la estimulación directa del nervio tibial posterior con agujas N°34 colocadas por vía percutánea (fig. 29-9). Su técnica redujo en grado notable la polaquiuria, la incontinencia y el dolor pelviano en una serie no controlada. Un total de 98 pacientes se trató mediante estimulación semanal por 12 semanas durante un período de 12 años. Al final de la terapia la frecuencia en el día disminuyó de 19 a 8, la nocturia de 5,5 a 2,5, y el dolor de 6,1 a 1,9 en una escala de 10 puntos, resultados de significación estadística notable. De los 22 pacientes en quienes la urgencia y la IUU fueron los síntomas principales, el 80% experimentó una reducción de al menos el 75% en la incontinencia diaria y el 45% permaneció seco por completo. Las complicaciones fueron "excepcionales y menores". Es interesante que, con esos resultados clínicos notables, no hubo cambios estadísticamente significativos en la evaluación urodinámica. El seguimiento no está especificado.

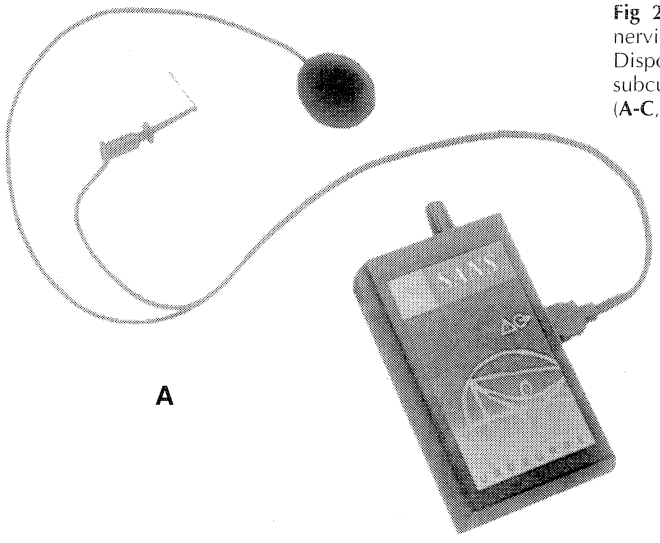
Este tratamiento percutáneo se evaluó en un grupo multicéntrico prospectivo (Govier y coll., 2001). Se evaluaron 53 pacientes y 47 (89%) completaron el protocolo de 12 sesiones semanales de 30 minutos de estimulación bilateral. Para todos los pacientes, al final de las 12 semanas, la frecuencia de micción media en 24 horas descendió el 22% ($p < 0,05$) y hubo mejorías estadísticamente significativas en el cuestionario de impacto de la incontinencia, el de calidad de vida de la incontinencia de Eli Lilly y el puntaje de intensidad del dolor pelviano. No hubo episodios adversos serios relacionados con el tratamiento. Los investigadores consideraron que el 71% de los pacientes se trató con éxito y un seguimiento prolongado con una frecuencia de tratamientos cada vez menor está en desarrollo.

La posible ventaja de esta forma de terapia es clara, la estimulación más directa y eficaz puede lograrse mediante técnicas de estimulación cutánea sin la invasividad y la pericia técnica requerida para el dispositivo sacro implantable. Parece improbable que este tipo de tratamiento pueda ser exitoso desde el punto de vista comercial si se continúan requiriendo visitas frecuentes en el tiempo. De hecho, está en desarrollo un dispositivo implantable con estímulos externos controlados por el paciente (SubQ SANS®). Con el tiempo, la evolución de la tecnología seguirá el principio básico de que la técnica más simple y segura se utilizará primero, dejando los procedimientos más invasivos y complejos para los pacientes con afecciones realmente refractarias. Es posible (aunque no seguro) que los pacientes prefieran un dispositivo implantable pequeño a los parches y las sondas si el procedimiento puede efectuarse en el consultorio bajo anestesia local. Como siempre, el costo se mantendrá como factor impulsor en nuestra consideración de tecnologías que compiten.

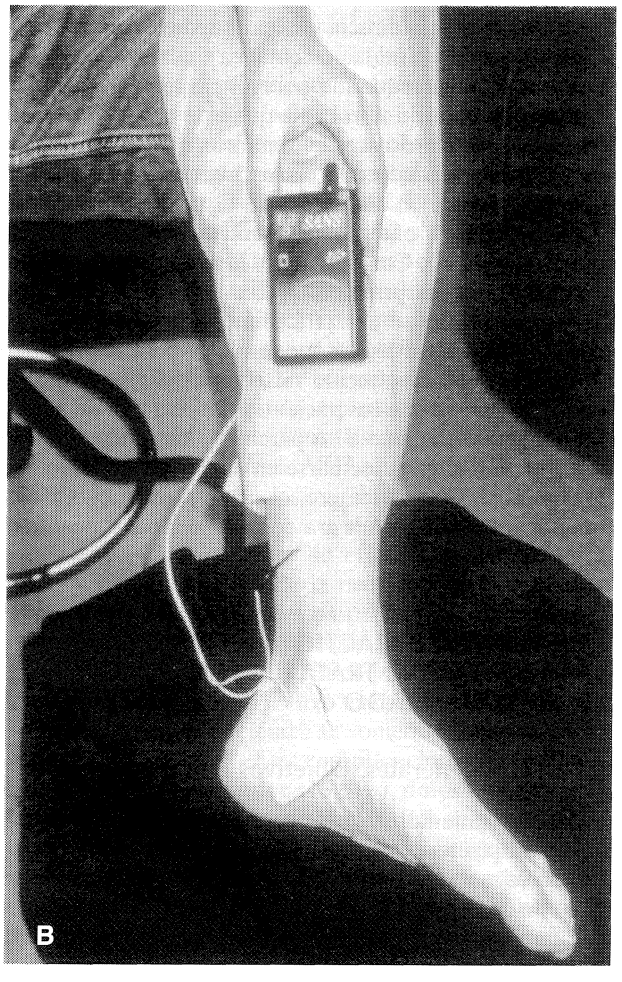
UN ENFOQUE PRÁCTICO DEL TRATAMIENTO CONSERVADOR. TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO

Aspectos generales. Objetivos de los pacientes

El tratamiento de la IU es más desafiante, y también más satisfactorio, que muchas de las tareas que enfrenta el urólogo debido a que requiere una asociación verdadera con el paciente. En la mayoría de los casos no hay un tratamiento "mejor" para el problema en particular. Incluso cuando hay una opción terapéutica superior, la **naturaleza del trastorno –que no pone en peligro la vida de manera directa y no siempre es progresivo– no solo permite sino que ordena un enfoque personalizado de la terapia. Los objetivos del paciente deben ser siempre la preocupación primordial;** una instructora de aeróbicos de 40 años puede estar muy motivada para permanecer seca por completo, mientras que otra mujer puede querer sobre todo asistir a la iglesia sin miedo de pérdidas y un hombre con incontinencia puede estar mucho



A



B



C

Fig 29-9. Dispositivos de estimulación nerviosa aferente Stoller (SANS). **A** y **B**. Dispositivo percutáneo. **C**. Dispositivo subcutáneo, en el presente en desarrollo. (**A-C**, Cortesía del Dr. Marshall Stoller.)

más molesto por levantarse hasta tres o cuatro veces a la noche que por la incontinencia diurna. El médico que no advierta los objetivos del paciente tenderá a perderlo o arriesgarse en gran medida a tener un paciente insatisfecho. La misma naturaleza de las terapias conservadoras –segura, reversible y eficaz– significa que la mayoría de los pacientes elegirá estas opciones para el tratamiento de primera línea. Cuando los tratamientos se indican con habilidad, la mayoría de los pacientes estará satisfecha con los resultados.

Planificación del tratamiento. Recolección de datos

El médico necesita tres piezas primarias de información para desarrollar un plan terapéutico para cada paciente: el tipo de incontinencia, el diario de mic-

ción de base y una evaluación de la anatomía con atención particular en la fortaleza y la función de los músculos del piso pelviano. En la mayoría de los casos el diagnóstico clínico de IUE, IUU o IU mixta se establece con facilidad aunque en ocasiones se necesitan evaluaciones detalladas antes de iniciar el tratamiento. El diario de micción es importante por cuatro motivos. Primero, es un sustituto razonable de la cistometría debido a que **el mayor volumen de orina eliminado informado en un diario se correlaciona con la capacidad cistométrica definida por evaluación urodinámica** (Diokno y col., 1987). La tasa elevada de falsos negativos para la cistometría y la inestabilidad hace que determinar a grandes rasgos la capacidad vesical para almacenar orina sea al menos tan valioso como conocer si las contracciones inestables están presentes en la cistometría. Segundo, el diario de micción le permite al médico determinar de manera objetiva un intervalo de micción "seguro" para iniciar un programa de entrenamiento vesical. Tercero, el diario "de base" se convierte en la comparación para que el médico pueda medir con objetividad los cambios provocados por la terapia. Por último, el proceso de mantener el diario de micción involucra al paciente en el programa terapéutico e inicia la educación esencial para la terapia conductual. La evaluación de la fortaleza de los músculos pelvianos al inicio es crítica porque le permite al médico prescribir con inteligencia la terapia de rehabilitación del piso pelviano.

La rehabilitación del piso pelviano tiene un papel excepcional en la terapia de la incontinencia, dado que todos los tipos de incontinencia se pueden beneficiar y hasta curarse. Desde hace tiempo se identifica como un tratamiento de la IUE. En ocasiones se propuso que esos tratamientos aumentan la tensión en reposo, la fuerza contráctil o la velocidad de contracción del esfínter voluntario. Esos cambios pueden incrementar el cierre uretral en reposo y mejorar el cierre reflejo que se produce con aumentos en la presión abdominal. La rehabilitación del piso pelviano pasó relativamente inadvertida en el tratamiento de la incontinencia asociada con la vejiga. En teoría la terapia del piso pelviano es valiosa en los pacientes con VHA en tres formas. Primero, la simple técnica del cierre del esfíner voluntario se opone a la contracción de la vejiga inestable y evita o minimiza la pérdida de orina. Segundo, hay reflejos locales inhibitorios entre los músculos del piso pelviano y la vejiga. Al menos en teoría el incremento del tono y la fuerza muscular debería disminuir la inestabilidad. Por último, muchos pacientes pueden utilizar contracciones activas, rápidas ("sacudidas rápidas") para inhibir una contracción inestable una vez que se inicia. Por lo tanto, el mejoramiento de la función muscular puede optimizar la continencia en el paciente con VHA mediante mecanismos pasivos y activos.

Aunque la terapia del piso pelviano es de valor incuestionable, no se apreció en forma apropiada quizá debido a una confusión sobre el uso inapropiado de las diversas herramientas descritas antes y a las inadecuadas indicaciones para dicha terapia. Se propuso un algoritmo para individualizar la terapia basado en la simple evaluación de la función de los músculos pelvianos en el examen físico (Payne, 1999, 2000); el orden es lógico y fácil de aplicar, pero su utilidad verdadera todavía no se evaluó de manera adecuada.

Cuadro 29-5. *Evaluación funcional de la contracción de los músculos pelvianos*

	0	*1*	*2*	*3*
Presión*	Ninguna	Débil	Moderada	Fuerte
Duración	Ninguna	< 1 seg	1-5 seg	> 5 seg
Desplazamiento†	Ninguno	Leve anterior	Completo anterior	Enganchado

* Resistencia a la contracción contra la oposición digital.
† Evalúa elevación y rotación anterior de los dedos del evaluador en el examen bimanual.
Datos de Romanzi LJ, Polaneczky M, Glazer HI. Simple test of pelvic muscle contraction during pelvece examination: Correlation to surface dectromyography. Neurourol Urodyn 1999; 18:603-612.

Los pacientes se clasifican en tres grupos sobre la base de la evaluación de la fuerza de los músculos pelvianos en el examen inicial: 1) los que no pueden individualizar ni contraer los músculos elevadores o su capacidad es mínima; 2) los que pueden individualizar los músculos correctos con fuerza escasa y 3) los que tienen fuerza de los músculos pelvianos aceptable y pueden individualizarlos en la evaluación inicial. No hay un método objetivo aceptado en forma universal para evaluar la fuerza de los músculos pelvianos mediante examen vaginal digital. Es prioritario que el médico sea consistente en su evaluación. El autor utilizó una convención propuesta por Laycock (Tries y Eisman, 1995). Para la fuerza de contracción se utiliza una escala de seis puntos: 0, ausente; 1, oscilación; 2, débil; 3, moderado; 4, bueno; 5, fuerte. Un segundo puntaje indica el tiempo de resistencia en segundos. Romanzi y col. (1999) estudiaron un sistema más simple (cuadro 29-5). Los pacientes pueden obtener un puntaje máximo de 9; uno menor que 4 se correlacionó con el informe de incontinencia en un pequeño grupo de prueba. Los puntajes se correlacionaron bien (valores de alrededor de 0,8) para las observaciones diferidas de un mismo evaluador y por las hechas por otro evaluador. También hubo una correlación razonable con las determinaciones EMG de superificie (valores de r cerca de 0,5).

Más allá del sistema que el médico elija para determinar la fortaleza de los músculos pelvianos, se propone que los pacientes se clasifiquen en tres grupos clínicamente relevantes mediante el examen físico. Es posible asignar tratamiento a los individuos en los tres grupos clínicos definidos antes mediante la aplicación de estos principios básicos. **Parece ilógico indicar ejercicios en el hogar en el primer grupo (con función inicial inapropiada o ausente), y la evidencia anecdótica sugiere que no es habitual una mejoría importante. Estos pacientes necesitan alguna forma de biorretroalimentación para empezar.** El entrenamiento en el consultorio debe considerarse superior a otras formas de biorretroalimentación hasta que se pruebe lo contrario. Muchos de estos pacientes son ancianos y no aceptan la terapia en el hogar. Nuestra estrategia es ofrecer sesiones semanales en el consultorio y pasar al paciente a una unidad domi-

ciliaria una vez que se observen respuestas objetivas y subjetivas sólidas. Como alternativa, puede investigarse el tratamiento pasivo con E-Stim periférico o con estimulación magnética.

El segundo grupo de pacientes muestra contracciones débiles aunque con aislamiento apropiado y **deberían ser buenos candidatos para alguna forma de rehabilitación de los músculos pelvianos; todavía no se demostró de manera concluyente que la biorretroalimentación sea superior a la terapia con ejercicios de Kegel sola en esta población en general.** La lección aprendida de la biorretroalimentación en la IUE es que los resultados son sobre todo dependientes de la motivación del paciente y de la pericia y el entusiasmo del terapista. Recomendamos terapia con ejercicios para la mayoría de estos pacientes, que reciben indicaciones escritas y una cita de seguimiento en el consultorio con un enfermero para analizar su progreso. La terapia en el hogar con conos o dispositivos simples de EMG/presión es una opción práctica para los pacientes que poseen un conocimiento básico y se sienten bien respecto de sus cuerpos. Se esperan estudios clínicos definitivos que se centren en esta población de pacientes.

En la categoría final (contracción pelviana inicial fuerte), el valor de la "rehabilitación" del piso pelviano es dudosa. Si estos pacientes presentan incontinencia importante, en general hay incompetencia uretral severa, disfunción vesical severa o ambas y se requiere tratamiento más agresivo. Nuestra práctica general es instruir al paciente en "contracciones rápidas" para inhibir la urgencia y ofrecer conos vaginales a pacientes motivadas. Con estas pacientes, es responsabilidad del médico demostrar la eficacia de terapeúticas más complejas y eficaces.

Tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo femenina

Los dos tratamientos principales de la IUE femenina pura comprenden la rehabilitación del piso pelviano y la cirugía. Estas opciones se compararon en tres trabajos con resultados similares. Klaskov y col. (1986) distribuyeron en forma aleatoria a 50 mujeres consecutivas con IUE genuina a cirugía inmediata o a cinco visitas semanales con un terapista físico, sin biorretroalimentación compleja. Diez de 24 (42%) tratadas al inicio con terapia del piso pelviano estuvieron satisfechas y rechazaron la cirugía luego del programa de entrenamiento. Tapp y col. (1989) estudiaron a 81 pacientes consecutivas con IUE genuina que se aleatorizaron en tres grupos: EPP, E-Stim y cirugía inmediata. El grupo tratado con terapia del piso pelviano presentó de nuevo una tasa de satisfacción del 43% (19/44), aunque solo 4 (9%) experimentaron la curación de la incontinencia. Por último, en un grupo de 39 mujeres en espera de cirugía para IUE, 30 completaron un mes de terapia con conos vaginales para biorretroalimentación en el hogar. El 70% experimentó curación o mejoría, 11 de las 30 eligieron cirugía, y por lo tanto el 49% del grupo inicial evitó la operación (Peattie y col., 1988). **Por ello sería apropiado aconsejar a las mujeres que podrían elegir de manera adecuada la cirugía que, aunque es el tratamiento único más eficaz para IUE, hay entre un 40 y un 50% de posibilidad de que puedan evitar una operación y estar satisfechas con los resultados mediante el entrenamiento del piso pelviano.**

En la práctica parecería que el médico podría hacer algo más que simplemente dar el mismo consejo a todas las pacientes. **Ciertas pacientes podrían beneficiarse con la cirugía inmediata. Éstas son las que presentan prolapso importante asociado (que atraviesa el anillo himenal), que puede corregirse al mismo tiempo, las que desean permanecer completamente secas o que tienen un alto grado de esfuerzo físico debido a su estilo de vida o su actividad laboral, las que presentan IUE relativamente grave y en especial las que manifiestan buena función del piso pelviano en el examen inicial (grupo 3).** En las pacientes con función del piso pelviano más deficiente sería razonable esperar incluso mayores posibilidades de mejoría que las citadas con anterioridad; por lo tanto, debería alentarse con firmeza un ensayo sobre la terapia del piso pelviano. Las que presentan músculos débiles y buen aislamiento se podrían beneficiar con los ejercicios de Kegel solos, pero las pacientes con contracción voluntaria ausente o que no pueden individualizar los grupos es probable que se traten mejor mediante el empleo inmediato de una de las técnicas avanzadas: biorretroalimentación o estimulación del piso pelviano. Incluso las pacientes que terminarán por someterse a cirugía podrían estar complacidas con el progreso y tener mejores resultados quirúrgicos, debido a que serán más capaces de manejar los síntomas de vejiga con irritación posoperatoria.

La cirugía y la terapia de piso pelviano son los tratamientos principales de la IUE porque pueden ser curativas. Sin embargo, algunas pacientes preferirán otras opciones por una variedad de razones. **Los dispositivos mencionados son en particular atractivos para la paciente que realmente necesita solo "terapia según necesidad", esto es, un paciente cuya pérdida es infrecuente pero predecible y molesta.** Un ejemplo sería el de una mujer que experimenta pérdidas solo durante las clases de ejercicio o práctica de deportes dos veces por semana. Ella puede considerar que la cirugía sería un tratamiento excesivo para su problema aunque no está satisfecha por completo con los apósitos protectores. De manera similar, una paciente puede preferir la cirugía pero, por motivos personales o económicos, puede necesitar el retraso definitivo del tratamiento. Los dispositivos pueden ofrecer alivio interino de los síntomas. Por supuesto, también están indicados para la paciente no quirúrgica con patologías asociadas graves. Es infrecuente que una paciente esté demasiado enferma como para someterse a una de las operaciones mínimamente invasivas pero a la vez sea lo suficientemente activa como para experimentar IUE significativa. Cuando este tipo de paciente posee hipermovilidad importante, se puede utilizar un dispositivo de soporte vaginal. Las pacientes sin hipermovilidad por lo general pueden tratarse con terapia de inyección periuretral. Los tutores uretrales o los dispositivos de oclusión meatal mejorados ampliarán el papel de la terapia con dispositivos.

Por último, el papel de la terapia conductual en la IUE no debería pasarse por alto. Fantyl y col. (1991) demostraron mejoría mayor del 50% en los episodios de pérdida y su volumen con su programa. Esto es mejoría suficiente como para satisfacer a muchos pacientes.

Vejiga hiperactiva e incontinencia asociada con el detrusor

El tratamiento exitoso del paciente con VHA requiere comprensión completa de la fisiopatología. Aunque la actividad vesical anormal con frecuencia es el eje del problema, es inapropiado centrarse solo en la vejiga. Las conductas disfuncionales y las limitaciones físicas afectan de manera notable y pueden ser la causa primaria de los síntomas de VHA. El paciente con VHA con incontinencia casi siempre presenta una función del piso muscular deficiente (o los síntomas se limitan a polaquiuria sin incontinencia). Por lo tanto, la mayoría de los pacientes puede beneficiarse con la terapia multimodalidad (fig. 29-10).

Una vez que las causas subyacentes de la VHA se descartaron en la anamnesis inicial, la evaluación física y las pruebas que se requieran, la planificación del tratamiento debe iniciarse con una revisión del diario miccional y la conducta del paciente. El diario revela la capacidad vesical funcional máxima, que proporciona una idea de la gravedad de la disfunción vesical subyacente. Una capacidad funcional menor que 150 a 200 mL típicamente se correlaciona con una disfunción vesical más grave, mientras que una buena capacidad funcional (≥ 300 mL) indica mejor función vesical potencial. El médico puede encontrar una ingestión de líquidos extraordinariamente importante que agrava la urgencia/polaquiuria. El tipo de ingestión también es importante; las bebidas con cafeína, los jugos ácidos y el alcohol pueden actuar como irritantes vesicales, y exacerbar el problema de base. En un estudio de ancianas no internadas en instituciones, aquellas que disminuyeron la cafeína y aumentaron la ingestión de líquidos experimentaron mayores volúmenes de micción y menores accidentes (Tomlinson y col., 1999). La ingestión elevada de cafeína (> 400 mg/día en promedio) también se correlacionó con inestabilidad urodinámica del detrusor respecto de las mujeres con IUE (< 200 mg/día en promedio) (Arya y col., 2000).

El régimen de micción temporizada se indica sobre la base de un intervalo determinado por el diario de base del paciente. Por lo general al paciente se lo instruye para que orine con el intervalo seco más largo posible. Cuando el paciente permanece seco, el intervalo se aumenta en 15 a 30 min/semana hasta que se establece un patrón

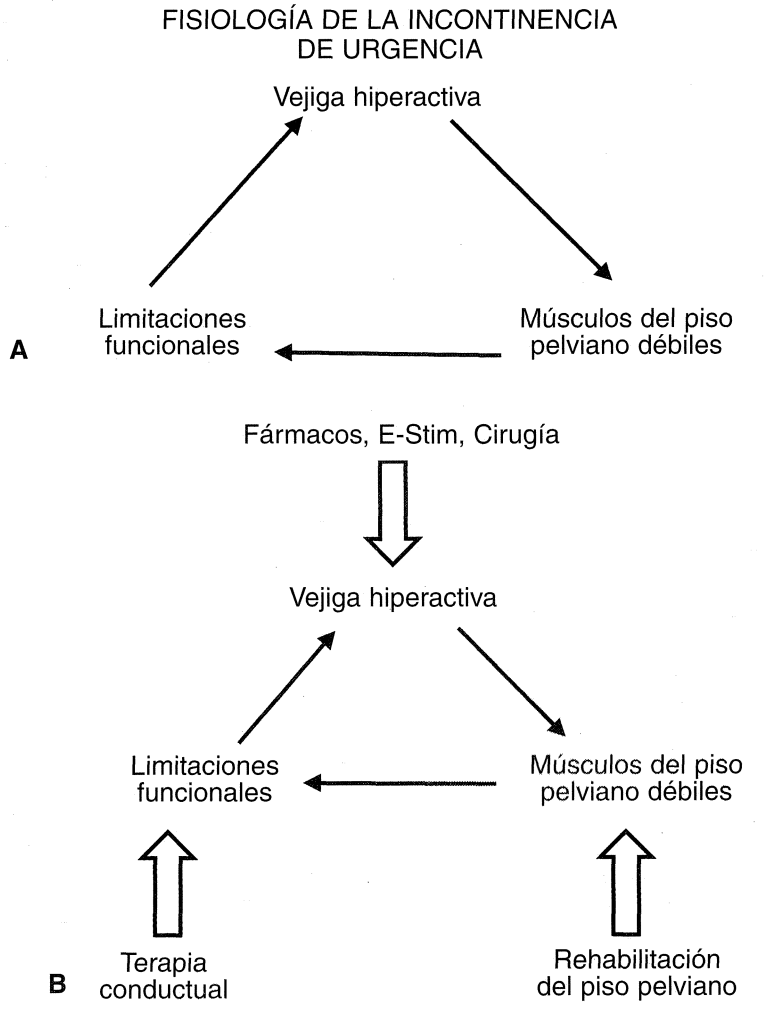


Fig. 29-10. A. La manifestación clínica de la incontinencia de urgencia se presenta no solo por hiperactividad vesical sino también por una función deficiente de los músculos del piso pelviano, por limitaciones funcionales y por conductas disfuncionales. **B.** El tratamiento multimodalidad es la estrategia más eficaz para el manejo de la incontinencia de urgencia porque puede tratarse cada área.

de micción normal. Algunos pacientes se beneficiarán con el empleo de un reloj con alarma para iniciar la micción; también están disponibles dispositivos sofisticados que permiten registrar las pérdidas y las micciones normales para el análisis del clínico (AccuTrainer®, UroSurge®, Coralville, Iowa). Por último, debe analizarse la respuesta del paciente a la urgencia. Conductas inapropiadas, como correr al baño deben reemplazarse por técnicas apropiadas de inhibición del impulso.

Uno de los métodos clave para la inhibición del deseo de orinar es la contracción de los músculos pelvianos y en particular los "movimientos rápidos", las contracciones rápidas cortas. La ventaja de las contracciones rápidas es que los músculos tienden a fatigarse con menor frecuencia. Si el paciente puede inhibir el impulso por alrededor de 30 segundos, es probable que pase. Pocos pacientes con incontinencia pueden mantener una contracción máxima por tanto tiempo; por lo tanto, experimentan pérdida cuando los músculos se fatigan. Algunos terapistas recomendaron enseñar que se practiquen contracciones de fuerza media por el mismo motivo. En cualquier caso, la terapia del piso pelviano será el segundo paso apropiado para la vasta mayoría de pacientes con VHA que presenta función muscular subóptima. El mismo sistema de clasificación tratado en el contexto de la IUE también es útil para los pacientes con VHA.

La pregunta clave en el tratamiento de la VHA es cuándo introducir la terapia farmacológica. Lamentablemente, la mayoría de los pacientes recibe fármacos como terapia de primera línea sin tratamiento suplementario con terapia conductual y del piso pelviano. Este enfoque posee los problemas de exponer a muchos pacientes a gastos y efectos adversos innecesarios. Lo que es más importante, la terapia farmacológica es curativa por sí sola en casos excepcionales, mientras que otras medidas conservadoras pueden curar a muchos pacientes, en especial a los que comienzan con una capacidad vesical razonable y sin anomalía neurológica de base. Aunque los fármacos nuevos mejoraron en grado notable la aceptación de la terapia médica por parte del paciente, todavía parece apropiado utilizar fármacos en forma selectiva pensando en la rehabilitación vesical como medida final y reduciendo en forma progresiva la dosis hasta la eliminación del fármaco.

El empleo temprano de fármacos está en particular indicado en pacientes con un volumen de micción máximo bajo en el diario, en los que presentan enfermedad neurológica de base y en quienes parecen desinteresados o incapaces de participar en técnicas conductuales. Los fármacos están relativamente contraindicados en pacientes con capacidad vesical muy grande, ante la presencia de motivos médicos en los que se deben evitar anticolinérgicos, en los muy ancianos y en los muy jóvenes. Algunos médicos prefieren iniciar la terapia anticolinérgica en todos los pacientes (junto con técnicas conductuales) como en los clásicos protocolos de entrenamiento vesical británicos (Frewen, 1978; Holmes y col., 1983). Esto es razonable porque mejora las posibilidades de que el paciente experimente mejoría inmediata. Sin embargo, ya sea que los fármacos se utilicen en todos los pacientes o de manera selectiva, el reentrenamiento vesical debe considerarse como el objetivo final. Los pacientes que se tornaron continentes por completo con buena capacidad en el diario miccional es probable que tengan una oportunidad de alrededor del 50% de suspender los fármacos y permanecer secos en el seguimiento en el largo plazo (Holmes y col., 1983). **Debería sugerirse una prueba de suspensión del fármaco luego de 3 a 6 meses cuando la terapia farmacológica es exitosa.**

VEJIGA HIPERACTIVA REFRACTARIA

Un pequeño grupo de pacientes con VHA puede ser refractario a los métodos básicos descritos con anterioridad. Estos pacientes deben estudiarse con mayor profundidad mediante evaluación urodinámica sofisticada y cistoscopia para definir con cuidado la naturaleza de la disfunción del tracto urinario inferior y descartar otras causas de los síntomas. En el individuo que realmente tiene hiperactividad del detrusor refractaria debe intentarse la combinación de terapia médica con un anticolinérgico estándar más imipramina. Cuando no se logra continencia satisfactoria con la terapia farmacológica máxima tolerable, las opciones son la neuromodulación sacra o reconstrucción quirúrgica (p. ej.; ampliación, derivación). En mi práctica inicio en forma directa la ENP cuando la capacidad vesical es mayor que 150 mL en la urodinamia. Cuando la capacidad vesical es menor que 150 mL, empleo una prueba de supresión con lidocaína mediante anestesia de la vejiga con lidocaína al 4% y repetición de la cistometría. Si la capacidad aumenta notablemente, es claro que la vejiga todavía puede almacenar orina de manera adecuada. Si no es así la ENP todavía puede efectuarse, pero estos pacientes tienden a presentar las vejigas hiperrefléxicas más severas, y es más probable que se requiera tratamiento quirúrgico.

EL PROBLEMA DE LA INCONTINENCIA MIXTA

La IU mixta representa un desafío especial para el clínico. Estos pacientes normalmente se tratan ofreciendo una prueba de medicación anticolinérica primero y con ulterioridad operando a quienes no responden de manera adecuada. Hay ciertas claves que pueden utilizarse para definir el componente primario de la incontinencia en al menos algunos de los pacientes y desarrollar estrategias terapéuticas más individualizadas.

La anamnesis puede ser útil; el problema primario en la IU mixta con frecuencia es el componente (el esfuerzo o la urgencia) que aparece primero cronológicamente. El diario miccional puede revelar micciones diarias discretas con nocturia escasa o sin ella, y una primera micción matutina prolongada. En esos casos, la urgencia tiende a ser una manifestación de la IUE, debido a que pocas gotas de orina se filtran hacia la uretra proximal y desencadenan una sensación de urgencia. El prolapso de órganos pelvianos puede tener un efecto similar. **Cuando se sospecha que la IUE es el componente primario, un ensayo corto con uno de los dispositivos de soporte vagi-**

nal puede aclarar la situación. Si los síntomas disminuyen con el dispositivo, la paciente puede decidir si lo continúa usando o sentirse más confiada de que la intervención quirúrgica será exitosa. **Una prueba con pesario tiene importancia doble antes de corregir un prolapso de órgano pelviano (con incontinencia o sin ella). La elevación del cistocele descubrirá la incompetencia esfinteriana oculta en más del 50% de los pacientes continentes con el prolapso. Si no se efectúa una prueba ambulatoria con pesario, entonces tendrá que utilizarse un pesario o un taponaje vaginal durante la evaluación urodinámica preoperatoria** (Ghoniem y col., 1994; Cross y col., 1997; Hextall y col., 1998; Chaikin y col., 2000; Klutke y Ramos, 2000). Los tutores uretrales/dispositivos de tapón están relativamente contraindicados en esta población de pacientes debido a que la experiencia clínica sugiere que éstos normalmente agravan la urgencia subyacente y son totalmente ineficaces.

El paciente con IU mixta en general se puede beneficiar con cada forma de tratamiento conservador: conductual, piso pelviano y terapias médicas. Cuando se prescriben fármacos, es en particular importante la obtención de registros de micción antes y durante el tratamiento. Un paciente que no está satisfecho con la terapéutica puede experimentar la misma cantidad de pérdidas aunque con mejoría significativa en la capacidad vesical. Esto de nuevo sustenta el éxito de la terapia quirúrgica. **Es probable que la rehabilitación del piso pelviano sea el tratamiento más importante en este grupo de pacientes, y la estimulación eléctrica podría tener un papel especial porque, al menos en teoría, la estimulación podría mejorar de manera específica la función uretral y vesical. El paciente utiliza estimulación de baja y alta frecuencias en días alternados. Cualquiera de las otras terapias pueden combinarse con la estimulación.**

RESUMEN

La IU es un problema habitual y creciente en todos los segmentos de nuestra sociedad. El papel tradicional del urólogo como cirujano y recetador de fármacos debe expandirse. El especialista en incontinencia del siglo XXI debe ser capaz de elegir el tratamiento adecuado para cada paciente en particular. Las terapias no quirúrgicas son incuestionablemente eficaces y muchos pacientes las prefieren. Muchos otros desean o necesitan reducir el uso de fármacos. El dominio de todos los tipos de terapia mantendrá al urólogo como experto reconocido en incontinencia. Ignorar las terapias no quirúrgicas solo servirá para que otros se ocupen del caso, y de la cirugía.

REFERENCIAS

Anderson RU, Mobley D, Blank B, et al: Once-daily controlled versus immediate-release oxybutynin for urge urinary incontinence. J Urol 1999:161:1809.

Appell RA: Clinical efficacy and safety of tolterodine in the treatment of overactive bladder: A pooled analysis. Urology 1997:50(6A): 90.

Arya LA, Myers DL, Jackson ND: Dietary caffeine intake and the risk for detrusor instability: A case-control study. Obstet Gynecol 2000: 96:85.

Berghmans LC, Hendriks HJ, Bo K, et al: Conservative treatment of stress urinary incontinence in women: A systematic review of randomized clinical trials. Br J Urol 1998:82:181.

Berghmans LC, Hendriks HJ, De Bie RA, et al: Conservative treatment of urge urinary incontinence in women: A systematic review of randomized clinical trials. BIU Int 2000:85:254.

Bergman A, Bhatia NN: Pessary test: Simple prognostic test in women with stress urinary incontinence. Urology 1984 24:109.

Bhatia NN, Bergman A, Gunning JE: Urodynamic effects of a vaginal pessary in women with stress urinary incontinence. Am J Obstet Gynecol 1983: 147:876.

Biswas N: A Silastic vaginal device for the treatment of urinary incontinence. Neurourol Urodyn 1988:7:21.

Bo K, Kvarstein B, Hagen R, Larsen S: Pelvic floor mucle exercise for the treatment of female tress urinary incontinence. II. Validity of vaginal pressure measurements of pelvic floor muscle strength and the necessity of supplementary methods for control of correct contraction. Neurourol Urodyn 1990a:9:479.

Bo K, Kvarstein B, Hagen R, et al: Pelvic floor muscle exercise for the treatment of female stress urinary incontinence: III. Effects of two different degrees of pelvic floor muscle exercises. Neurourol Urodyn 1990b 9:489.

Brown JS, Vitinghoff E, Wyman JF, et al: Urinary incontinence: Does it increase risk for falls and fractures? Study of Osteoporotic Fractures Researeh Group. J Am Geriatr Soc 2000:48:721.

Brubaker L, Benson JT, Ben A. et al: Transvaginal electrical stimulation for female urinary incontinenee. Am J Obstet Gyneeol 1997:177:536.

Bump RC, Hurt WG, Fantyl JA, Wyman JF: Assessment of Kegel pelvic muscle exercise performance after brief verbal instruction. Am J Obstet Gynecol 1991:165:322.

Burgio KL, Locher JL, Goode PS, et al: Behavioral vs. drug treatment for urge urinary incontinence in older women. JAMA 1998;280: 1995.

Burgio KL, Locher JL, Goode PS, et al: Combined behavioral and drug therapy for urge incontinenee in older women. J Am Geriatr Soc 2000;48:370.

Cardozo L, Bachmann G, McClish D, et al: Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: Second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. Obstet Gynecol 1998:92:722.

Chartier-Kasler EJ, Bosch JLHR, Perrigot M, et al: Long-term results of sacral nerve stimulation (S3) for the treatment of neurogenic refractory urge incontinence related to detrusor hyperreflexia. J Urol 2000;164:1476.

Chaikin DC, Groutz A, Blaivas JG: Predicting the need for anti-incontinence surgery in continent women undergoing repair of severe urogenital prolapse. J Urol 2000:163:531.

Consensus Conferenee: Urinary incontinence in adults. JAMA 1989:261:2685. Entire proceedings published in J Am Genitourin Surg 1990 38:263.

Corujo M, Badlani GH, Regan JB, et al: A new temporary catheter (Conticath) for the treatment ot temporary, reversible, postoperative urinary retention. Urology 1999;53: 1104.

Cross CA, Cespedes D, MeGuire EJ: Treatmen results using pubovaginal slings in patients with large cystoceles and stress incontinence. J Urol 1997:158:431. See comment by Zimmern PE in J Urol 1998-160:132, with reply.

Davilla GW, Osermann KV: The bladder neek support prosthesis: A nonsurgical approach to stress incontinence in adult women. Am J Obstet Gyneeol 1994;171:206.

Diokno AC, Wells TJ, Brink CA: Comparison of self-reported voided volume with cystometric bladder capacity. J Urol 1987;137:698.

Dmoehowski R: Oeelusive and supportive deviees. Lecture from panel discussion on Female Urology: Non-surgical Management of Stress Incontinence at American Urological Association meeting, San Diego, Calif, 1998. On CD-ROM: Highlights of the 1998 American Urological Association annual meeting, AUA Office of Education, Houston, Texas .

Dugan E, Cohen SJ, Bland DR. et al: The association of depressive symptoms and urinary incontinence among older adults. J Am Geriatr Soc 2000;48:413.

Ekelund P, Rundgren A: Urinary incontinence in the elderly with implications for hospital care consumption and social disability. Arch Geront Geriatrol 1987;6:11.

Elder DD, Stephenson TP: An assesment of the Frewen regime in the treatment of detrusor dysfunction in females. Br J Urol 1980:52: 467.

Fantyl JA, Cardozo L, McClish DK: Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: A meta-analysis. First report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. Obstet Gynecol 1994;83: 12.

Fantyl JA, Newman DK, Colling J, et al: Urinary Incontinence in Adult: Acute and Chronic Management. Clinical Practice Guideline, No. 2. 1996 Update (AHCPR publication No. 96-0682). Rockville, Md, U.S. Department of Health and Human Scrvices, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, March 1996.

Fantyl JA, Wyman JF, McLish DK, et al: Efficacy of bladder training in older women with urinary incontinence. JAMA 1991:265:609.

Frewen WK: An objective assessment of the unstable bladder of psychosomatic origin. Br J Urol 1978;50:246.

Frewen WK: The management of urgency and frequency of micturition. Br J Urol 1980;52:367.

Galloway NTM, El-Galley RES, Sand PK, et al: Extracorporeal magnetic innervation therapy for stress urinary incontinence. Urology 1999:53:1108.

Ghoniem GM, Walters F, Lewis V: The value of the vaginal pack test in large cystoceles. J Urol 1994:152:931.

Gleason DM, Susset J, White C, et al: Evaluation of a new once-daily formulation of oxybutynin for the treatment of urinary urge incontinence. Urology 1999;54:420.

Govier FE, Litwiller S, Nitti V, et al: Percutaneous afferent neuromodulation: Results of a multicenter study. J Urol 2001:165:1193.

Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, et al: Effect of postmenopausal hormone on incontinence: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. Obstet Gynecol 2000;97:116.

Grimby A, Milsom I, Molander U, et al: The influence of urinary incontinence on the quality of life of elderly women. Age Ageing 1993; 22:82-89.

Hasan ST, Robson WA, Pridie AK, Neal DE: Transcutaneous electrical nerve stimulation and temporary S3 neuromodulation in idiopathic detrusor instability. J Urol 1996,155:2005.

Hassouna MM, Siegel SW, Nyeholt AA, et al: Sacral neuromodulation in the treatment of urgency-frequency symptoms: A multicenter study on efficacy and safety. J Urol 2000;163:1849.

Henalla S, Hutchins C, Robinson P, MacVicar J: Non-operative methods in the treatment of female genuine stress incontinence of urine. J Obstet Gynaecol 1989,9:222.

Herzog AR, Fultz NH, Brock BM, et al: Urinary incontinence and psychological distress among older adults. Psychol Aging 1988 3:115.

Hextall A, Boos K, Cardozo L, et al: Videocystourethrography with a ring pessary in situ: A clinically useful preoperative investigation for continent women with urogenital prolapse. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 1998,9:205.

Holmes DM, Stone AR, Barry PR: Bladder training 3 years on. Br J Urol 1983;55:660.

Hu TW: The economic impact of urinary incontinence. Clin Geriatr Med 1986;2:673.

Hunskaar S, Visnes A: The quality of life in women and urinary incontinence as measured by the sickness impact profile. J Am Geriatr Soc 1991;39:378.

Kegel AH: Progressive resistance exercise in the functional restoration of the penneal muscles. Am J Obstet Gynecol 1948a;56:238.

Kegel AH: The non-surgical treatment of genital relaxation. Ann West Med Surg 1948b;5:213.

Kegel AH: Stress incontinence of urine in women: Physiologic treatment. J Int Coll Surg 1956,25:487.

Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, et al: The impact of urinary incontinence on sexual function. J Sex Health 1994;3:186.

Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, et al: Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. N Engl J Med 2000;343:1826.

Klaskov P, Belving D, Bischoff N, et al: Pelvic floor exercise versus surgery for female urinary stress incontinence. Urol Int 1986;41:129.

Klutke JJ, Ramos S: Urodynamic outcome after surgery for severe prolapse and potential stress incontinence. Am J Obstet Gynecol 2000; 182:1378.

Lam GW, Foldspang A, Elving LB, Mommsen S: Social context, social abstention, and problem recognition correlated with adult female urinary incontinence. Dan Med Bull 1992;39:565.

Lara C, Nacey J: Ethnic differences between Maori, Pacific Island and European New Zealand women in prevalence and attitudes to urinary incontinence. N Z Med J 1994;107:374.

McFarlane JP, Foley SJ, DeWhlter P, et al: Acute suppression of idiopathic detrusor instability with magnetic stimulation of the sacral nerve roots. Br J Urol 1997:80:734.

McGuire EJ, Shi-Chun Z, Horwinski ER, et al: Treatment of motor and sensory detrusor instability by electrical stimulation. J Urol 1983; 129:78.

Miller DS: Contemporary use of the pessary. In Sciarra JS (ed): Gynecology and Obtetrics, vol 1. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1995.

Miller JL. Bavendam T: Treatment with the Reliance urinary control insert: One-year experience. J Endourol 1996;10:287.

Mundy AR: The surgical treatment of detrusor instability. Neurourol Urodyn 1985:4:357.

National Association for Continence: Consumer Focus '99, Spartanburg, SC.

Okada N, Igawa Y, Nishizawa O: Transcutaneous electrical stimulation of thigh muscles in the treatment of detrusor overactivity. Br J Urol 1998:81:560.

Payne CK: Conservative therapy for female urinary incontinence. AUA Update Series Vol. XV, Lesson 34. Houston, AUA Office of Education, 1996a.

Payne CK: Electrical stimulation: Theory and practice. In O'Donnell PD (ed): Urinary Incontinence. St. Louis, Mosby-Year Book, 1996b, pp 287-294.

Payne CK: Advances in nonsurgical treatment of urinary incontinence and overactive bladder. Campbell's Urology Update Series, Vol 1, No. 1. 1999.

Payne CK: Behavioral therapy for the overactive bladder. Urology 2000:55(5A):3.

Peattie AB, Plevnik S, Stanton SL: Vaginal cones: A conservative method of treating genuine stress incontinence. Br J Obstet Gynecol 1988;95:1049.

Richardson DA, Miller KL, Siegel SW, et al: Pelvic floor electrical stimulation: A comparison of daily and every-other-day therapy for genuine stress incontinence. Urology 1996;48:110.

Romanzi LJ, Polaneczky M, Glazer HI: Simple test of pelvic muscle contraction during pelvic examination: Correlation to surface electromyography. Neurourol Urodyn 1999;18:603.

Sand PK, Richardson DA, Staskin DR, et al: Pelvic floor electrical stimulation in the treatment of genuine stress incontinence: A multicenter, placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol 1995;173: 72.

Schmidt RA: Efficacy of controlled-release, once-a-day oxybutynin chloride for urge urinary incontinence. Abstract presented before the 1998 International Continence Society meeting, September 14-17, 1998. Jerusalem, Israel.

Schmidt RA, Jonas U, Oleson KA, et al: Sacral nerve stimulation for treatment of refractory urinary urge incontinence. J Urol 1999;162: 352.

Staskin D, Bavendam T, Miller J, et al: Effectiveness of a urinary control insert in the management of stress urinary incontinence: Early results of a multicenter study. Urology 1998;47:829.

Stoller ML: Afferent nerve stimulation for pelvic floor dysfunction. Personal communication, summer 1998.

Tapp AJS, Hills B, Cardozo LD: Randomised study comparing pelvic floor physiotherapy with the Burch colposuspension. Neurourol Urodyn 1989;8:356.

Thomas TM, Plymat KR, Blannin J, Meade TW: Prevalece of urinary incontinence. BMJ 1980;281:1243.

Tomlinson BU, Cougherty MC, Pendergast JF, et al: Dietary caffeine, fluid intake and urinary incontinence in older rural women. Int Urogyn J 1999;10:22.

Tries J, Eisman E: Urinary incontinence: Evaluation and biofeedback treatment. In Schwartz MS (ed): Biofeedback: Practitioner's Guide. New York, Guilford, 1995.

Urinary Incontinence Guideline Panel: Urinary Incontinence In Adults: Clinical Practice Guideline. (AHCPR publication No. 92-0038). Rockville, Md, Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, March 1992.

Van Kerrebroeck PEVA, Kreder K, Jonas U, et al, on behalf of the Tolterodine Study Group: Tolterodine once-daily: Superior efficacy and tolerability in the treatment of overactive bladder. Urology 2001;57: 414.

Versi E, Appell R, Mobley D, et al: Dry mouth with conventional and controlled-release oxybutynin in urinary incontinence. The Ditropan XL study group. Obstet Gynecol 2000;95:718.

Wagner TH, Hu TW: Economic costs of urinary incontinence in 1995. Urology 1998;51:355.

Wein AJ, Abrams P, Appell RA, et al: Tolterodine is effective and well tolerated during long-term use in patients with overactive bladder. J Urol 1999;161(4 Supplement);A125:35.

Wyman JF, Fantyl JA: Bladder training in ambulatory care management of urinary incontinence. Urol Nursing Sept 1991, pp 11-17.

Wyman JF, Harkins SW, Choi SC, et al: Psychosocial impact of urinary incontinence in women. Obstet Gynecol 1987;70:378.

Zorn BH, Montgomery H, Pieper K, et al: Urinary incontinence and depression. J Urol 1999;162:82.

30
CIRUGÍA RECONSTRUCTIVA VAGINAL PARA LA INCONTINENCIA ESFINTERIANA Y EL PROLAPSO

Sender Herschorn
y Lesley K. Carr

Epidemiología de la incontinencia urinaria, la incontinencia anal y el prolapso de órganos pelvianos
Factores de riesgo para la incontinencia de esfuerzo y el prolapso de órganos pelvianos

Anatomía del piso pelviano, estructuras de sostén y órganos pelvianos
Andamio óseo
Soportes musculares del piso pelviano
Fascia endopelviana y soportes de tejido conectivo

Prolapso de órganos pelvianos
Fisiopatología
Acceso quirúrgico
Clasificación anatómica del prolapso de órganos pelvianos
Evaluación clínica
Clasificación clínica

Cirugía vaginal para la incontinencia de esfuerzo
Manejo general prequirúrgico e intraquirúrgico
Técnicas quirúrgicas
Complicaciones de las suspensiones vaginales

Cirugía vaginal para el prolapso
Principios de la cirugía para el prolapso
Pared vaginal anterior (compartimiento anterior)
Pared vaginal apical (compartimiento medio)
Pared vaginal posterior y periné (compartimiento posterior)

La incontinencia de orina puede ser el síntoma principal que lleva a la paciente mujer al urólogo, pero también puede haber otros motivos o el hallazgo de prolapso de órganos pelvianos. Para manejar estas afecciones, el urólogo debe estar familiarizado con la anatomía pelviana, la evaluación clínica y el tratamiento, lo cual facilitará la interacción con los colegas ginecólogos.

A partir de la información presentada aquí es evidente que la incontinencia y el prolapso de órganos pelvianos son muy comunes. La incontinencia urinaria afecta entre el 10 y el 35% de los adultos y al menos la mitad del millón y medio de personas que viven en institutos geriátricos en los Estados Unidos (Fantl y col., 1996). El U. S. National Center for Health Statisticis estimó que en 1998 se realizaron 121.000 operaciones para la incontinencia urinaria de esfuerzo femenina y 247.000 operaciones por prolapso genital, además de la histerectomía (Popovic y col., 2000). En 1999 había 30,6 millones de mujeres mayores de 55 años (Smith y Tillipman, 2000) y el 12,7% de la población tenía 65 años o más (Hobbs y Damon, 1999). Con el envejecimiento de la generación del "baby boom" y el siempre creciente énfasis en el tema de la calidad de vida en el cuidado de la salud, estos problemas y su tratamiento adquieren mayor importancia.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA INCONTINENCIA URINARIA, LA INCONTINENCIA ANAL Y EL PROLAPSO DE ÓRGANOS PELVIANOS

Se publicó gran número de estudios de incontinencia de orina y aquí se subrayan los factores clave que se evidencian a partir de la literatura médica. Se definió como prevalencia de la incontinencia al número de casos dentro de una población en un momento determinado. La incidencia es el número de casos nuevos en un período. **Las estimaciones de prevalencia varían con amplitud en función de los métodos epidemiológicos utilizados en la población estudiada.**

Cuadro 30-1. *Prevalencia de incontinencia urinaria en relación con su definición*

Autores	*Definición*	*Grupo de edad (años)*	*Prevalencia (%)*
Wolin, 1969	Episodios esporádicos	17-25	51
Nemir y Middleton, 1954	Episodios ocasionales	17-24	52
Burgio y col., 1991	Uno por mes	42-50	58
Kuh y col., 1999	Alguno en los últimos 12 meses	48	55
Moller y col., 2000	Semanal o más	40-60	16
Campbell y col., 1985	Alguno en el último año	65+	12
Diokno y col., 1986	Hasta 6 días en los últimos 12 meses	60+	38
Molander y col., 1990	Algún episodio, no especifica tiempo	65-85	25
Thomas y col., 1980	Más de 2 episodios por mes	35-75+	10
Yarnell y col., 1981	Algún grado de incontinencia	18-75+	45

En su extensa revisión, Hample y col. (1997) resumieron los resultados de 48 trabajos y observaron que los estudios epidemiológicos de incontinencia urinaria presentan una falta de concordancia con respecto a la definición de incontinencia, los métodos de muestreo y la validación de los resultados. Observaron que se utilizaron en esencia tres definiciones de incontinencia: 1) pérdida no controlada de orina en los 12 meses anteriores sin considerar la severidad (Diokno y col., 1986); 2) más de dos episodios de incontinencia por mes (Thomas y col., 1980), y 3) la definición de la International Continence Society (ICS): una afección en la que la incontinencia urinaria es un problema social o higiénico, y se puede demostrar de manera objetiva (Abrams y col., 1988). En ocasiones se introdujeron modificaciones con respecto a la frecuencia de la incontinencia.

En en cuadro 30-1 se ilustra que con definiciones más rigurosas de la incontinencia la prevalencia suele ser menor. La mayor parte de los estudios se realizó mediante cuestionarios en grandes poblaciones. La prevalencia promedio de incontinencia con la definición amplia de Diokno y col. (1986) en 22 estudios (Hampel y col., 1997) fue del 35,12% (± 13,26%); la prevalencia promedio con la definición más rigurosa de Thomas y col. (1980), en 9 estudios fue del 18% (± 12,7%). Además, en 4 de estos estudios (Ju y cols, 1991; Lee y col., 1991; O´Brien y col., 1991; Lagro-Janssen y col., 1992) los resultados fueron confirmados por otras investigaciones. En los 9 estudios que utilizaron la definición de la ICS (Abrams y col., 1988), la prevalencia estuvo en la mitad, con una media del 23,6% (± 8,9%). **Los estudios empidemiológicos conducidos en los Estados Unidos, la mayoría de los cuales no validó los resultados de las entrevistas o los cuestionarios, tendieron a presentar estimaciones de prevalencia más altas (37% en 13 estudios) que las de los europeos (26% en 19 estudios) y los británicos (28,7% en 8). En cerca de un tercio de los ensayos no provenientes de los Estados Unidos, la información se verificó con otras pruebas, como examen clínico, pruebas del pañal y estudios urodinámicos.**

Con respecto a la edad, algunos estudios cubren un franja amplia mientras que otros se centran en un grupo específico (véase cuadro 30-1). En dos estudios con mujeres nulíparas jóvenes (Nemir y Middleton, 1954; Wolin, 1969), que suelen citarse para verificar la magnitud del problema, la prevalencia de algún grado de incontinencia de orina estaba en alrededor del 50% pero era un problema en solo el 5 al 6% de las que respondieron, respectivamente. Parece haber varias edades con alta prevalencia de incontinencia. Hunskaar y col. (1999) concluyeron, sobre la base de 13 estudios que evaluaron al menos un grupo de edad de 30 años de amplitud, que hay picos durante la adultez joven (prevalencia del 20 al 30%), la mediana edad (30 al 40%) y la edad avanzada (30 al 50%). Sin embargo, la mayor parte de los estudios de gran escala muestra una prevalencia en aumento constante con la edad (Milson, 1993; Hunskaar y col., 1999).

Cuando se clasificó la incontinencia según los síntomas o la urodinamia, en 21 de los 48 estudios revisados por Hampel y col. (1997) predominaba la incontinencia de esfuerzo, seguida por la mixta y la de urgencia. Las proporciones promedio fueron del 49 para la de esfuerzo, el 29% para la mixta y el 22% para la de urgencia.

La tasa de incidencia se hizo más difícil de evaluar porque se requieren censos repetidos de la misma población. Como se observa en el cuadro 30-2 también hay variablilidad en las tasas informadas desde el 11% en 20 años (Molander y col., 1990) 22,4% en un año (Diokno, y col., 1986), Elving y col. (1989) hallaron un aumento estable en la incidencia de incontinencia con la edad a partir de los 45 años hasta los 59 usando la primera y la tercera definiciones de incontinencia expuestas antes, con una incidencia acumulada del 18 al 28% sobre 15 años. Sin embargo, la incidencia de la incontinencia de esfuerzo por año disminuyó del 0,55 al 0,43% mientras que la de incontinencia de urgencia aumentó del 0,08 al 0,2%.

Los estudios longitudinales también muestran tasas variables de remisión desde el 13% en 4 años (Camp-

Cuadro 30-2. *Incidencia de incontinencia urinaria*

Autores	*País*	*Edad (años)*	*Incidencia*
Diokno y col., 1986	Estados Unidos	≥ 64	22,4% en 1 año
Herzog y Fultz, 1990	Estados Unidos	≥ 60	20% en 1 año
Campbelly col., 1985	Nueva Zelanda	65-69	7% en 4 años
Koyano y col., 1986	Japón	> 65	10% en 5 años
Elving y col., 1989	Noruega	55-59	1,3% por año
Burgio y col., 1991	Estados Unidos	42-50	8% en 3 años
Molander y col., 1990	Suecia	65-85	11% en 20 años
Moller y col., 2000	Dinamarca	40-60	5,8% por año

bell y col., 1985) **al 30% en un año** (Moller y col., 2000a). **Las tasas de remisión pueden afectarse por la calidad del estudio y de las mediciones por la confiabilidad de la prueba-contraprueba, por el aumento de la conciencia acerca del problema y por la búsqueda de tratamiento por parte de las pacientes así como por la historia natural de la enfermedad.**

La incontinencia anal es la pérdida involuntaria de gases o materia fecal. La prevalencia también es difícil de evaluar debido a las definiciones no estandarizadas, la vergüenza y las inhibiciones de las pacientes para admitir el problema (Bump y Norton, 1998). La prevalencia es variable y se informó que fue del 2,2% en 2.750 personas del servicio doméstico censadas al azar en Wisconsin, con un riesgo más alto entre las mujeres (Nelson y col., 1995). Nygaard y col. (1997) informaron incontinencia fecal en más del 25% de 118 mujeres de 30 años luego del parto vaginal. De manera similar, en otros informes de mujeres con problemas de piso pelviano e incontinencia de orina, la prevalencia de la incontinencia anal es del 28 al 29% (Gordon y col., 1999; Leroi y col., 1999)

Hay poca información epidemiológica sobre el prolapso de órganos pelvianos a pesar de ser un motivo común de cirugía ginecológica (Bump y Norton, 1998). **Sobre la base de las revisiones de planillas de una población importante de Oregon, Olsen y col. (1997), informaron un riesgo de tener que someterse a una operación por prolapso o incontinencia del 11,1% hasta los 80 años.** La incidencia aumentó en forma estable con la edad desde el 0,1% a los 20 y los 29 años. Hallaron una tasa de reoperaciones del 29,2%. Mant y col. del Reino Unido (1997) informaron una incidencia anual de admisión en hospital con prolapso del 0,204% en un estudio de 20 a 26 años de seguimiento de 17.032 pacientes. **Las pacientes tratadas mediante cirugía pueden representar apenas una fracción pequeña de las que están afectadas, porque muchas mujeres se manejan de manera conservadora y pueden no tener síntomas o nunca se presentan para una evaluación.**

Es común que la incontinencia de orina y el prolapso de órganos pelvianos coexistan o se desarrollen en forma subsecuente (Bump y Norton, 1998). En un estudio noruego de 105 mujeres con incontinencia urinaria, el 38% tenía un prolapso genital significativo (Seim y col., 1996). En otros trabajos el prolapso de los órganos pelvianos que requirió cirugía se produjo en el 29% (Kjolhede y col., 1996) y el 26,7% (Wiskind y col., 1992) de las pacientes luego de la colposuspensión de Burch. Es posible que la asociación sea consecuencia del daño al piso pelviano y otros factores de riesgo relacionados.

Factores de riesgo para la incontinencia de esfuerzo y el prolapso de órganos pelvianos

Los datos epidemiológicos revelaron varios factores de riesgo o variables contribuyentes derivados de estudios transversales con pacientes o voluntarios. Se sabe poco acerca de su valor absoluto o relativo (Hunskaar y col., 1999). También hay superposición entre los factores causantes.

Envejecimiento

Además del aumento de la prevalencia descrito para la incontinencia urinaria con el envejecimiento, hay cambios del tracto urinario inferior relacionados con la edad que pueden predisponer a la incontinencia (Resnick y col., 1989). También puede haber cambios extrapelvianos relacionados con la edad que provoquen discapacidades funcionales o cognitivas que precipitan la incontinencia.

Menopausia

La literatura médica no apoya una asociación causal entre menopausia e incontinencia de orina. Aunque estudios de los Estados Unidos (Burgioy col., 1991) y el Reino Unido (Jolleys, 1988) mostraron una menor prevalencia de incontincencia en las mujeres posmenopáusicas en comparación con las premenopáusicas, estudios de los Países Bajos (Rekers y col., 1992), Suecia (Hording y col., 1986) y Dinamarca (Milsom y col., 1993) no mostraron diferencias entre los dos grupos.

Embarazo y parto

La incontinencia de orina suele ser una afección autolimitada durante el embarazo, pero su presencia puede anticipar un nuevo inicio con posterioridad (Hunskaar y col., 1999).

El parto vaginal es un factor importante para el desarrollo de disfunción del piso pelviano en la mayoría de las mujeres (Bump y Norton, 1998). **La mayor parte de los estudios muestra un nexo entre la incontinencia de orina y la paridad** (Thomas y col., 1980; Yarnell y col., 1982; Hordino y col., 1986; Sommer y col., 1990; Foldspang y col., 1992), **aunque el nivel de riesgo es variable y puede disminuir con la edad** (Burgio y col., 1991; Foldspang y col., 1992). **Los datos también sostienen que la paridad es un factor de riesgo importante en el prolapso de los órganos pelvianos** (Mant y col., 1997). **El trabajo de parto y el proceso del parto pueden causar disfunción del piso pelviano como resultado de daño de los nervios (p. ej., aferentes, pudendo, pelviano), daño muscular y estiramiento y ruptura directa de los tejidos.**

El papel de la episiotomía como causa de disfunción de piso pelviano es controversial. Aunque algunos investigadores demostraron su asociación con la debilidad del piso pelviano (Klein y col., 1994), otros no hallaron asociación (Samuelsson y col., 2000). La disfunción del piso pelviano suele presentarse alejada en el tiempo con respecto al parto vaginal y la mayor parte de las mujeres no experimenta estos síntomas (Bump y Norton, 1998).

Obesidad

En varios estudios se mostró que la obesidad y el aumento del índice de masa corporal son factores de riesgo independientes para la incontinencia de orina (Burgio y col., 1991; Mommsen y Foldspang, 1994; Takamura y

col., 1994). También hay evidencia de que la pérdida masiva de peso luego de la cirugía bariátrica mejora los síntomas de la incontinencia (Deitel y col., 1988; Bump y col., 1992).

Cirugía

Se halló que la incidencia de prolapso de órganos pelvianos que requiere cirugía es mayor en las pacientes que fueron sometidas a histerectomía, en especial si se realizó por prolapso (Mant y col., 1997). También se describió prolapso de los compartimientos anterior y posterior luego de uretropexia retropúbica y fijación de la cúpula vaginal al ligamento sacroespinoso, respectivamente (Shull y col., 1992; Wiskind y col., 1992; Kjolhede y col., 1996).

El papel de la histerectomía en el comienzo de la incontinencia de orina es controversial. Aunque en varios estudios poblacionales de gran escala se mostró que la histerectomía es un factor de riesgo significativo (Brown y col., 1996; Milsom y col., 1993), **en otros estudios de pacientes poshisterectomía no se demostró un efecto consistente** (Kilkku, 1985; Vervest y col., 1988). Varios autores también destacaron que no hay evidencia consistente (Carlson, 1997; Bump y Norton, 1998). No se describió que el tipo de histerectomía abdominal, ya sea completa o parcial, afecte el desarrollo de la incontinencia de orina (Kilkku, 1985). En una revisión sistemática de la información publicada, Brown y col. (2000) informaron un aumento del riesgo relativo para la incontinencia en mujeres con histerectomía, aunque es factible que no se desarrolle por muchos años.

Constipación

Se implicó el parto vaginal como causa de neuropatía pelviana (Snooks y col., 1984; Bump y Norton, 1998) y se demostró que la constipación con esfuerzos evacuatorios repetidos exacerba la disfunción (Lubowski y col., 1988). Se comunicó una asociación entre constipación e incontinencia en los ancianos (Diokno y col., 1990), y la constipación y el esfuerzo evacuatorio se implicaron como factores de riesgo para el desarrollo ulterior de prolapso de órganos pelvianos e incontinencia de esfuerzo (Spence-Jones y col., 1994).

Enfermedades respiratorias crónicas y tabaquismo

En estudios epidemiológicos la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y sus síntomas se relacionaron con incontinencia urinaria (Diokno y col., 1990; Brown y col., 1996). Fumar cigarrillos también se implicó como factor de riesgo para la incontinencia en estudios de casos y controles (Bump y McClish, 1992; Tampakoudis y col., 1995).

Ejercicio y levantamiento de pesos

La prevalencia de incontinencia de orina se observó en atletas nulíparas jóvenes y en las que hacen ejercicio (Bo y col., 1989; Nygaard y col., 1994), **pero la actividad de alto impacto no predispone al desarrollo ulterior de incontinencia** (Nygaard, 1997). En un estudio danés de gran escala se sugirió que el levantamiento de cargas pesadas predisponía a la cirugía de prolapso de órganos pelvianos (Jorgensen y col., 1994).

Factores congénitos

Se identificaron debilidades del tejido conectivo que llevan a defectos anatómicos como resultado de alteracioness bioquímicas en las pacientes que tienen el problema (Kondo y col., 1994). Norton y col. (1992) hallaron un aumento en un colágeno tipo III más débil en mujeres con prolapso de órganos pelvianos, y Falconer y col. (1994) hallaron una disminución de la cantidad total de colágeno en las mujeres con incontinencia de esfuerzo en comparación con controles sin incontinencia.

Las mujeres con extrofia vesical tienen propensión para el prolapso de órganos pelvianos, en especial el prolapso uterino posparto (Krisiloff y col., 1978; Woodhouse y Hinsch, 1997). El prolapso de órganos pelvianos que se observa en mujeres con síndrome de Ehlers-Danlos puede asociarse con el trastorno subyacente del tejido conectivo (Norton y col., 1995). Otras afecciones, como la distrofia muscular y la mielodisplasia, que afectan los sistemas nerviosos central y periférico, y causan parálisis de los músculos pelvianos son una causa factible de prolapso (Loret de Mola y col., 1996).

ANATOMÍA DEL PISO PELVIANO, ESTRUCTURAS DE SOSTÉN Y ÓRGANOS PELVIANOS

Suelen aplicarse nombres anatómicos diferentes a las mismas estructuras anatómicas. La terminología que se utiliza representa la elección de los autores acerca de los términos utilizados con más amplitud.

Andamio óseo

El mantenimiento de la continencia y la prevención del prolapso de órganos pelvianos recae en los mecanismos de soporte del piso pelviano. La pelvis ósea presenta dos huesos coxales que se fusionan hacia atrás con el sacro y el uno con el otro hacia adelante en la sínfisis pubiana. Cada hueso coxal está compuesto por el ilion, el isquion y el pubis, que se conectan por medio de cartílago en la juventud, pero se fusionan en la adultez (Soames, 1995). La cavidad de la pelvis se divide en dos cuencas, llamadas pelvis mayor y menor. Las vísceras abdominales ocupan la mayor, y la menor es la continuación más angosta por debajo. El estrecho pelviano inferior está cerrado por el piso pelviano. **La pelvis femenina** (fig. 30-1) **tiene diámetros más grandes y una forma más circular que la masculina. El estrecho superior más ancho facilita el encaje de la cabeza y el parto. El estrecho inferior más ancho también predispone a la debilidad subsecuente del piso pelviano.** Numerosos proyecciones y contornos brindan sitios de fijación para ligamentos, músculos y planos aponeuróticos. Es de destacar el delgado y triangular ligamento sacroespinoso (fig. 30-2),

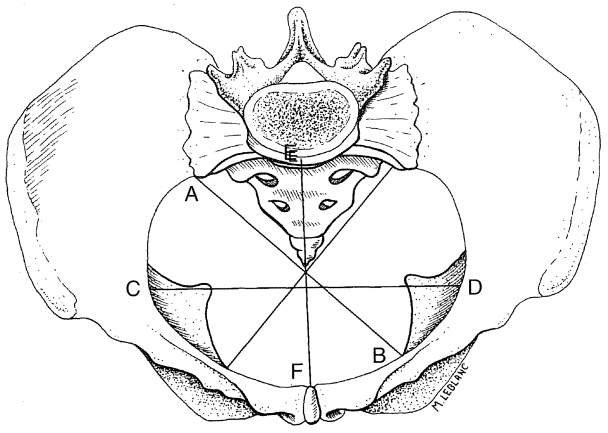


Fig. 30-1. Diámetros de la pelvis menor femenina. Apertura superior. A, articulación sacroilíaca; B, prominencia iliopubiana; C y D, mitad del borde de la pelvis; E, promontorio del sacro; F, sínfisis del pubis.

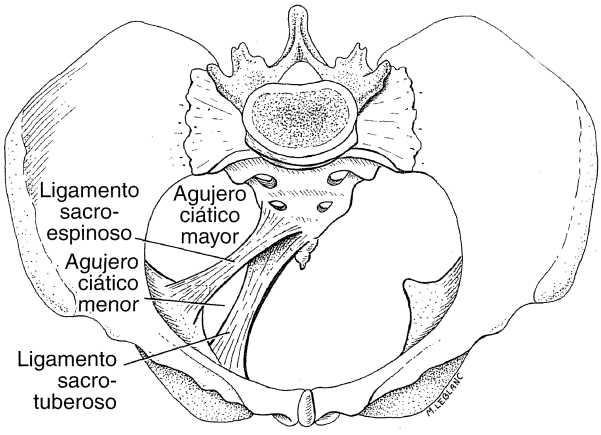


Fig. 30-2. Pelvis femenina desde arriba: el ligamento sacroespinoso se extiende desde las espinas isquiáticas hasta los márgenes laterales del sacro y el cóccix anterior hasta el ligamento sacrotuberoso, que se extiende desde la tuberosidad isquiática hasta el cóccix. Los agujeros ciáticos están por encima y debajo del ligamento sacroespinoso, y anteriores al ligamento sacrotuberoso.

que se extiende desde las espinas isquiáticas hasta los márgenes laterales del sacro y el cóccix por delante del ligamento sacrotuberoso. Su superficie anterior es muscular y constituye el coccígeo; el ligamento suele considerarse la parte degenerada del músculo (Soames, 1995). Los agujeros o forámenes isquiáticos mayor y menor están por encima y debajo de este ligamento.

Soportes musculares del piso pelviano

Diafragma pelviano

Los músculos elevador del ano y coccígeo que están fijados a la superficie interna de la pelvis menor forman su piso muscular. Con sus músculos correspondientes del lado opuesto, forman el diafragma pelviano (fig. 30-3). **El elevador del ano está compuesto por dos músculos mayores de medial a lateral: el pubococcígeo y el iliococcígeo.**

La parte medial más gruesa es el músculo pubococcígeo que se origina en la parte posterior del cuerpo del pubis y la porción anterior del arco tendinoso. **El arco tendinoso del elevador del ano es una estructura de tejido conectivo denso que corre desde la rama pubiana de la espina isquiática a lo largo de la superficie del**

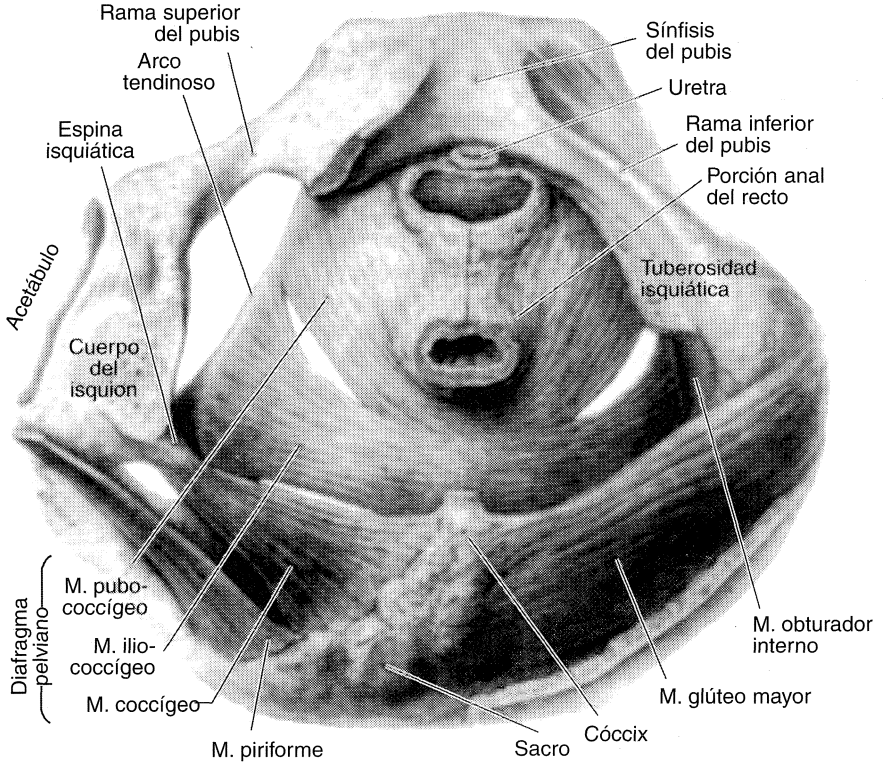


Fig. 30-3. Vista caudal del músculo elevador del ano en la pelvis ósea. (Según Anson B. Atlas of Human Anatomy. Philadelphia, WB, Saunders, 1950.)

músculo obturador interno. El músculo pasa hacia atrás casi en dirección horizontal hasta detrás del recto. El borde interno forma el margen del hiato del elevador (urogenital) a través del cual pasa la uretra, la vagina y el recto con el ano. Se asignaron varias subdivisiones del músculo a las porciones mediales del pubococcígeo para reflejar las fijaciones del músculo a la uretra, la vagina, el ano y el recto (Strohbehn, 1998). Algunos investigadores llaman a estas porciones pubouretral, pubovaginal, puboanal y puborrectal, o colectivamente, puboviscerales (Lawson, 1974), por su asociación y fijación con las vísceras de la línea media. La parte uretral conforma la musculatura periuretral, y las partes vaginal y anorrectal se insertan en las paredes vaginales, el cuerpo perineal y el músculo externo del esfínter anal (Salmons, 1995). La porción puborrectal pasa por detrás del recto y se fusiona con su contraparte del lado opuesto para formar un cabestrillo por detrás del recto y el ano. Otras partes más posteriores del pubococcígeo se fijan al cóccix.

El pubococcígeo puede apreciarse durante el examen físico de la pelvis como una cresta muscular gruesa tanto en las paredes vaginales derecha como izquierda, por encima del himen. Con la contracción eleva el recto, la vagina y la uretra hacia adelante y ayuda a comprimir sus luces respectivas.

La delgada parte lateral del elevador del ano es el músculo iliococcígeo que va desde el arco tendinoso de elevador del ano hasta la espina isquiática. Por detrás se fija a los dos últimos segmentos del cóccix. Las fibras de ambos lados también se fusionan para formar el rafe y contribuyen para conformar el ligamento anococcígeo. **Este rafe medio entre el ano y el cóccix se llama *plano o placa del elevador*, el estante sobre el que descansan los órganos pelvianos. Está formado por la fusión del iliococcígeo y las fibras posteriores de los músculos pubococcígeos. En la posición de pie, el plano del elevador está horizontal y soporta el recto y los dos tercios superiores de la vagina sobre él.** La debilidad de elevador del ano puede aflojar el cabestrillo detrás del recto y el ano, y causar que el plano del elevador descienda (Berglas y Rubin, 1953).

Esto abre el hiato urogenital y predispone al prolapso de órganos pelvianos (fig. 30-4). Se demostró que las mujeres con prolapso tienen un hiato urogenital agrandado en el examen físico (DeLancey y Hurd, 1998).

La parte posterior del diafragma pelviano está formada por el músculo coccígeo que se extiende desde la espina isquiática hasta el cóccix y la parte inferior del sacro. Se asienta en la superficie anterior del ligamento sacroespinoso.

La RM de tres dimensiones del diafragma pelviano (fig. 30-5) muestra las fijaciones periféricas y el hiato urogenital (Fielding y col., 2000).

La inervación directa de los músculos elevadores del ano en su superficie craneal proviene principalmente de la tercera y la cuarta raíces dorsales sacras por medio del nervio pudendo (Gocabestrillo y col., 1999). El puborrectal puede derivar parte de su inervación de la rama pudenda del lado caudal (Strohbehn, 1998). Con respecto al tipo de músculo estriado, se informó que la mayoría de las fibras musculares del elevador del ano son lentas y mantienen un tono constante (tipo I) (Gilpin y col., 1989), con un aumento de densidad de las fibras rápidas (tipo II) distribuidas en las áreas periuretral y perianal (Critchley y col., 1980; Gocabestrillo y col., 1981). Esto sugiere que el elevador del ano normal mantiene el tono en la posición de pie para sostener las vísceras pelvianas. Además, la contracción voluntaria del puborrectal puede aumentar el tono para contrarrestar el incremento de la presión intraabdominal.

Diafragma urogenital (membrana perineal)

Hay otra estructura musculofascial sobre el estrecho pelviano inferior, por debajo del diafragma pelviano. **Sin embargo, hay controversia acerca de si contiene una lámina transversal de músculo que se extiende a través del arco pubiano (músculo transverso profundo**

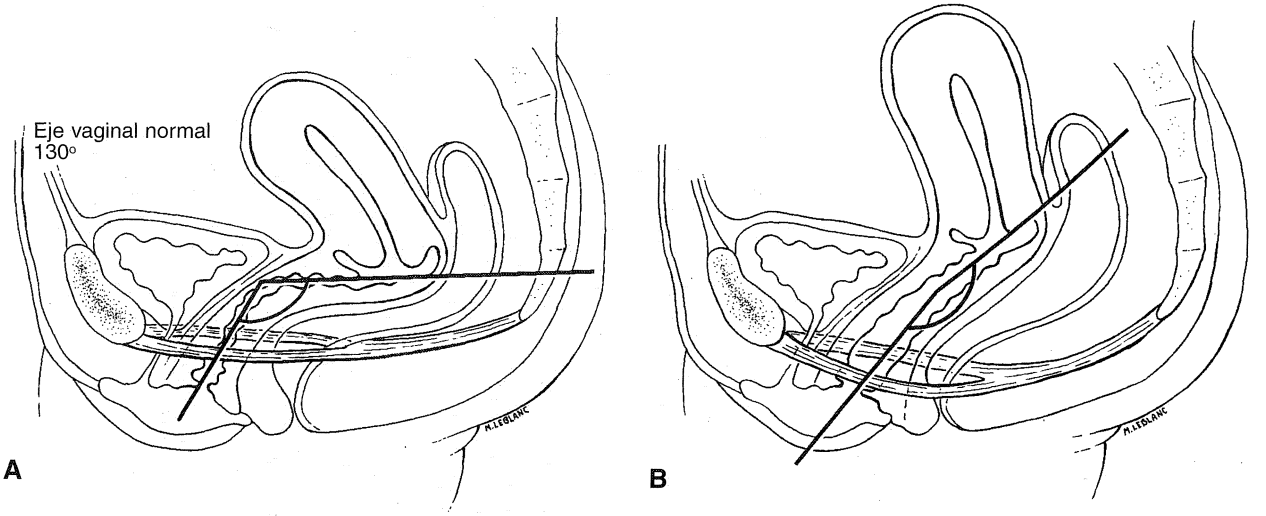


Fig. 30-4. Corte mediosagital de la pelvis. **A**, Tono normal del elevador del ano con un ángulo anorrectal agudo y un plano horizontal del elevador. Obsérvese el eje normal de la vagina. **B**, Con la pérdida del tono del elevador del ano hay un cambio en el eje vaginal, que desciende del plano del elevador y con agrandamiento del hiato urogenital.

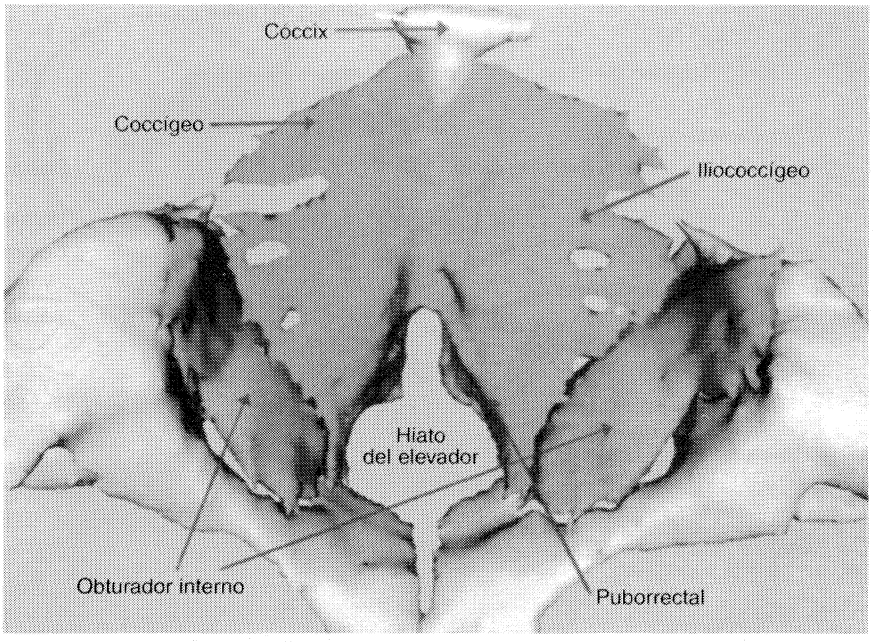


Fig. 30-5. Imagen de RM tridimensional de una mujer sana de 28 años que muestra los músculos y huesos del piso pelviano. La forma de cerradura indica la separación normal de la vagina y el recto, y un cuerpo perineal intacto. (Según Fielding JR, Dumani H, Schreyer AG y col. MR-based three-dimensional modeling of the normal female pelvic floor in women: Quantification of muscle mass. AJR AM J Roentgenol 2000;174:657-660.)

del periné) entre la fascia inferior y la superior (Klutke y Siegel, 1995) **o tres músculos estriados contiguos (compresor de la uretra, esfínter uretral y uretrovaginal) y una capa fascial inferior llamada *membrana perineal*** (Oelrich, 1983; Salmons, 1995; DeLancey, 1999) (fig. 30-6). A pesar de la controversia, la RM muestra la estructura con claridad (Klutke y Siegel, 1995; Strohbehn y col., 1996). Los músculos más superficiales isquiocavernosos y bulbocavernosos, así como las tiras delgadas del músculo superficial transverso del periné (DeLancey, 1999) completan la parte inferior de la estructura. **Hace de puente en el hiato entre las ramas inferiores del pubis a ambos lados y el cuerpo perineal. Cierra el hiato urogenital (del elevador del ano), da sostén y tiene un efecto de tipo esfínter en la parte distal de la vagina, a la vez que contribuye con la continencia porque está fijado a los músculos estriados periuretrales. También brinda apoyo estructural a la uretra distal.** El triángulo posterior alrededor del ano no tiene un diafragma o una membrana correspondiente. Las fosas isquiorrectales son los espacios laterales al ano por debajo del diafragma pelviano.

Cuerpo perineal

El cuerpo perineal es una estructura fibromuscular piramidal en la línea media entre el ano y la vagina (fig. 30-7; véase también fig. 30-6), con el tabique rectovaginal en su ápice cefálico (Salmons, 1995). Por debajo de éste, los músculos y sus fascias convergen y se entrelazan a través de la estructura. Fijadas a él están el recto, tiras vaginales del pubococcígeo, los músculos perineales y el esfínter anal. También contiene músculo liso, fibras elásticas y terminales nerviosas. Durante el parto se distiende y luego se contrae (Klutke y Siegel, 1995). **El cuerpo perineal es una parte importante del piso pelviano porque inmediatamente por encima de él están la vagina y el útero. La debilidad adquirida da lugar a elongación y predispone a defectos como rectocele y enterocele** (Nichols, 1997; DeLancey, 1999).

En la figura 30-7 se observan los órganos pelvianos con los dos niveles principales de soporte muscular, el superior con el diafragma pelviano y el inferior con la membrana perineal por delante y el esfínter anal por detrás.

Fascia endopelviana y soportes de tejido conectivo

La vejiga y la uretra, la vagina y el útero están fijados a las paredes pelvianas por un sistema de tejido conectivo que recibió el nombre de fascia endopelviana. Se encuentra inmediatamente por debajo del peritoneo y es una unidad continua con los varios engrosamientos o condensaciones en áreas específicas. Es continua con la fascia visceral que brinda una cápsula para los órganos y permite el desplazamiento y cambios en el volumen. Las distintas regiones reciben nombres individuales, específicamente, ligamentos y fascias, con estrucutra interna variable. Las fascias y los ligamentos endopelvianos son un grupo entretejido de fibras de colágeno entrelazadas con elastina, células musculares lisas, fibroblastos y estructuras vasculares. Las estructuras que fijan el útero a la pared pelviana, los ligamentos cardinales, toman su fuerza del colágeno de sostén que forma las paredes de las arterias y las venas. Otras estructuras como la fijación a la pared pelviana lateral de la fascia endopelviana (arco tendinoso de la fascia pelviana) son en mayor medida colágeno fibroso (Norton, 1993).

El término *fascia endopelviana* es controversial porque es impreciso y no específico. Se refiere a numerosas áreas de estructura anatómica diferente e implica que la fascia y sus soportes surgen de dentro de la pelvis. El diafragma pelviano tiene capas fasciales superiores e inferiores. La delgada capa inferior se continúa con la fascia del obturador por los costados, cubre la pared medial de la fosa is-

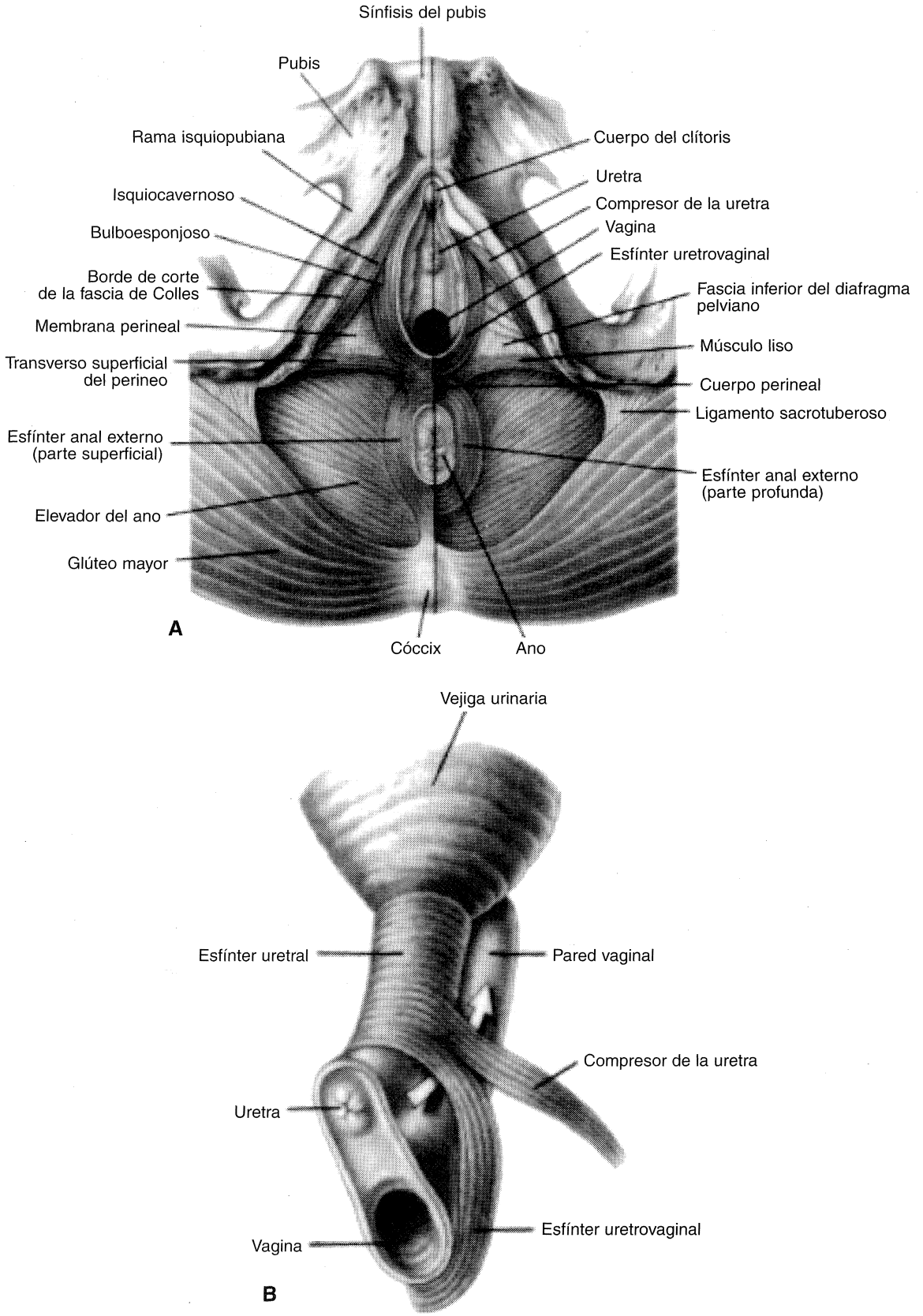


Fig. 30-6. Músculos del periné. **A.** Del lado derecho, se extirpó la capa membranosa de la fascia superficial (obsérvese el borde del corte). Del lado izquierdo, se extirparon la sínfisis del pubis, el pubis, parte de la rama isquiopubiana, los músculos perineales superficiales y la fascia inferior del diafragama urogenital para mostrar los músculos perineales profundos. **B.** Los músculos perineales profundos se continúan con el esfínter de la uretra. (**A** y **B**, según Salmons S. Muscle. En: Williams PL, Bannister LH, Berry NM y col. [eds]. Gray's Anatomy, 38th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995, págs. 737-900.)

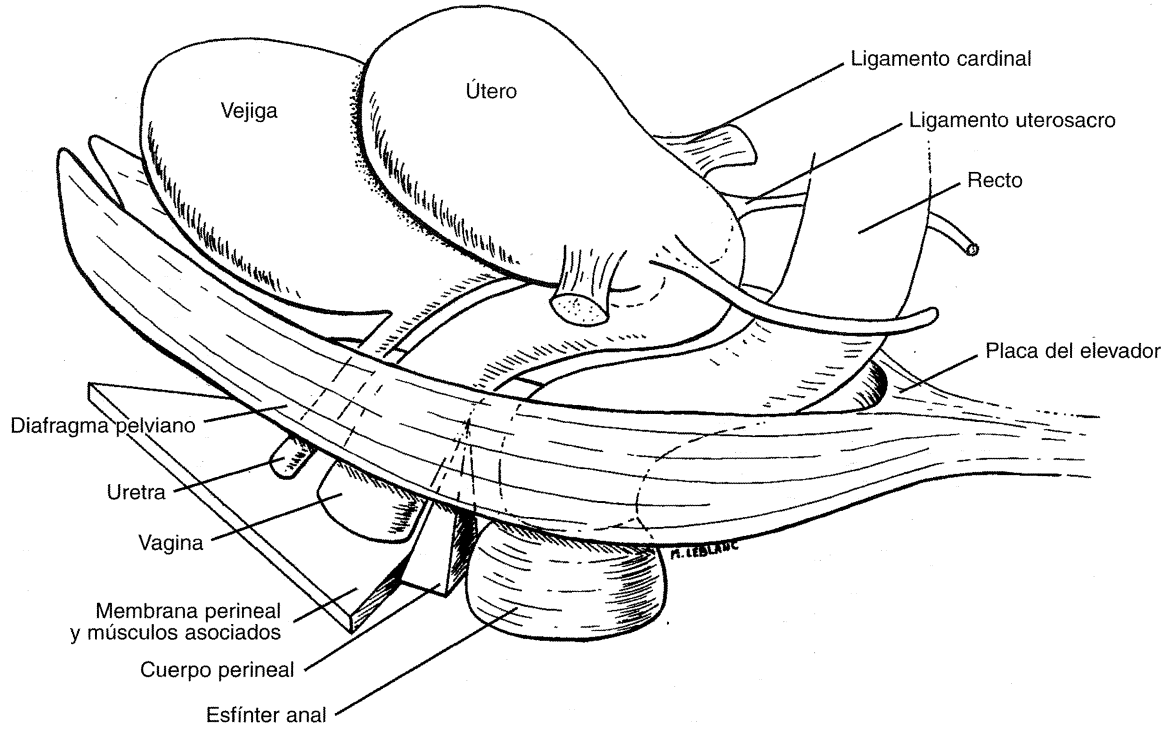


Fig. 30-7. Diagrama de los órganos de la pelvis. Muestra las dos estructuras de sostén muscular más importantes. La superior es el diafragma pelviano y la inferior es la membrana perineal con los músculos asociados por delante y el esfínter anal por detrás.

quiorrectal y se mezcla por debajo con la fascia del esfínter de la uretra, la pared vaginal y el esfínter anal externo (véase fig. 30-7). La fascia superior del diafragma pelviano está fijada por delante a la parte posterior del cuerpo del pubis alrededor de 2 cm por encima del borde inferior y se extiende hacia los costados a lo largo del pubis, se mezcla con la fascia del obturador y continúa a lo largo de una línea con la espina isquiática. Por detrás, se continúa con la fascia piriforme. Por el medio, se mezcla con la fascia pelviana visceral. El arco tendinoso del elevador del ano, que corre desde la rama del pubis hasta la espina isquiática, ēs el engrosamiento donde se fusionan la fascia del obturador, las fascias diafragmáticas inferior y superior, y la aponeurosis degenerada del elevador del ano. Por debajo de él, dentro de la fascia superior, está el arco tendinoso de la fascia pelviana, una banda blanca gruesa que se extiende a partir de la parte inferior de la sínfisis del pubis a la espina isquiática (Salmons, 1995). Suele estar visible en las disecciones retropubianas (Blaivas y col., 1998). Dado que la mayor parte de las descripciones anatómicas de los soportes pelvianos de la vejiga y las partes superiores de la uretra y la vagina involucran la fijación del arco tendinoso a la fascia pelviana, sobre la superficie de la fascia diafragmática pelviana superior, es razonablemente preciso el uso del término *fascia endopelviana* como parte de la descripción.

Soportes anteriores

Hay acuerdo entre los autores acerca de que los soportes de tejido conectivo de la uretra, la vejiga y la vagina se extienden hasta el arco tendinoso de la fascia pelviana en el diafragma pelviano (DeLancey, 1994; Klutke y Siegel, 1995; Weber y Walters, 1997; Strohbehn, 1998). También hay consenso sobre que una "hamaca" de tejido de la pared vaginal anterior, que hace de puente sobre la abertura medial del hiato urogenital, da soporte al cuello vesical y la uretra (DeLancey, 1994; Blaivas y col., 1998). Las controversias se centran en las estructuras de tejido conectivo que se asocian con esa hamaca.

Los ligamentos pubouretrales son estructuras de tejido conectivo que se extienden de la uretra al hueso pubiano. Varios autores (Krantz, 1951; Zacharin, 1963; Milley y Nichols, 1971; Mostwin y col., 1995) los describieron como estructuras responsables de dar soporte a la uretra y mantener cerrado el cuello vesical. Sin embargo, otros describieron que el tejido conectivo entre la uretra proximal (y el cuello vesical) y el pubis tiene músculo liso (DeLancey, 1989) e inervación colinérgica (Wilson y col., 1983) que hacen que estas estructuras estén más adaptadas a la apertura del cuello vesical durante la micción que a la función de dar apoyo a la uretra. Dado que hay una fijación del tercio inferior de la uretra al pubis, se postuló que hay dos estructuras separadas, una para soporte en la uretra medial y distal, y una cerca del cuello vesical que puede abrirse durante la micción. El soporte distal se describió (DeLancey, 1989) como tejido conectivo que se une a la pared vaginal anterior y el tejido periuretral al arco tendinoso de la fascia pelviana y los músculos elevadores. Dado que el arco tendinoso se inserta en el hueso pubiano, éstos son los ligamentos palpables durante la disección retropúbica. Estos ligamentos son importantes para el soporte de la uretra (Mostwin y col., 1995).

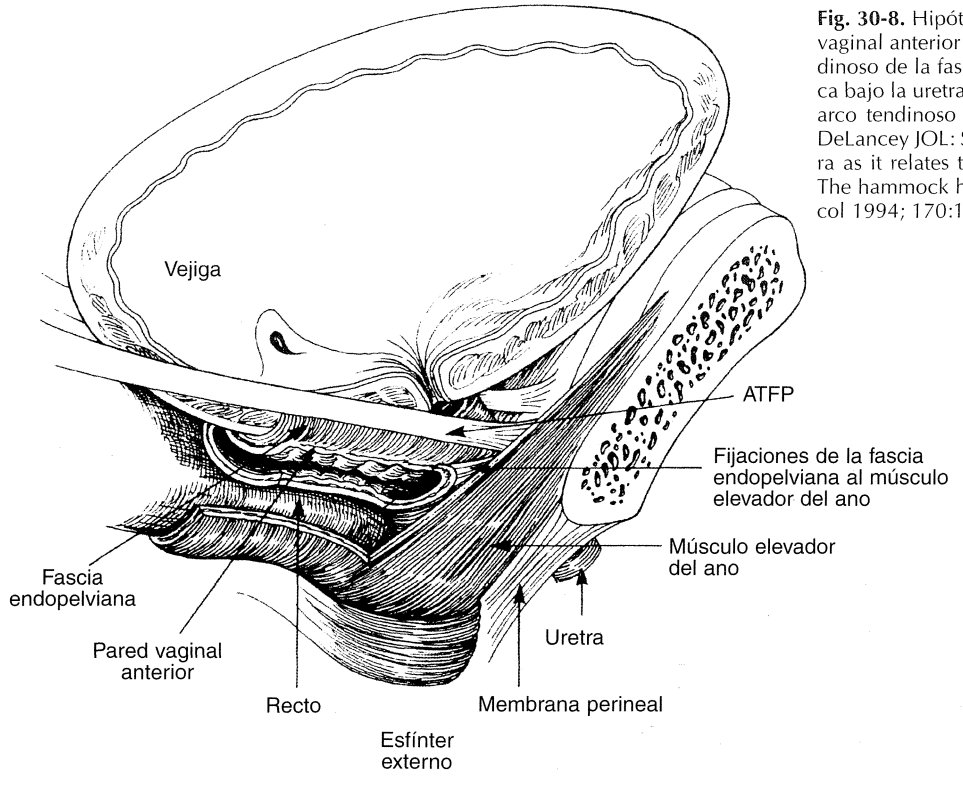


Fig. 30-8. Hipótesis de la "hamaca". La pared vaginal anterior con su fijación en el arco tendinoso de la fascia pelviana forma una hamaca bajo la uretra y el cuello de la vejiga. ATFP, arco tendinoso de la fascia pelviana. (Según DeLancey JOL: Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: The hammock hypothesis. Am J Obstet Gyencol 1994; 170:1713-1723.)

Hay controversia acerca de la cantidad de tejido de sostén o fascia en la pared anterior de la vagina. Aunque la pared está compuesta por mucosa, muscular y adventicia, y es contigua a una disposición similar tanto en la uretra como en la vejiga, varios autores atribuyeron una capa de fascia vaginal. Weber y Walters (1997) citaron muchos artículos de ambas posiciones de la contorversia y no demostraron ninguna capa fascial específica, mientras que DeLancey (1994) demostró una capa fascial por debajo de la uretra en la pared vaginal anterior. Con una capa fascial suburetral o sin ella, **la pared vaginal anterior da soporte a la uretra gracias a su fijación lateral a los elevadores (pubococcígeos) y a la fascia endopelviana por medio del arco tendinoso de la fascia de la pelvis** (figs. 30-8 y 30-9). **En esencia, es una hamaca doble. De manera paradójica, cuanto mayor es el prolapso, más engrosada e hipertrofiada está la capa submucosa de la vagina** (Weber y Walters, 1997).

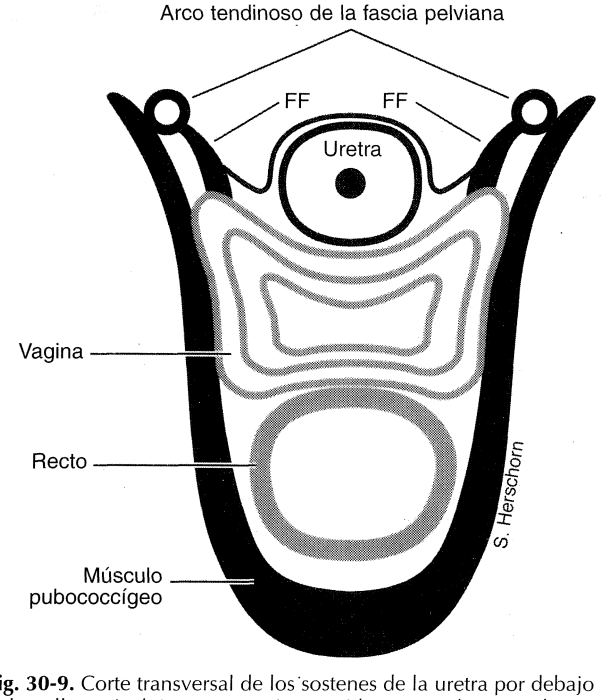


Fig. 30-9. Corte transversal de los sostenes de la uretra por debajo del cuello vesical. La uretra está sostenida por una hamaca de pared vaginal anterior suspendida por los elevadores (músculos pubococcígeos) y las fijaciones fasciales (FF) al arco tendinoso de la fascia pelviana. En esencia, se trata de una hamaca "doble".

Se describieron ligamentos uretropelvianos desde la fascia suburetral en el nivel del cuello vesical y la uretra proximal que van hasta los elevadores y el arco tendinoso, y se demostraron en RM (Klutke y col., 1990). Se ha polemizado sobre la existencia de estos ligamentos como entidades separadas distintas de la hamaca de tejido que da soporte a la uretra proximal (Kirschner-Hermanns y col., 1993; Aronson y col., 1995).

En el nivel de la base de la vejiga, hay poca fascia endopelviana real entre la vejiga y la muscular de la vagina. Aquí el soporte viene de la fijación lateral de la vagina al arco tendinoso de la fascia pelviana (DeLancey, 1994). Se describió que la fascia pubocervical se extiende desde la sínfisis a lo largo de la pared vaginal anterior hasta mezclarse con la fascia que rodea el cuello uterino. Por los lados es continua con el pubococcígeo y también está suspendida al arco tendinoso de la fascia pelviana. Su presencia como entidad separada y discernible también está en disputa (Weber y Walters, 1997).

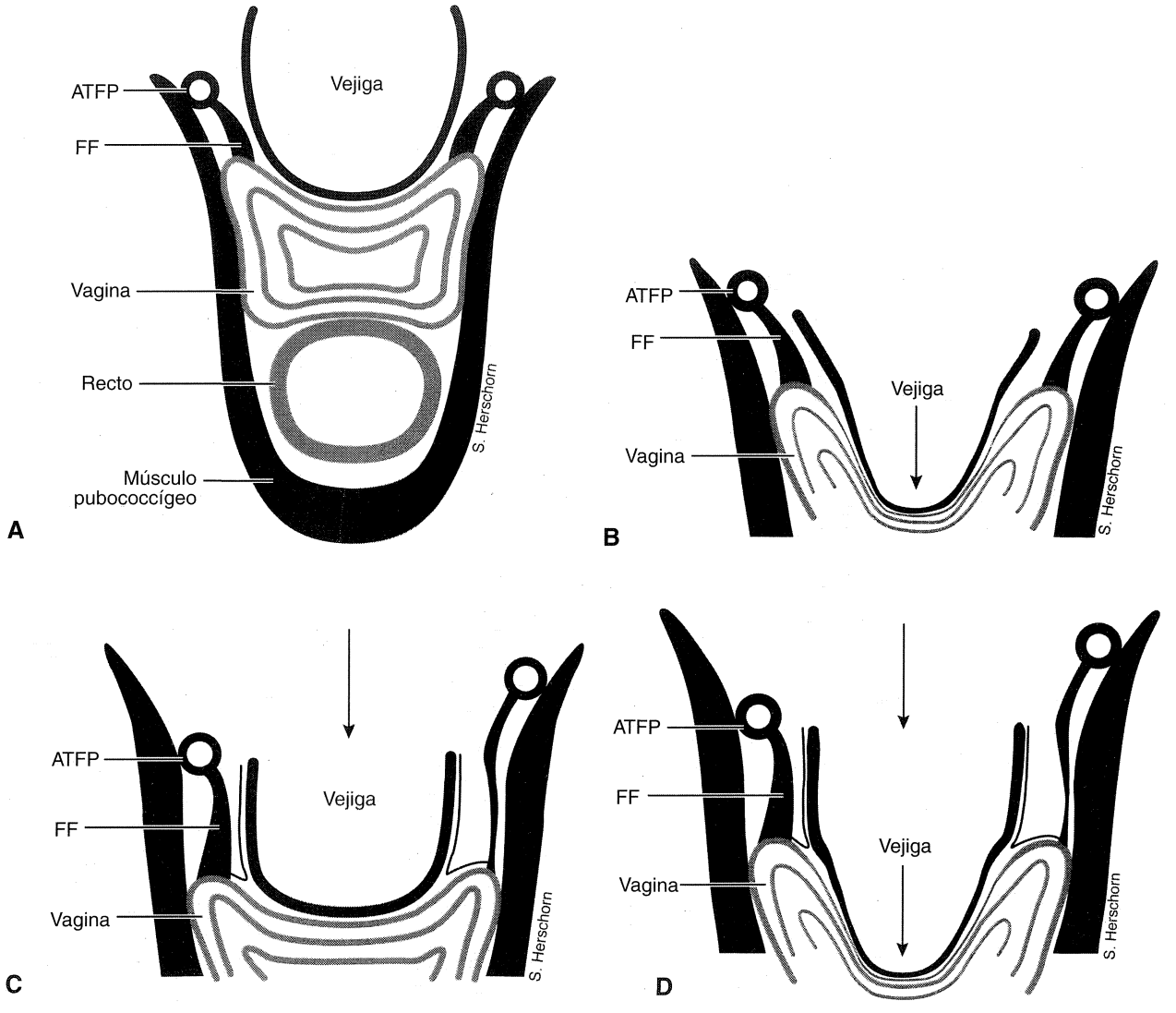


Fig. 30-10. Ilustraciones de los defectos de la pared vaginal anterior. **A.** Vejiga normal sostenida por la supsensión al arco tendinoso de la fascia pelvina (ATFP). Las *flechas* del lado izquierdo del diagrama muestran la magnitud del descenso con la debilidad de los soportes. FF, fijaciones fasciales. **B.** Cistocele por debilidad de los sostenes centrales de la pared vaginal central. **C.** Cistocele por debilidad de los sostenes laterales y por separación del ATFP de la fascia que está sobre el músculo elevador del ano del lado derecho o por estiramiento de la capa fascial. **D.** Cistocele por un defecto combinado central y lateral.

En disecciones de cadáveres, Richardson y col. (1976) identificaron cuatro problemas básicos que causan prolapso de la pared vaginal anterior. Debilidades en la parte central de la pared vaginal anterior o la fascia dan lugar a un cistocele a partir de un defecto central. La debilidad en las fijaciones laterales al arco tendinoso generan un cistocele debido al defecto lateral o paravaginal. Los defectos combinados con deficiencia central y lateral también son comunes (fig. 30-10). Estos autores también identificaron un defecto transversal proximal que provoca la separación de la fascia de la pared anterior (fascia pubocervical) y del anillo de fascia alrededor del cérvix. También se describió un defecto distal con separación de la fascia pubocervical del pubis. La incontinencia de orina de urgencia acompañante depende de las debilidades asociadas en los soportes de la uretra y la función uretral.

Soportes mediales

El tejido conectivo que rodea la vagina y el útero es el paracolpio y el parametrio, respectivamente. En la parte media de la vagina, el paracolpio se funde con la pared pelviana y la fascia pelviana hacia afuera (DeLancey, 1992). Los ligamentos cardinales (fig. 30-11) (también llamados ligamentos cervicales laterales de Mackenrodt) se extienden a partir de los márgenes laterales del cuello del útero y la parte superior de la vagina a las paredes pelvianas laterales. Se originan de la región del agujero ciático mayor sobre los músculos piriformes, de los huesos pelvianos en la región de la articulación sacroilíaca y de la parte lateral del sacro. Son condensaciones de las partes más bajas de los ligamentos anchos. Hacia afuera, se continúan con el tejido conectivo que rodea los vasos hipogástricos. Hacia adentro, se continúan con el para-

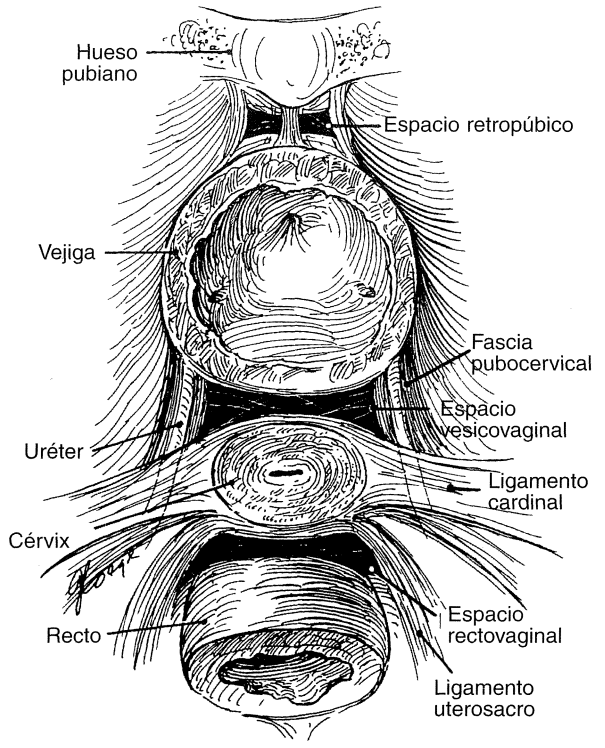


Fig. 30-11. Los ligamentos cardinales y uterosacros brindan sostén al cuello e indirectamente a la base de la vejiga. Se observan los espacios retropúbico, vesicovaginal y rectovaginal en el nivel del cuello (De Raz S, Stothers L, Chopra A: Vaginal reconstructive surgery for incontinence and prolapse. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ [eds]. Campbell's Urology, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, págs. 1059-1094).

colpio y el parametrio, así como con el tejido conectivo en la pared vaginal anterior, la así llamada fascia pubocervical. Los ligamentos uterosacros están fijados al cuello del útero y los fondos de saco vaginales superiores hacia atrás y hacia afuera. Por detrás, se fijan a la fascia presacra frente a la articulación sacroilíaca. El tejido conectivo de los ligamentos uterosacros se continúa con el de los cardinales alrededor del cérvix. Los ligamentos cardinales y uterosacros mantienen el útero y la parte superior de la vagina en el lugar correcto sobre el plano de los elevadores (Thompson, 1997). La disposición se muestra en la figura. 30-11. De acuerdo con Raz y col. (1998), los cardinales y uterosacros no son directamente importantes para la continencia, pero cumplen un papel en el soporte de la base de la vejiga en la corrección quirúrgica de los grandes cistoceles.

Soportes posteriores

La pared vaginal posterior, por debajo de los ligamentos cardinales, está sostenida por los costados del paracolpio, que está fijado a la fascia endopelviana (llamada fascia rectovaginal en esta área) y al diafragma pelviano. Las capas fasciales anteriores y posteriores se unen los lados de la vagina (fig. 30-12).

De acuerdo con DeLancey (1992), la fascia rectovaginal está principalmente a los costados y es muy delgada en la línea media de la pared vaginal. Sin embargo, se describió un tabique rectovaginal que presenta tejido elástico fibromuscular que se extiende desde la reflexión peritoneal hasta el cuerpo perineal (Milley y Nichols, 1969). En la vida fetal, la cavidad peritoneal se extiende hasta la cara craneal del cuerpo perineal, pero se oblitera al poco de nacer. Es probable que sus capas fusionadas (la fascia de Denonvillier) se vuelvan parte del tabique rectovaginal en la pared vaginal posterior. Esta fascia forma el margen anterior de otro espacio potencial: el espacio rectovaginal. El tabique rectovaginal, si está intacto y normal, permite la movilidad independiente de las paredes rectal y vaginal.

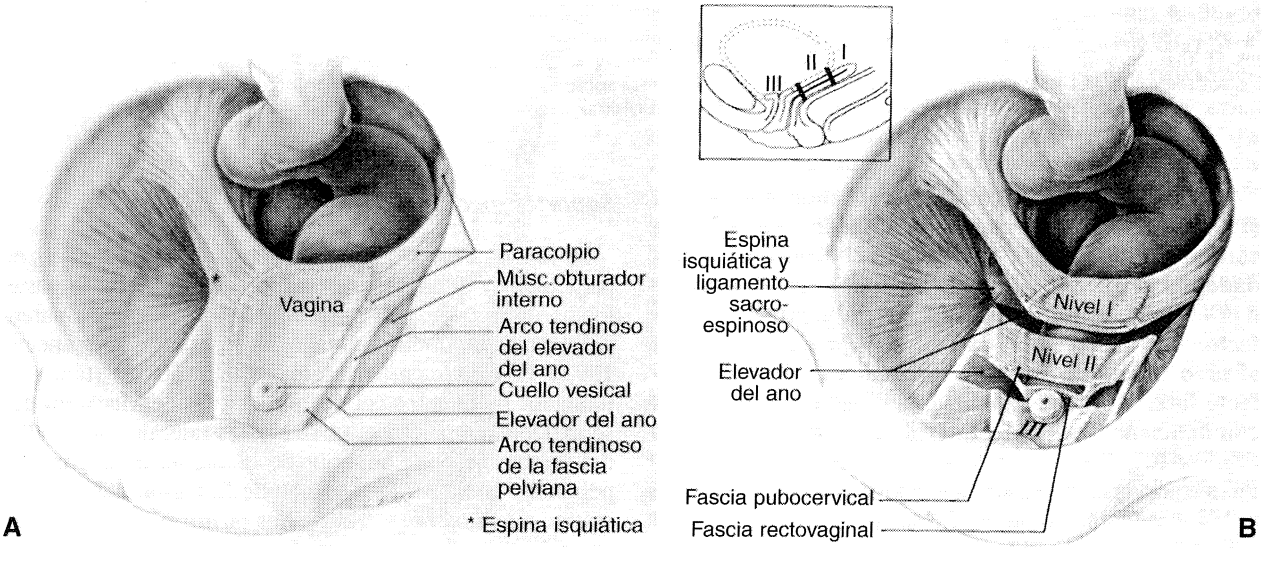


Fig. 30-12. A. Dibujo de la vagina y las estructuras de sostén a partir de la disección de un cadáver de una mujer de 56 años luego de una histerectomía. Se extrajo la vejiga por encima del cuello vesical. El paracolpio se extiende a lo largo de la pared lateral de la vagina. **B.** En el nivel I, el paracolpio suspende la vagina desde las paredes laterales de la pelvis. En el nivel II, la vagina está fijada al arco tendinoso de la fascia pelviana y a la fascia superior de los músculos elevadores del ano. (**A** y **B**, de DeLancey JOL. Anatomic aspects of vaginal eversion after hysterectomy. Am J Obstet Gynecol; 1992;166:1717-1728.)

En la parte distal de la vagina, 2 a 3 cm por encima del anillo himeneal, la pared vaginal está fijada en forma directa a las estructuras circundantes sin un paracolpio interviniente. Por delante, la vagina se funde con la uretra y el tejido conectivo de la membrana y los músculos perineales (diafragma urogenital). Por los costados, se mezcla con los músculos elevadores del ano. Por detrás, se funde con el cuerpo perineal. La fascia rectovaginal es más gruesa en esta región (Reiffenstuhl, 1993), y en esta área la vagina no tiene movilidad separada de las estructuras adyacentes (DeLancey, 1992).

Los soportes fasciales para el recto, los ligamentos rectales laterales, se extienden desde la parte posterolateral de la pared lateral de la pelvis (en el nivel de la tercera vértebra sacra) hasta el recto y rodean las arterias rectales medias. Suelen describirse elementos de fascia prerrectal y pararrectal adicionales (Raz y col., 1998).

Cuadro 30-3. *Factores de riesgo para el desarrollo de incontinencia y prolapso de órganos pelvianos*

Factor de riesgo	*Incontinencia*	*Prolapso de órganos pelvianos*
Envejecimiento	+	?
Menopausia	–	+
Embarazo y paridad	+	+
Episiotomía	?	?
Obesidad	+	?
Cirugía	+	+
Histerectomía	?	+
Constipación	+	+
Enfermedad respiratoria crónica	+	?
Ejercicio y levantamiento de pesos	?+	?+
Trastornos congénitos y neurológicos	+	+

PROLAPSO DE ÓRGANOS PELVIANOS

Fisiopatología

DeLancey (DeLancey, 1993; DeLancey y Hurd, 1998) describió los mecanismos protectores que tienen lugar para prevenir el prolapso. **El útero y la vagina están fijados a las paredes pelvianas por medio de la fascia endopelviana y de ligamentos suspensores especializados. Los músculos elevadores del ano contraen la luz de estos órganos hasta que se cierran, formando una capa oclusiva sobre la que se apoyan los órganos pelvianos. Los órganos cerrados y suspendidos descansan sobre la superficie del plano posterior del elevador y actúan como una válvula. Cuando la vagina está suspendida de manera que descansa contra la pared de apoyo adyacente a ella, los aumentos de la presión fuerzan a la vagina contra la pared, lo que hace que se quede fija en el lugar. El tono normal y la integridad de los músculos elevadores también pueden mantener las dimensiones normales del hiato urogenital. Los factores que debilitan el tejido muscular y conectivo que dan apoyo a estos mecanismos pueden producir el prolapso.**

En el cuadro 30-3 se observan los factores de riesgo para la incontinencia y el prolapso de órganos pelvianos. Como se mencionó, el proceso del trabajo de parto y el parto pueden causar disfunción del piso pelviano por lesión de los nervios (p. ej., aferentes, pudendo, pelviano), lesión muscular directa y ruptura tisular directa. Los factores de riesgo mencionados, si están presentes, también pueden contribuir con el problema.

Si se pierde o disminuye el tono del músculo elevador del ano, el apoyo que proporciona ese músculo para resistir las presiones intraabdominales generadas por la posición de pie o cualquier otra provocación están disminuidas. Los soportes de tejido conectivo tienen entonces que tolerar una carga aún mayor de presión intraabdominal sin la protección del diafragma muscular de la pelvis. Estas estructuras de tejido conectivo que pueden estar de por sí debilitadas pueden sufrir aun más daño, estiramiento, ruptura y generar el prolapso de los órganos pelvianos y la falla en los mecanismos de continencia. Con frecuencia, hay una combinación de debilidad muscular y del tejido conectivo; sin embargo, en ocasiones se prolapsa el cuello uterino o la pared vaginal hacia abajo por defectos en los soportes de tejido conectivo sin daño muscular o aumento del hiato urogenital (del elevador) (DeLancey y Hurd, 1998).

DeLancey (1992) también dividió los soportes de tejido conectivo en tres niveles. Los niveles I, II y III representan los soportes apical, mediovaginal y distal de la vagina, respectivamente (véase fig. 30-12B). Se cree que los defectos del nivel I o apical están causados por la pérdida del soporte normal del paracolpio superior y el parametrio, y se asocian con prolapso uterino, prolapso de la cúpula vaginal y quizá con enterocele. Los defectos del nivel II o mediovaginales se asocian por delante con cistocele o uretras con hipermovilidad o ambos. Los defectos mediovaginales por detrás se asocian con rectocele. Los defectos del nivel III, o vaginales inferiores y perineales, se asocian con hipermovilidad uretral, defectos perineales y, con frecuencia, rectocele (DeLancey, 1999). Aunque los niveles adyacentes son continuos desde un punto de vista anatómico, la división en niveles brinda una herramienta anatómica para correlacionar los síntomas y signos clínicos y el abordaje quirúrgico.

Acceso quirúrgico

El abordaje vaginal para el manejo quirúrgico de la incontinencia de orina de esfuerzo puede incluir o no el manejo quirúrgico del prolapso de órganos pelvianos.

La pared vaginal es un tubo fibromuscular que se extiende hacia adentro desde el vestíbulo (fig. 30-13) en un ángulo de 45° y luego asciende hacia atrás en una curva con forma de S no pronunciada en un ángulo de más de 90° con el eje del útero, pero que varía según los contenidos de la vejiga y el recto. La superficie interna de las paredes suelen estar en contacto entre sí y la luz forma una hendidura con forma de H que se ve en la sección transversa, como resultado del patrón de fijación lateral de las fascias anterior y posterior al arco tendinoso de la fascia endopelviana. El receso anular entre el cuello y la vagina es el fórnix; las partes anterior, posterior y latera-

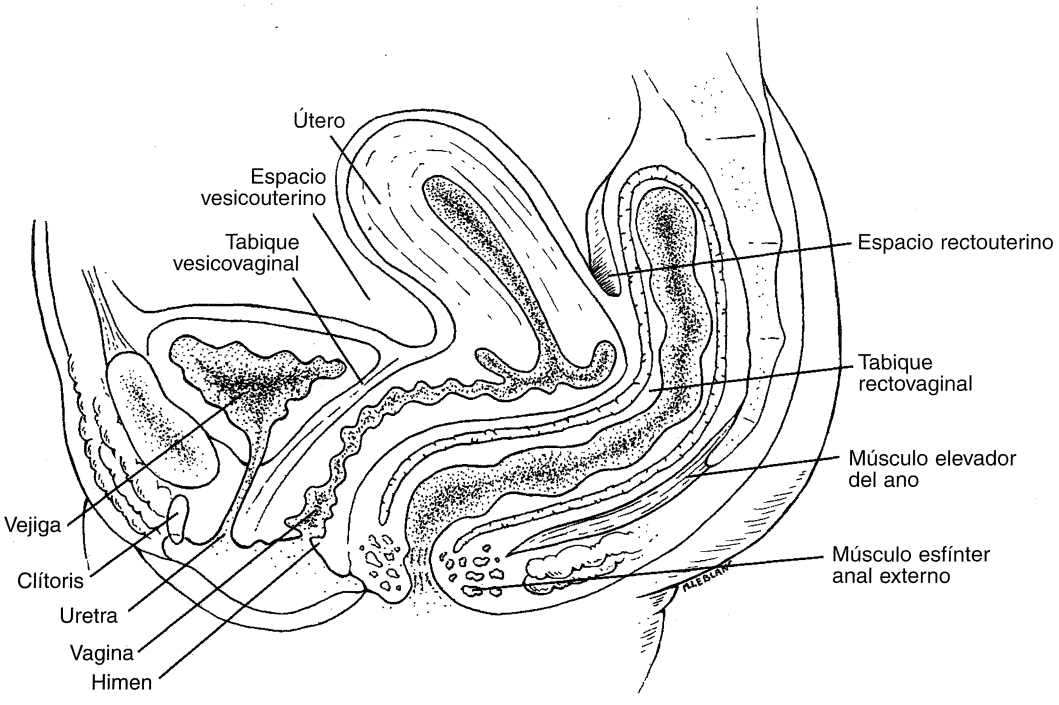


Fig. 30-13. Vista mediana sagital de los órganos pelvianos que muestra los espacios virtuales.

les suelen recibir diferentes nombres, pero, en esencia, el receso es continuo (Bannrster y Dyson, 1995).

En la figura 30-13 se observan los órganos pelvianos y los recesos cubiertos por peritoneo. La base de la vejiga se asienta en la pared vaginal anterior. Brooks (1998) describió bien el acceso quirúrgico a los diversos espacios. La vejiga está conectada con el cuello del útero y la vagina por fibras de músculo liso. El tabique vesicovaginal con un espacio posible entre la vejiga y la vagina está por debajo. Este espacio potencial (espacio vesicovaginal) se extiende en la línea media hacia abajo en dirección a la uretra proximal, donde la uretra y la vagina se funden. Está limitado a los costados por la unión de la vejiga a las fijaciones de la fascia endopelviana (o fascia pubocervical). Puede ingresarse en este espacio por vía vaginal a través de una incisión en la pared vaginal anterior distal al cuello uterino. La incisión en la pared vaginal anterior en cualquiera de los lados de la uretra lleva al espacio retropubiano a través de la fascia endopelviana (o fascia superior del diafragma pelviano) (Fitzpatrick y col., 1996).

La pared posterior de la vagina, cubierta por peritoneo en su cuarto superior (Bannister y Dyson, 1995) está separada del recto por el saco rectouterino (fondo de saco de Douglas), por encima y por tejido conectivo moderadamente laxo en su mitad medial, y se fusiona con el cuerpo perineal en el cuarto inferior, como se mencionó antes. De esta manera, puede accederse a la cavidad peritoneal a través de la pared posterior superior de la vagina. El espacio rectovaginal potencial está por detrás de la fascia rectovaginal. La incisión en la pared vaginal posterior, por debajo de la reflexión peritoneal o fondo de saco de Douglas, brinda acceso al espacio rectovaginal, las áreas pararrectales y el cuerpo perineal.

Clasificación anatómica del prolapso de órganos pelvianos

La clasificación del prolapso está determinada por la parte de la pared vaginal que está deficiente (cuadro 30-4). **El prolapso del compartimiento anterior incluye dos tipos de cistocele.** Si la debilidad está en los soportes laterales (ligamentos pubouretrales y fijación de la vejiga a la fascia endopelviana), el prolapso involucra la uretra y la vejiga. Esto también recibe el nombre de *cistocele anterior* (Thompson, 1997). Los defectos centra-

Cuadro 30-4. *Clasificación del prolapso de órganos pelvianos*

I. Pared vaginal anterior (compartimiento anterior)
  A. Cistocele
    1. Central (posterior)
    2. Lateral (anterior)
    3. Combinado
  B. Uretrocele (poco común)
II. Pared vaginal apical (compartimiento medio)
  A. Enterocele
    1. Anterior
    2. Posterior*
  B. Uterino
  C. Uterovaginal: con cistocele, enterocele, rectocele
  D. Eversión de la cúpula vaginal (poshisterectomía): con cistocele, enterocele, rectocele
III. Pared vaginal posterior (compartimiento posterior)
  A. Rectocele
    1. Bajo
    2. Medio
    3. Alto
IV. Defectos del cuerpo perineal

* El enterocele también puede verse en el compartimiento posterior.

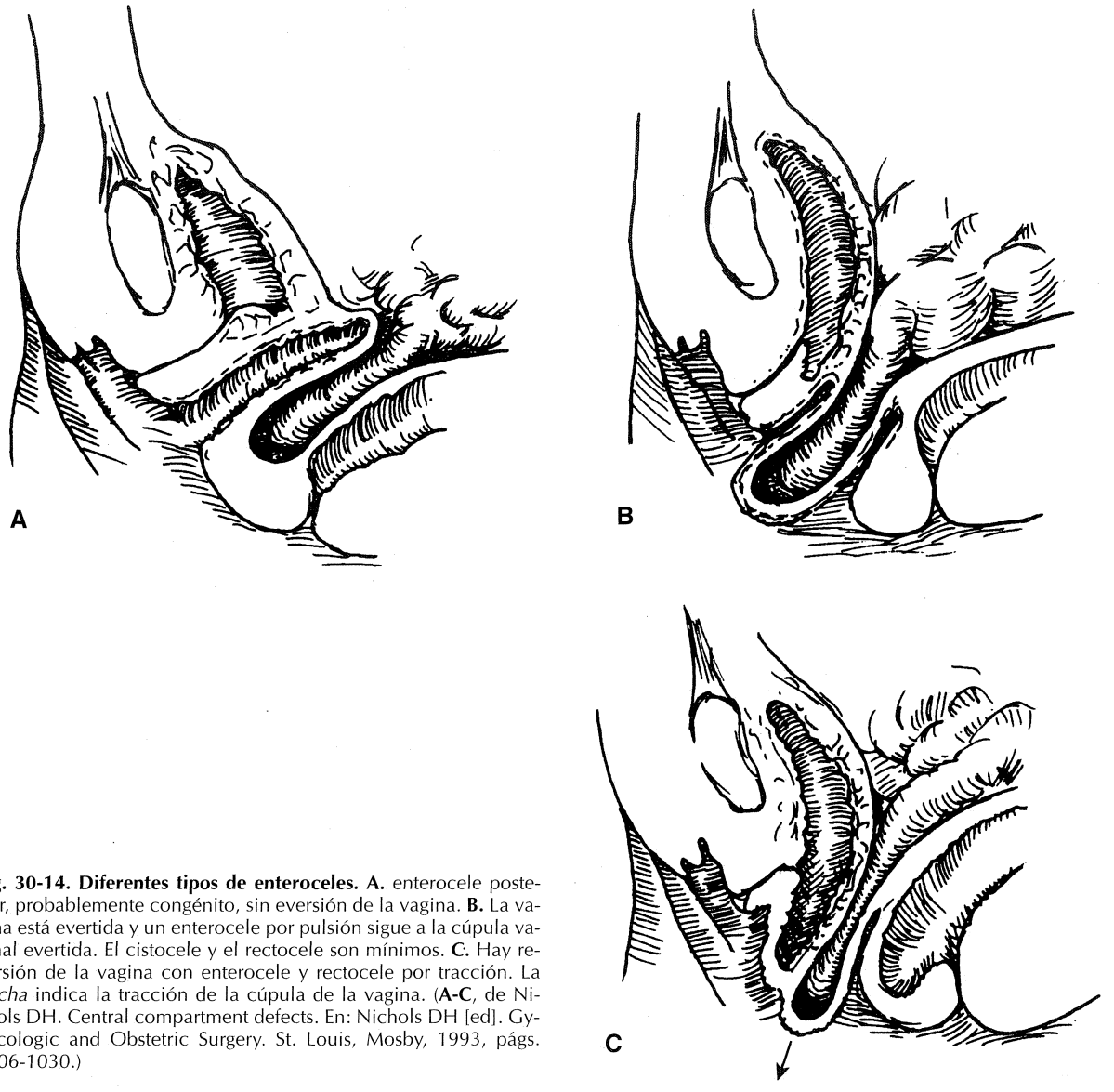


Fig. 30-14. Diferentes tipos de enteroceles. A. enterocele posterior, probablemente congénito, sin eversión de la vagina. **B.** La vagina está evertida y un enterocele por pulsión sigue a la cúpula vaginal evertida. El cistocele y el rectocele son mínimos. **C.** Hay reversión de la vagina con enterocele y rectocele por tracción. La *flecha* indica la tracción de la cúpula de la vagina. (**A-C**, de Nichols DH. Central compartment defects. En: Nichols DH [ed]. Gynecologic and Obstetric Surgery. St. Louis, Mosby, 1993, págs. 1006-1030.)

les también se denominan *cistoceles posteriores* (véase fig. 30-10). También se ven defectos combinados, como ya se mencionó. El término uretrocele suele referirse a la hipermovilidad uretral (Weber y Walters, 1997).

Los defectos del compartimiento medio implican la pared vaginal apical. Los enteroceles son sacos revestidos de peritoneo que contienen intestino delgado o epiplón (fig. 30-14). El tipo posterior se localiza entre la vagina y el recto, y es el más común. Otros tipos, como los enteroceles anteriores o laterales (pudendos), son menos comunes. Los enteroceles pueden presentarse con prolapso o eversión simultáneos de la cúpula de la vagina o sin ellos. Las eversiones de la cúpula se acompañan de enteroceles en el 75% de los casos (Nichols, 1997).

Se describieron cuatro tipos de enterocele según su etiología sopechada (Walters, 1956). Se cree que los enteroceles congénitos, en el fondo de saco de Douglas, se producen por una falla en la fusión o una reapertura de las hojas peritoneales fusionadas en dirección al cuerpo perineal. Los enteroceles de la cúpula luego de una histerectomía pueden ser del tipo de "pulsión", que se producen por el aumento de la presión intraabdominal. Pueden presentarse por una falla en la reaproximación de la caras superiores de la fascia pubocervical y la fascia rectovaginal en el momento de la histerectomía (Richardson, 1995). Los enteroceles que se asocian con cistocele y rectocele pueden ser consecuencia de la "tracción" o el tironeamiento de la cúpula vaginal por los órganos que prolapsan. Este tipo puede ser iatrogénico luego de un procedimiento quirúrgico que cambia el eje vaginal, como el procedimiento de Burch que ensancha la entrada al fondo de saco de Douglas (Wiskind, 1992).

El prolapso de útero o histerocele es parte del compartimiento medio y puede variar desde ser mínimo hasta la procidencia total. La eversión de la vagina puede producirse en pacientes jóvenes y ancianas, aunque es más común en las posmenopáusicas (Nichols, 1993). Si el útero está presente en la eversión, pueden verse cistocele, enterocele y rectocele de manera simultánea como un prolapso "total". El tipo más común de prolapso total

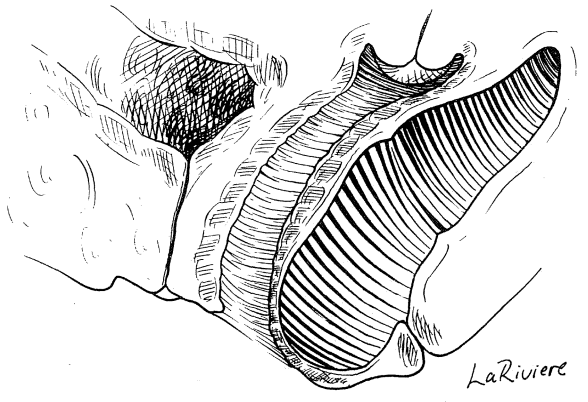


Fig. 30-15. Rectocele grande con defecto del cuerpo perineal. (De Nichols DH. Rectocele and perineal defect. En Nichols DH [ed.]. Gynecologic and Obstetric Surgery. St. Louis, Mosby, 1993, págs. 363-385.)

de acuerdo con Nichols (1997) implica un cistocele y un rectocele pero no un enterocele, porque el área rectovaginal permanece intacta.

En el compartimiento posterior los rectoceles pueden ser bajos, mediovaginales, altos o combinados. Los defectos de sostén que causan los rectoceles también superponen varios niveles. Los rectoceles bajos pueden ser consecuencia de la ruptura de los soportes de tejido conectivo en la pared vaginal posterior distal, la membrana perineal y el cuerpo perineal (fig. 30-15). Los mediales y altos pueden ser resultado de la pérdida de soportes laterales (DeLancey, 1992) o defectos en el tabique rectovaginal (Nichols, 1993). Los altos también pueden ser consecuencia de la pérdida del sostén vaginal apical. Los enteroceles posteriores o poshisterectomía pueden acompañar al rectocele.

Los defectos del cuerpo perineal se caracterizan por la relajación perineal y suelen observarse junto a otros prolapsos. La corrección quirúrgica es parte de la reparación. Se descubrió una asociación entre incontinencia anorrectal y "síndrome del periné descendido" por daño del cuerpo perineal (Henry y col., 1982) y se piensa que es resultado del esfuerzo crónico para la defecación.

Evaluación clínica

Los síntomas causados por el prolapso de órganos pelvianos no se detallaron en forma sistemática o establecieron de manera absoluta. Sin embargo, es recomendable considerar los síntomas de cuatro áreas principales: 1) tracto urinario inferior, 2) intestino, 3) sexual, 4) otros síntomas locales (Bump y col., 1996). Muchas mujeres con prolapso de los órganos pelvianos se presentan con otros síntomas, además de la protrusión vaginal, como resultado de la disfunción orgánica asociada. La documentación de los síntomas no solo sirve como guía para el tratamiento, sino que también permite la evaluación precisa de los resultados luego de éste. En el cuadro 30-5 hay un plan para la evaluación clínica.

Cuadro 30-5. *Evaluación clínica de la incontinencia y el prolapso de órganos pelvianos*

- Antecedentes
  - Historia clínica
    - Síntomas urinarios
    - Síntomas intestinales
    - Síntomas sexuales
    - Otros síntomas locales
  - Cuestionarios
  - Diarios miccionales
- Prueba del pañal
- Examen físico
  - Abdominal: piel, incisiones, hernias
  - Neurológico: estado cognitivo, movilidad, examen neurológico dirigido si es necesario
  - Pelviano
    - Posición: litotomía, semisentada, de pie
    - Genitales externos
    - Vejiga llena y vacía
    - Examen bimanual para evaluar órganos pelvianos
    - Movilidad uretra; prueba del hisopo
    - Pared vaginal anterior (prueba de Marshall o Bonney)
    - Cuello, útero; cúpula (pared apical)
    - Pared posterior
    - Tabique rectovaginal
    - Cuerpo perineal
    - Esfínter anal
    - Evaluación del esfínter del ano
- Análisis de orina
- Residuo posmiccional

Síntomas del tracto urinario inferior

La incontinencia urinaria es uno de los síntomas más comunes. Blaivas y col. (1998; véase también cap. 27) presentaron la evaluación clínica en detalle. Sin embargo, debe destacarse que es preciso elucidar los síntomas específicos y su impacto en la calidad de vida de la paciente.

Entre los síntomas urinarios se pueden incluir incontinencia de esfuerzo; síntomas de hiperactividad de la vejiga, como polaquiuria nocturia, urgencia e incontinencia de urgencia, o dificultad para el vaciamiento de la vejiga. Los mecanismos de la incontinencia de esfuerzo –hipermovilidad, deficiencia intrínseca del esfínter o ambos– se comentaron en otras secciones de esta obra. No es inusual que las pacientes se presenten con una combinación de incontinencia de urgencia y de esfuerzo (Ouslander y col., 1986; McGuire, 1988; Fantl y col., 1990). Cuando ambos síntomas están presentes, el trastorno recibe el nombre de *incontinencia de orina mixta* (Fantl y col., 1996). La incontinencia de orina mixta es muy común en las mujeres de edad. Sin embargo, uno de los síntomas (la urgencia o el esfuerzo) suele ser más molesto que el otro. Identificarlo es importante para dirigir las intervenciones diagnósticas y terapéuticas.

Muchas mujeres con prolapso grave manifiestan que, a medida que éste empeora, los síntomas de la incontinencia de esfuerzo mejoran. La reducción del prolapso vaginal con un pesario o un espéculo durante el examen médico puede producir incontinencia de esfuerzo en hasta el 80% de las pacientes con prolapso severo (Fianu y col., 1985; Bump y col., 1988; Bergman y col., 1988; Rosenzweig y col., 1992; Romanzi y

col., 2000). **Este fenómeno recibió el nombre de *incontinencia de orina oculta o potencial* y debe evaluarse cuando se considera un tratamiento. Aunque la experiencia clínica descrita se refiere en mayor medida al cistocele, la incontinencia oculta también puede desenmascararse de la misma manera en una paciente con prolapso grave de los compartimientos medio o posterior. El mecanismo postulado para la continencia puede ser el acodamiento uretral por el cistocele o la compresión externa de la uretra** (Romanzi y col., 2000).

Otros síntomas irritantes, como nicturia y urgencia, se enumeraron como síntomas del prolapso (American College of Obstetricians and Gynecologists, 1995), aunque el mecanismo no se conoce y suele haber otros factores asociados. La incontinencia de urgencia también puede estar presente. Sin embargo, es una queja frecuente en pacientes sin prolapso de órganos pelvianos, sea resultado o no de inestabilidad vesical (Fantl y col., 1991), y se hace más prevalente con el envejecimiento. Se demostró que las pacientes con prolapso de órganos pelvianos avanzado e incontinencia de urgencia tienen inestabilidad vesical (Romanzi y col., 2000) que puede resolverse luego de la corrección quirúrgica del prolapso (Rosenzweig y col., 1992). De nuevo, el mecanismo no está claro porque estas pacientes pueden tener obstrucción al flujo de salida causado por el prolapso que se alivia con la reparación. Además, Harris y col. (1998) no detectaron una relación entre inestabilidad vesical y prolapso en pacientes con incontinencia.

Los síntomas de la incontinencia o el impacto en la calidad de vida, o ambos, pueden evaluarse de varias maneras. La más tradicional y más utilizada es el cuestionario. Los aspectos importantes de los antecedentes de incontinencia se comentaron en un capítulo anterior. Las historias clínicas, aunque son en extremo importantes, pueden no estar estandarizadas, y se demostró que las evaluaciones no son confiables y suelen no ser representativas de la perspectiva de las pacientes acerca de su estado (Slevin y col., 1988). Los primeros cuestionarios estandarizados, el de Boyarsky y Stamey, eran muy simples pero no se probó su validez y confiabilidad (Donovan y col., 1999). En la actualidad hay varias herramientas que ayudan al médico a elucidar los síntomas y su impacto en la calidad de vida para obtener un cuadro de situación lo más preciso posible. Estas herramientas implican cuestionarios, diarios de micción y pruebas del pañal, que también se utilizan para evaluar los resultados de los tratamientos.

Pueden utilizarse cuestionarios que completa el paciente por su cuenta para detectar los síntomas y evaluar el impacto en la calidad de vida. Hay varios disponibles (cuadro 30-6) que fueron validados con pruebas psicométricas. Un ejemplo de un cuestionario simple de los síntomas es el formulario corto UDI-6 (Urogenital Distress Inventory Short Form) (Uebersax y col., 1995). Se obtuvo mediante un análisis de regresión, en el que se eligieron seis puntos que tenían la correlación más alta con el formulario UDI largo (Urogenital Distress Inventory). Se validó en hombres y mujeres adultos (Dugan y col., 1998). De los cuestionarios de calidad de vida, el IIQ (Incontinence Impact Questionnaire) (Wyman y col., 1987; Shumaker y col., 1994) es un ejemplo que se validó y modificó, lo que resultó en un formulario acortado de siete puntos (Uebersax y col., 1995) el cual se encontró confiable. Los cuestionarios de formularios cortos se encuentran en el cuadro 30-7. Otro ejemplo de un sistema de puntuación diseñado para la definición y la estandarización de la medición de la incontinencia, análogo a la clasificación TNM de los tumores, es el sistema SEAPI QMM (Raz y Erickson, 1992). Cada letra de la clasificación representa un aspecto de la incontinencia: *S*tress-related leak (pérdida de orina asociada con esfuerzos), *E*mptying ability (capacidad de vaciamiento); *A*natomy (anatomía); *P*rotection (protección); *I*nhibition (inhibición); *Q*uality of life (calidad de vida); *M*obility (movilidad) y *M*ental status (estado mental). Cada uno se mide de 0 a 3, utilizando "U" para datos desconocidos (por "unknown") y "N" para los no evaluados. El sistema incluye un cuestionario de 15 puntos sobre calidad de vida, también con puntuaciones de 0 a 3, que cubre aspectos como bienestar emocional, relaciones interpersonales, trabajo, factores financieros, salud física, recreación y satisfacción general, todos en cuanto a su relación con la incontinencia de orina. El sistema se validó en mujeres con incontinencia de orina de esfuerzo (Raz y col., 1996) y se usa para informar resultados (Wright y col., 1998).

Cuadro 30-6. *Cuestionarios validados de incontinencia*

Nombre	*Referencia*
Evaluación de síntoma	
Urogenital Distress Inventory (UDI)	Schumaker y col., 1994
UDI-6 (formulario corto)	Uebersax y col., 1995
King's Health Questionnaire	Kelleher y col., 1997
Symptom Severity Index (SSI)	Black y col., 1996
Bristol Female Lower Urinary Tract Symptoms (BFLUTS)	Jackson y col., 1996
SEAPI	Raz y Erickson, 1992
Evaluación del impacto en la calidad de vida	
Quality of life in persons with urinary incontinence (I-QoL)	Wagner y col., 1996
Incontinence Impact Questionnaire (IIQ)	Wyman y col., 1987; Schumaker y col., 1994
IIQ-7 (formulario corto)	Uebersax y col., 1995
King's Health Questionnaire	Kelleher y col., 1997
Symptom Impact Index (SII)	Black y col., 1996
York Incontinence Perceptions Scale (YIPS)	Lee y col., 1995
Stress Incontinence Questionnaire (SIQ)	Nochajski y col., 1993
SEAPI QMM	Raz y Erickson, 1992

SEAPI QMM, siglas del inglés Stress-related; Emptying ability; Anatomy; Protection; Inhibition; Quality of life; Mobility; Mental Status

Los diarios de micción, también conocidos como diarios de incontinencia o planillas frecuencia-volumen, se utilizan con amplitud para evaluar la frecuencia, la nicturia y los episodios de incontinencia. También pueden registrarse los volúmenes emitidos y los ingeridos. Se demostró que son confiables para los episodios de incontinencia en las pruebas y las repruebas (Wyman y col., 1988) **y se usaron para che-**

Cuadro 30-7. *Formularios cortos*

Urogenital Distress Inventory – Formulario corto (UDI-6)
¿Experimentó y, si es así, cuánto le molesta:
1. orinar con frecuencia? (I)
2. pérdida de orina relacionada con la sensación de urgencia? (I)
3. pérdida de orina relacionada con actividad física, tos o estornudos? (E)
4. pequeñas pérdidas de orina? (E)
5. dificultad para vaciar la vejiga? (OD)
6. dolor o incomodidad en el abdomen inferior o el área genital? (OD)

Incontinence Impact Questionnaire-Formulario corto (IIQ-7)
¿La pérdida de orina o el prolapso afectaron su:
1. capacidad para realizar las tareas domésticas (cocinar, limpiar, lavar)? (AF)
2. recreacion física, como caminar, nadar u otros ejercicios? (AF)
3. actividades de entretenimiento (películas, conciertos, etc.)? (V)
4. capacidad para viajar en auto o colectivo a más de 30 minutos del hogar? (T)
5. participación en actividades sociales fuera de su hogar? (SR)
6. salud emocional (nerviosismo, depresión, etc.)? (SE)
7. sentimiento de frustración? (SE)

Los niveles de respuesta de los apartados son:
(0) Para nada.
(1) Ligeramente.
(2) Moderadamente.
(3) De manera importante.
SE, salud emocional; I, síntomas de inicio; OD, síntomas obstructivos/molestias; AF, actividad física; E, síntomas de esfuerzo; SR, social/relaciones; V, viajes.
Según Uebersax JS, Wyman JF, Shumaker SA, et al.: Short forms to assess life quality and symptom distress from urinary incontinence in women:The incontinence impact questionnarie and the urogenital distress inventory. Neurourol Urodyn 1995; 14:131-139.

quear la validez de los cuestionarios (Donovan y col., 1996). **Son útiles porque pueden retratar a diario el cuadro de la disfunción del tracto urinario inferior de la paciente. En cuanto a la precisión, necesitan en gran medida de la voluntad del paciente y diligencia para completarse.**

Pierson (1984) describió que la prueba del pañal es una medida objetiva de pérdida de orina y con posterioridad se comunicó un número de variaciones. En el informe de estandarización de la ICS Abrams y col. (1990) describieron la administración de fenazopiridina (Pyridium®) y la evaluación del pañal luego de una hora de actividad. Una prueba positiva se define por la observación de una tinción anaranjada en el pañal y una ganancia de peso de 1 g o más. Wall y col. (1990) mostraron con posterioridad que los voluntarios continentes mostraban tinción en los pañales, pero la ganancia de peso de más de 1 g solo se observó en los sujetos incontinentes. Pusieron en duda la inclusión de Pyridium en la prueba, pero puede ser útil en pacientes ocasionales en los que la pérdida es difícil de determinar. La prueba de pesar el pañal puede hacerse en el contexto de un hospital por 1 a 3 horas, o en casa con una prueba de 24 a 48 horas (Wilson y col., 1989). También se mostró que las pruebas de 24 y 48 horas son reproducibles y pueden correlacionarse bien con otros datos (Versi y col., 1996). La evaluación del peso de los pañales se convirtió en la prueba estándar para informar los resultados de los tratamientos de incontinencia.

También deben recabarse los síntomas de dificultad del vaciado miccional. Como ya se mencionó, las pacientes con prolapso pueden tener acodamiento uretral o presión externa en la uretra que no solo previenen la incontinencia sino que también pueden causar dificultad para el vaciamiento (Romanzi y col., 2000). Las pacientes suelen tener que reducir el prolapso con la mano para vaciar la vejiga o colocarse en posiciones inusuales para iniciar o completar la micción (Bump y col., 1996). Se describieron anomalías urodinámicas con disminución del flujo de micción, aumento de la orina residual posmiccional (Coates y col., 1997) y obstrucción real de la salida vesical (Chassagne y col., 1998; Nitti y col., 1999; Romanzi y col., 2000). El grado de obstrucción puede relacionarse con la severidad del prolapso (Romanzi col., 2000) y la definición urodinámica de obstrucción en las mujeres se da en presiones de vaciado menores que en los hombres. Un punto de corte de 15 mL/seg o menos de flujo máximo y una presión del detrusor en el máximo flujo de 20 cm H_2O o más, junto con la sospecha clínica, brindan un valor predictivo razonable (Chassagne y col., 1998). La que se presenta secundaria es rara (Klarskov y col., 1987). La retención urinaria aguda secundaria al prolapso se observa rara vez (Klarksov y col., 1987). La prevalencia de hidronefrosis en pacientes con prolapso de órganos pelvianos también es baja. Beverly y col. (1997) informaron hidronefrosis leve a moderada en el 6,8% e hidronefrosis severa en el 0,9% de 323 pacientes con prolapso de órganos pelvianos. Los casos más severos se observaron solo con procidencia del útero.

Síntomas intestinales

La incontinencia anal es la pérdida involuntaria de gases o materia fecal, y su prevalencia y asociación con el prolapso de órganos pelvianos en hasta el 29% de las pacientes (Leroi y col., 1999; Gordon y col., 1999) **ya se comentó**. La causa más común de incontinencia anal en las mujeres sanas es el traumatismo obstétrico. El parto vaginal puede dañar el mecanismo de continencia anal por lesión directa a los músculos del esfínter anal, daño a la inervación motora del piso pelviano o ambos (Womak y col., 1986; Toglia, 1998).

Otros síntomas que con frecuencia se atribuyen a los rectoceles son constipación y dificultad para defecar con atrapamiento distal de la materia fecal o esfuerzos evacuatorios excesivos (tenesmo). La paciente puede tener que apoyar los dedos de su mano en el perineé o la vagina para reducir el reservorio rectal y asistir la evacuación, o evacuar el recto con su propia mano (Kenton y col., 1999).

Síntomas sexuales

La disfunción sexual femenina es un problema multicausal y multidimensional que combina factores psicológicos, fisiológicos e interpersonales. Progresa con la edad y afecta entre el 20 y el 50% de las mujeres (Basson y col., 2000). No está bien definida o entendida. Solo en época reciente se reclasificó para incluir las causas psicogénicas y orgánicas de los trastornos del de-

Cuadro 30-8. *Clasificación de la disfunción sexual femenina*

I. Trastornos del deseo sexual
  A. Trastorno de deseo sexual hipoactivo
  B. Trastorno de aversión sexual
II. Trastornos de la excitación sexual
III. Trastornos del orgasmo
IV. Trastornos de dolor sexual
  A. Dispareunia
  B. Vaginismo
  C. Otros trastornos de dolor sexual

Según Basson R, Berman J, Burnett A y col. Report of the International Consensus Development Conference on female sexual dysfunction: Definitions and classification. J Urol 2000; 163:888-893.

seo, la excitación, el orgasmo y por dolor (Basson y col., 2000) (cuadro 30-8). No hay cuestionarios validados disponibles que se basen en la clasificación nueva.

El impacto de la incontinencia y el prolapso en la función sexual no se conocen por completo. La disfunción sexual, como la dispareunia y la disminución del deseo, se atribuyó al prolapso y a la incontinencia (Haase y Skibsted, 1988). Los casos registrados de disfunción sexual en las mujeres con incontinencia van del 32 al 49% (Sutherst y Brown, 1980; Iosif, 1988; Field y Hilton, 1993; Walters y col., 1990). La dispareunia era la razón más común para la disminución de la frecuencia del coito. En un estudio basado en una poblacion extensa de 1.750 mujeres, Laumann y col. (1999) informaron que la presencia de síntomas inespecíficos del tracto urinario afectaron la función sexual (p. ej., trastornos de la excitación y dolor). Sin embargo, en un estudio de Weber y col. (1995), la prevalencia de dispareunia y disfunción sexual fue similar en una población con prolapso con incontinencia o sin ella cuando se la comparó con una población pareada por edad sin esas molestias. Solo el 17% de las mujeres se quejaron de que el prolapso interfería con su actividad sexual.

La función sexual puede estar afectada por el problema subyacente y por la cirugía, que puede afectar la sensación, obstruir la vagina o alterar la capacidad vaginal. Por lo tanto, es importante encarar este problema junto con la paciente durante la evaluación.

Otros síntomas locales

Otros síntomas locales pueden ser sensación de peso o presión en la vagina, dolor vaginal o perineal, sensación o conciencia de un tejido que protruye a través de la vagina, dolor lumbar, presión o dolor abdominal, y observación o palpación de una masa (Bump y col., 1996). No se conoce la incidencia de los síntomas específicos con los distintos tipos de prolapso.

Examen físico

El examen físico debe aportar información acerca de la causa de los síntomas del tracto urinario inferior y otros síntomas y sugerir las opciones adicionales de manejo. El examen general debe incluir una evaluación abdominal para analizar la piel, las incisiones quirúrgicas y la presencia de hernias o masas abdominales, incluida una vejiga llena. También se recomienda evaluar la movilidad y el estado cognitivo, y llevar a cabo un examen neurológico localizado si fuera necesario (Shull y col., 1999).

Examen pelviano

Se coloca a la paciente en la posición de litotomía. Deben examinarse los genitales externos en busca de lesiones dermatológicas y afecciones inflamatorias. Los genitales internos deben examinarse para hallar deficiencia estrogénica, orina o flujo vaginal anormal, prolapso de órganos pelvianos y masas pelvianas anormales. La pared vaginal poco estrogenizada tiene un epitelio adelgazado con pérdida de los pliegues transversales, que suelen estar presentes en sus dos tercios inferiores (Fantl y col., 1994; Shull y col., 1999). La paciente debe examinarse con la vejiga llena para evaluar la incontinencia de orina de esfuerzo y, si es necesario, con la vejiga vacía para evaluar el prolapso de órganos pelvianos y masas.

Dado que la incontinencia y el prolapso de órganos genitales pueden no ser evidentes, o ser completamente demostrable, en la posición de litotomía en decúbito dorsal, se recomendó que la paciente se examine en una posición semisentada o incluso de pie (Walters y Karram, 1992). Una consideración importante son las capacidades variables de las pacientes de hacer un esfuerzo de contracción abdominal y toser. También puede darse un espejo a la paciente para que tenga y verifique la extensión máxima del prolapso. Sin embargo, se mostró que cuando se hace el examen con cuidado, la evaluación clínica del prolapso de órganos pelvianos es similar tanto en la posición vertical como en la de litotomía (Swift y Herring, 1998).

Se realiza un examen bimanual para evaluar el tamaño uterino y la posición de la presencia de masas anexiales. **Los instrumentos necesarios para la evaluación del prolapso son un espéculo de Sims o un espéculo común con dos valvas de Graves que puede dividirse para insertar la valva posterior en la vagina y evaluar la pared opuesta. También puede usarse un dispositivo para medir, ya sea una regla o una pinza centimetradas. El examen se lleva a cabo de manera sistemática para evaluar los diferentes componentes: hipermovilidad uretral; prolapso anterior, apical y posterior; tabique rectovaginal; cuerpo perineal y esfínter anal. Asimismo pueden evaluarse los músculos elevadores del ano. Es importante hacer que la paciente ejerza presión abdominal mientras el examinador evalúa cada porción para evitar la subestimación del grado de prolapso** (Theofrastous y Swift, 1998). **El anillo himeneal, más que el introito, se define como el punto de referencia fijo para la medida del grado de prolapso** (Bump y col., 1996).

Se observó que las pacientes con prolapso de órganos pelvianos tienen un hiato urogenital (del elevador) agrandado (DeLancey y Hurd, 1998). Los límites son los huesos pubianos por delante, los márgenes mediales de los elevadores por los costados y el cuerpo perineal por detrás. El hiato puede evaluarse en el examen pelviano.

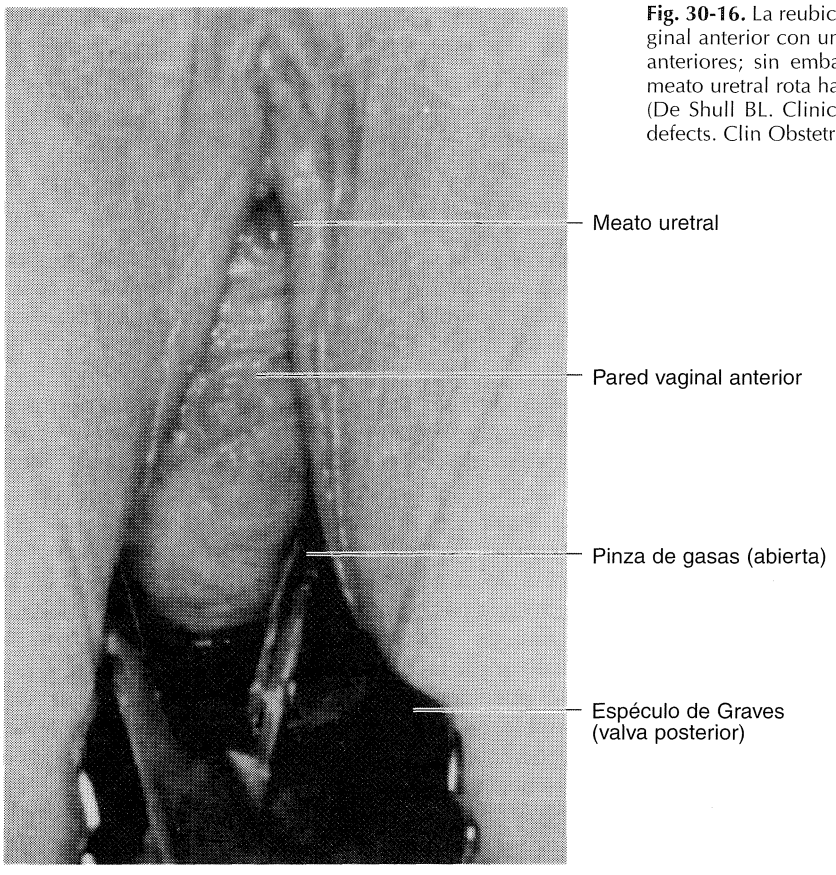


Fig. 30-16. La reubicación de las regiones laterales de la pared vaginal anterior con una pinza de gasa corrige parte de los defectos anteriores; sin embargo, aún hay un abultamiento central y el meato uretral rota hacia adelante cuando la paciente hace fuerza. (De Shull BL. Clinical evaluation of women with pelvic support defects. Clin Obstetr Gynecol 1993;36[4]:939-951.)

Puede observarse **movilidad de la uretra** con la paciente ejerciendo presión abdominal o con la prueba del hisopo o Q-tip (Crystle y col., 1971) que se describió en el capítulo 27. Los ángulos de deflexión de la prueba del Q-tip en reposo y haciendo fuerza se miden con un goniómetro. Se define la hipermovilidad como un eje máximo al esfuerzo de más de 30° de la horizontal. La prueba del eje uretral no diagnostica ninguna forma de incontinencia, dado que las mujeres continentes pueden mostrar descenso rotacional de la uretra (Fantl y col., 1986). Aunque se demostró que es reproducible (Fantl y col., 1986), no se comparó con otros métodos radiológicos. Sin embargo, puede ser útil para evaluar el grado de hipermovilidad. En la mujeres con grandes defectos la uretra puede comprimirse con algún elemento del prolapso cuando hace fuerza, lo que dificulta la evaluación de la movilidad y la incontinencia de esfuerzo. En estas mujeres puede ser necesario reducir el prolapso por medio de algún dispositivo, como un pesario, una pinza de aro o la hoja posterior de un espéculo de dos valvas para permitir la evaluación de la hipermovilidad y mostrar la incontinencia.

La pared vaginal anterior y sus soportes pueden evaluarse colocando la hoja posterior de un espéculo de dos valvas en la vagina para deprimir la pared posterior. Se evalúan el grado de relajación de la pared vaginal anterior con presión abdominal o sin ella. Los defectos de sostén pueden ser de la línea media (centrales), laterales o paravaginales, o combinaciones (Shull, 1993). La evaluación del defecto anterior incluye el soporte de parte de la vagina con una pinza de gasas, con la valva del espéculo todavía en posición, mientras la paciente hace fuerza y se observa si esto corrige el prolapso. Se demuestra un defecto de la línea media (central) si al colocar la pinza de gasas contra la masa del prolapso, éste no reaparece cuando la paciente hace fuerza. Los defectos centrales grandes que se extienden hacia arriba también se asocian con pérdida de los pliegues vaginales a lo largo de la base de la vejiga (Shull, 1993). Los defectos laterales o paravaginales bilaterales pueden sostenerse por una pinza de gasas abierta que mantiene la pared anterior por los costados, simulando la fijación normal de la pared al arco tendinoso de la fascia pelviana (fig. 30-16). De manera similar, los defectos de un solo lado pueden demostrarse sosteniendo el lado afectado con una pinza de gasas cerrada. Los defectos combinados están presentes si la pinza de gasas que se sostiene a los costados o en la línea media no puede evitar la protrusión.

La precisión del examen clínico para detectar los defectos anteriores es difícil de evaluar. La comprensión actual del sostén de la pared vaginal anterior se basa en el trabajo de Richardson y col. (1976), que popularizaron las reparaciones paravaginales abdominales. Hallaron defectos paravaginales en el 67% de sus pacientes, con un 75% de casos con defectos unilaterales. Por el contrario, Barber y col. (1999) solo hallaron defectos paravaginales en el 42% de 70 pacientes, con un 76% de casos bilaterales. Además, encontraron que la sensibilidad y el valor predictivo negativo de la evaluación clínica para los defectos paravaginales era buena tanto en el lado izquierdo como el derecho mientras que la especificidad y los valores predictivos positivos eran bajos. El antecedente de

uretropexia retropúbica disminuyó de manera significativa la precisión del examen clínico. Los defectos de la línea media no se evaluaron. Aunque el examen clínico no es perfecto, es una guía útil para el manejo posterior.

Una prueba clínica para la incontinencia de orina de esfuerzo es la prueba de Marshall (o de Bonney) en la que el examinador coloca uno o dos dedos, o un instrumento próximo al cuello de la vejiga y eleva el cuello o la uretra luego de demostrar la incontinencia de esfuerzo. Si la repetición de la tos o la presión abdominal ya no generan pérdida de orina, la prueba se considera positiva. La prueba originalmente se describió para simular el efecto de la cirugía y tener significado pronóstico en las reparaciones para la incontinencia de orina de esfuerzo (Berkeley y Bonney, 1935). Investigadores posteriores (Bhatia y Bergman, 1983; Bergman y Bhatia, 1987; Migliorini y Glenning, 1987) con estudios urodinámicos concluyeron que la prueba de Bonney producía continencia por compresión uretral directa y que, por lo tanto, no era válida y debía descartarse. Gleason y col. (1980) también describieron otra prueba para simular el sostén de la pared vaginal anterior, la prueba de suspensión apical, en la que se aplica presión en el ápice de la vagina hacia el sacro con un hisopo largo mientras la paciente ejerce presión abdominal. No se proporcionaron resultados. Sin embargo, Miyazaki (1997) comparó la compresión uretral directa con la prueba de Bonney y con la de Bonney modificada, que implicaba la elevación lateral con torundas de algodón en 37 pacientes con incontinencia de esfuerzo. Halló que la prueba de Bonney y la modificada no funcionan por compresión uretral sino que parecen producir continencia al restaurar la hamaca de la pared vaginal anterior. La prueba de Bonney modificada no previno la pérdida de orina en tres pacientes con uretra de tipo III, lo que implica una causa distinta de incontinencia de esfuerzo, como se esperaba. Estas pruebas pueden ser útiles pero no están estandarizadas.

A continuación se evalúa el compartimiento medial o apical. Cuando hay un sostén inadecuado de los ligamentos cardinales y uterosacros, el cuello uterino puede descender por debajo del nivel de las espinas isquiáticas hasta sobrepasar el himen (procidencia uterina). En algunas mujeres la porción intravaginal del cuello puede estar elongada y causar que el cérvix se extienda hacia el canal vaginal inferior, simulando un prolapso, mientras el fondo del útero tiene un buen sostén (Shull y col., 1999). **Luego de la histerectomía, la cúpula vaginal tendrá hoyuelos en las áreas de horas 3 y 9, en la posición de las fijaciones de los ligamentos cardinales y uterosacros** (Shull, 1993). La cúpula vaginal puede tener un buen sostén o prolapsarse por fuera del himen con otros segmentos vaginales. Aunque puede ser evidente un enterocele con distintos grados de prolapso, puede no ser evidente en los más leves. El fondo de saco que lleva al tabique rectovaginal (véase fig. 30-13), donde aparecen con frecuencia los enteroceles, suele estar en el nivel de las espinas ilíacas o por encima, y sin contenido de intestino delgado. Con la pérdida del sostén, el epitelio se hace brillante y delgado, y puede estar distendido por el intestino. La palpación del intestino delgado o la peristalsis visible ayudan a confirmar el enterocele. La distinción entre un enterocele y un rectocele alto es difícil. La aparición discreta de un bulto por encima del rectocele indica enterocele, pero no suele estar presente (Shull, 1993). La palpación del tabique rectovaginal con el dedo índice en la ampolla rectal y el pulgar en la vagina pueden evidenciar un bulto entre el recto y la vagina. Hacer que la paciente se pare y ejerza presión abdominal puede provocar que el enterocele se haga más evidente (Theofrasous y Swift, 1998).

El espéculo puede rotarse para sostener la pared anterior mientras se examina la posterior. El abultamiento posterior puede demostrarse con la paciente haciendo fuerza abdominal. Los defectos en el tabique rectovaginal pueden palparse con un dedo en el recto. Cuando se demuestra un rectocele, suele ser posible diferenciar entre un defecto distal con compromiso de las fijaciones al cuerpo perineal o sin él y un defecto más alto con debilidad de los soportes laterales. Puede utilizarse la pinza de gasas de manera similar que en el examen de la pared anterior (Shull, 1993).

El cuerpo del periné se examina junto con el tabique rectovaginal. En las mujeres con prolapso grave el cuerpo perineal puede estar adelgazado o estirado. El periné puede abultar o ensancharse durante los esfuerzos y descender por debajo de la pelvis ósea (Theofrastous y Swift, 1998). El descenso perineal severo se describió como una entidad clínica (Henry y col., 1982) y puede tener que repararse.

El tono del esfínter anal puede evaluarse mediante una prueba digital subjetiva de la fuerza de contracción. En ocasiones los defectos en el esfínter anal también pueden palparse. Las mujeres con ruptura del esfínter anal pueden tener anomalías notables del cuerpo perineal en el área del esfínter lesionado (Toglia y DeLancey, 1994).

El examinador puede palpar los músculos elevadores del ano con dos dedos enguantados en la parte posterior de la vagina 2 a 4 cm por encima del himen (Toglia y DeLancey, 1994). Los músculos forman una hamaca alrededor del recto y se insertan por delante en el pubis. Pueden palparse por detrás y seguirse alrededor, a ambos lados. El examinador pide a la paciente que apriete los músculos que usa normalmente para retener la orina y evitar que se escapen gases, sin usar otros, como el recto abdominal o los aductores de la cadera. El examinador también puede evaluar la fuerza de acuerdo con diferentes escalas que se comentan en el capítulo 27.

Clasificación clínica

Se propusieron varios sistemas de clasificación para facilitar la estandarización de los hallazgos clínicos y permitir la comunicación acerca de las pacientes entre los médicos (fig. 30-17) (Porges, 1963; Baden y Walker, 1972; Beecham, 1980). Hasta hace poco ninguno de los sistemas se había evaluado. Éstos se basan en un examen pelviano detallado y el diagnóstico presuntivo de los órganos prolapsados (p. ej., cistocele, enterocele o rectocele). Dado que faltaba un sistema objetivo, universalmente aceptado y validado para describir el soporte de los órganos pelvianos, la ICS estableció un comité internacional, multidisciplinario para la estandarización de la ter-

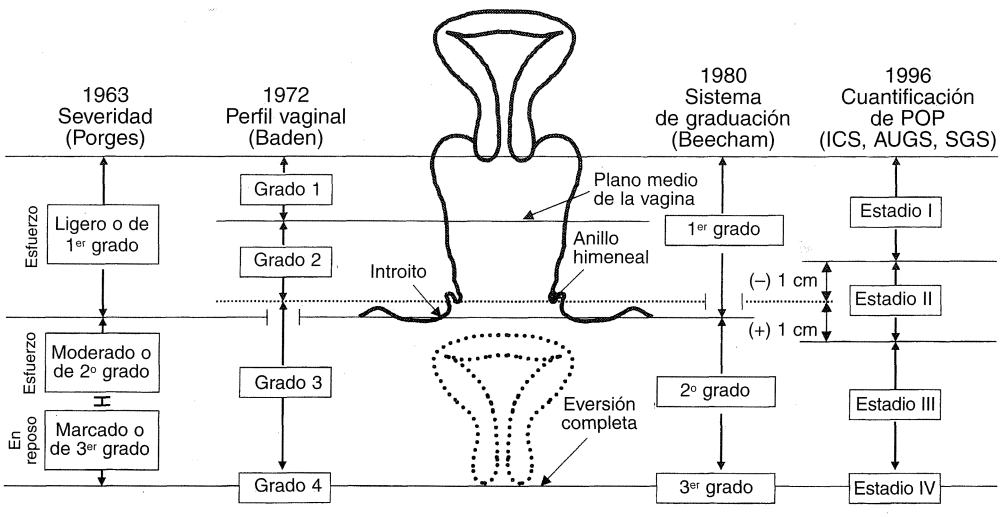


Fig. 30-17. Comparación de las clasificaciones del prolapso de órganos pelvianos. (De Theofrastous JP, Swift SE. The clinical evaluation of pelvic floor dysfunction. Obstet Gynecol Clin North Am 1998; 25;783-804).

minología del prolapso en 1993. El comité diseñó una descripción cuantitativa específica de cada sitio del soporte pelviano que localiza 6 puntos definidos alrededor de la vagina (dos anteriores, dos posteriores y dos apicales) con respecto a su relación con el anillo himeneal (Bump y col., 1996). El sistema de clasificación se conoce como sistema POPQ según las siglas en inglés de *pelvic organ prolapse quantification* (cuantificación del prolapso de los órganos pelvianos). El instrumental requerido y la técnica que utiliza una parte del espéculo de dos valvas para realizar el examen ya se describieron antes.

El sistema POPQ asignó números negativos (en centímetros) a las estructuras que no se prolapsaron más allá del himen y números positivos a las estructuras que protruyen, definiendo como cero el plano del himen (fig. 30-18). **Éste se eligió como punto de referencia antes que el introito porque se identifica con más precisión** (Bump y col., 1996). **La terminología evita la asignación de una categoría específica, como cistocele o rectocele, a la parte de la vagina que se prolapsa, para reconocer que el verdadero órgano o los órganos que se encuentran por encima del prolapso con frecuencia no pueden determinarse con el examen físico.** Hay tres puntos de referencia por delante (Aa, Ba y C) y tres por detrás (Ap, Bp y D) (véase fig. 30-18). Los puntos Aa y Ap están 3 cm por encima del anillo himeneal por delante y por detrás, respectivamente. Los puntos Ba y Bp se definen como los inferiores del prolapso, entre Aa, por delante y Ap por detrás y el vértice de la vagina. Por delante, el vértice es el punto C (cérvix) y por detrás es el punto D (fondo de saco de Douglas). En las mujeres a las que se les realizó una histerectomía, el punto C es la cúpula vaginal y el D no existe. Se toman otras tres medidas: la longitud vaginal en reposo, el hiato genital (gh) desde el medio del meato uretral hasta el anillo himenal posterior, y el cuerpo perineal (pb) desde la parte posterior del hiato genital hasta el centro del orificio anal. En la figura 30-19 se da un ejemplo de las mediciones.

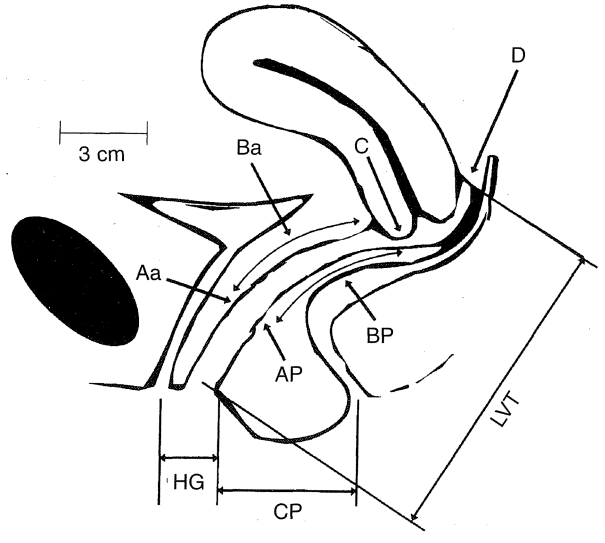


Fig. 30-18. Puntos de referencia para el examen pelviano cuantitativo. Aa, punto A anterior; AP, punto A posterior; Ba, punto B anterior; BP, punto B posterior; C, cuello o cúpula vaginal; D, Douglas posterior (si el cuello está presente); HG, hiato genital; CP, cuerpo perineal; lvt, longitud vaginal total. (Según Bump RC, Mattiasson A, Bo K y col. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. Am J Obstet Gynecol 1996;175:10-17).

Una vez que se toman las medidas, se asignan los siguientes estadios ordinales:

Estadio 0: no se observa prolapso.
Estadio I: la porción más distal del prolapso está a más de 1 cm por encima del nivel del himen.
Estadio II: la porción más distal del prolapso está a 1 cm o menos, proximal o distal al plano himeneal.
Estadio III: la porción más distal del prolapso protruye más de 1 cm por debajo del himen, pero no más allá que 2 cm menos que la longitud vaginal total (o sea, que no está prolapsada toda la vagina).
Estadio IV: la eversión vaginal es casi completa.

Aunque es más difícil de aprender que los sistemas tradicionales y faltan datos de la población normal, se demostraron algunos beneficios. El sistema tampoco diferencia entre defectos que se originan en un lado de la pared vaginal de los que están en la línea media o son bila-

terales. Se realizaron estudios de reproductibilidad en los Estados Unidos y Europa que documentaron la confiabilidad del método al comparar los resultados entre distintos observadores y los de cada investigador en dos momentos diferentes (Montella y Cater, 1995; Hall y col., 1996; Kobak y col., 1996). Este método se utilizó para el seguimiento longitudinal de una población de mujeres con prolapso (Bland y col., 1999) y para informar de resultados luego de la reparación del rectocele (Cundiff y col., 1998; Kenton y col., 1999).

Pruebas adicionales

La evaluación básica para la incontinencia urinaria incluye los antecedentes, el examen físico, la medición del volumen urinario posmiccional y un análisis de orina (Fantl y col., 1996). Hay controversia acerca de la necesidad de pruebas adicionales. La evaluación básica puede ser satisfactoria para comenzar el tratamiento, o incluso la cirugía, en pacientes con incontinencia de esfuerzo evidente asociada con hipermovilidad de la pared anterior y con volúmenes residuales posmiccionales normales (Fantl y col., 1996). Diokno y col., (1999) demostraron un valor predictivo positivo del 100% para el tipo II de incontinencia urinaria en un grupo de pacientes no operadas con anterioridad sujetas a este tipo de evaluación de consultorio. Algunos grupos mostraron una correlación positiva entre los síntomas y los hallazgos urodinámicos (Nitti y Combs, 1996; Lemack y Zimmern, 1999) para saltear la necesidad de estudios urodinámicos en algunas circunstancias (Lemack y Zimmern, 2000). Sin embargo, otros investigadores mostraron que los síntomas no siempre se relacionan con la disfunción real que causa la incontinencia, la cual se demuestra en la urodinamia (Bergman y Bader, 1990; Versi y col., 1991; Haeusler y col., 1995, Amundsen y col., 1999).

Hay muchas instancias en las que la evaluación clínica básica es insuficiente. La Agency for Health Care Policy and Research Guidelines estableció criterios para evaluar con más profundidad e incluyó el diagnóstico dudoso y la incapacidad para desarrollar un plan de tratamiento racional sobre la base de la evaluación diagnóstica básica; la duda en el diagnóstico cuando falta correlación entre los síntomas y los hallazgos clínicos; la falta de respuesta satisfactoria al tratamiento luego de un intento terapéutico adecuado y el interés de la paciente por seguir con otro tratamiento; la consideración de la intervención quirúrgica, en particular si una cirugía previa falló o si las pacientes tienen un riesgo quirúrgico alto; la hematuria sin infección; la presencia de otras morbilidades, como incontinencia asociada con infecciones urinarias sintomáticas recurrentes; los síntomas persistentes de dificultad de vaciamiento de la vejiga; los antecedentes de cirugía antiincontinencia previa o una cirugía pelviana radical; el prolapso de órganos pelvianos sintomático y más allá del himen; los volúmenes residuales posmiccionales anormales y una afección neurológica, como esclerosis múltiple y lesiones de la médula espinal (Fantl y col., 1996). La evaluación adicional implica estudios urodinámicos, cistoscopia e imágenes, y debe dirigirse a la pregunta que quiere contestarse.

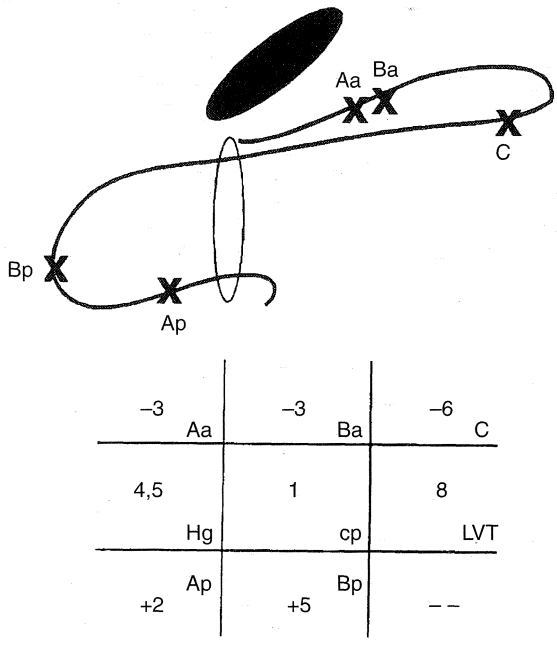


Fig. 30-19. Grilla y diagrama de líneas de un defecto de sostén predominantemente posterior. El punto más pronunciado del prolapso es la pared vaginal posterior superior, el punto Bp (+5). El punto Ap está 2 cm por fuera del himen (+2) y la cicatriz de la cúpula vaginal está 6 cm por encima del himen (–6). La cúpula solo sufrió un descenso de 2 cm dado que estaría en –8 (longitud vaginal total) si estuviese sostenida en forma correcta. Esto representa un prolapso estadio II de Bp (Según Bump RC, Mattiasson A, Bo K y col. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. Am J Obstet Gynecol 1996; 175:10-17).

El papel de la urodinamia en la evaluación de la incontinencia urinaria se comenta en el capítulo. 27. El prolapso de órganos pelvianos, como se mencionó, puede asociarse con síntomas y hallazgos urodinámicos de obstrucción demostrables con estudios de flujo y presión/flujo. La definición urodinámica de obstrucción de flujo en las mujeres es más baja que en los hombres (Coates y col., 1997; Chassagne y col., 1998; Nitti y col., 1999; Romanzi y col., 2000). Los estudios videourodinámicos y fluoroscópicos, además de demostrar la incontinencia y el grado de hipermovilidad, también pueden permitir detallar el tipo de cistocele (fig. 30-20).

El papel de la cistoscopia para la evaluación de la incontinencia es controversial. La mayoría está de acuerdo en que está indicada para la evaluación de las pacientes con incontinencia y hematuria estéril o piuria; inicio reciente (semanas o meses) de síntomas de vaciado, como polaquiuria e incontinencia de urgencia en ausencia de causas reversibles; dolor en la vejiga; cistitis recurrente, o sospecha de cuerpos extraños intravesicales, y cuando la urodinamia no puede reproducir los síntomas de la incontinencia (Fantl y col., 1996). También se informó que la cistoscopia ayuda en la diferenciación prequirúrgica e intraoperatoria del tipo de prolapso de órganos en las pacientes con un prolapso de alto grado o con varios órganos prolapsados (Vasavada y col., 1999). Se realiza sim-

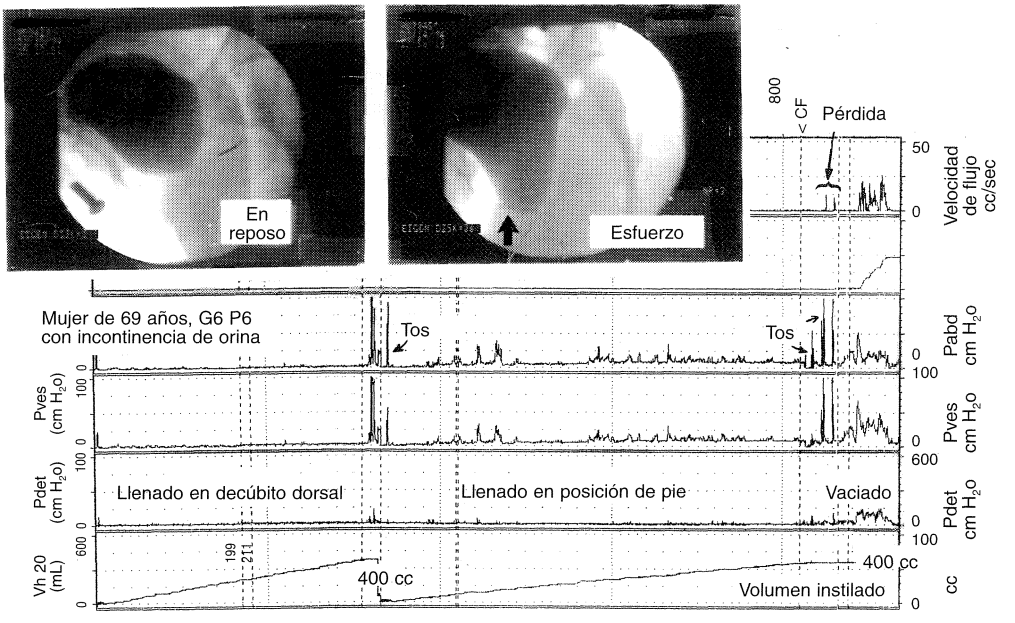


Fig. 30-20. Estudio videourodinámico de una mujer de 69 años con incontinencia. La película ante la realización del esfuerzo muestra descenso de la vejiga y la uretra proximal (*flecha*). Esto es compatible con un defecto lateral.

plemente identificando la luz transmitida a través de la pared vesical.

Las imágenes ecográficas de la vejiga y la uretra pueden lograrse a través de las vías transabdominal, transperineal, translabial, tranvaginal y transrectal. La ventaja de la ecografía es la capacidad de facilitar una evaluación en tiempo real sin exposición a la radiación, pero las desventajas principales son la variabilidad que introduce el examinador con pequeños cambios en la posición del transductor y la dificultad de tomar imágenes de las estructuras pelvianas profundas. Mostwin y col. (1995) demostraron con claridad incontinencia con un cuello vesical en forma de embudo y el descenso rotacional de la uretra a través de la vista transrectal sagital. La evaluación transperineal sagital se utilizó para medir el descenso del cuello vesical con los esfuerzos (Peschers y col., 1996), y tanto la ecografía translabial (Dietz y col., 1999) como la transperineal (Dietz y Wilson, 1998), se compararon de manera favorable con la videourodinamia en la evaluación de la incontinencia de esfuerzo.

Se utilizó la RM para mostrar el piso y los órganos pelvianos en los estados normales y patológicos, y se propuso como modalidad no invasiva más precisa que el examen físico para identificar los órganos prolapsados. Brinda imágenes multiplanares, pero no utiliza radiación ionizante, en general no requiere medio de contraste y es relativamente independiente del operador. Varias técnicas brindan detalles de imágenes de las estrucuturas de tejidos blandos. Las bobinas magnéticas endoanales e intravaginales producen imágenes de alta resolución del esfínter anal y la vagina, respectivamente, pero otras estructuras no son tan claras. Las imágenes con una bobina corporal producen una visión más global del piso y los órganos pelvianos. Cada sistema de imágenes y la elección de las secuencias de imágenes producen aspectos variables de las estrucuturas de tejidos blandos y la diferenciación entre los planos tisulares (Wieder y Low, 1998). Durante el proceso, el tejido responde al estimularse por una radioseñal en presencia de un campo magnético fuerte con dos señales de respuesta diferentes que varían en longitud, T1 y T2. Los distintos tejidos tienen diversos tiempos de respuesta, tanto en T1 como en T2, lo que permite la construcción de la imagen. Las secuencias ponderadas en T1 pueden obtenerse en menor tiempo, lo que genera menos artefactos de movimiento, y se usan como la secuencia de imágenes inicial. Las imágenes ponderadas en T2 tienen mayor discriminación de los tejidos blandos.

El primer informe de RM rápidas del piso pelviano lo realizaron Yang y col. (Yang y col., 1991). Fueron capaces de mostrar una diferencia entre sujetos control y los que tenían prolapso al ejercer la máxima presión abdominal usando la línea pubococcígea como referencia. Los trabajos posteriores mostraron patrones de imágenes de prolapso en pacientes con síntomas digestivos (Healy y col., 1997) y en voluntarias asintomáticas (Goh y vols., 2000). Dos grupos de investigadores mostraron que la RM no era tan sensible como las imágenes radiográficas con contraste con la cistocolpoproctografía para detectar cistoceles y enteroceles, mientras que los rectoceles se visualizaban de manera pareja (Vanbekevoort y col., 1999; Kelvin y vols., 2000). Una de las críticas de la RM es que se realiza con la paciente en posición supina. Fielding y col. (1998), mediante un aparato de resonancia magnética abierto, mostraron un descenso pelviano similar en las mujeres incontinentes tanto en la posición supina como sentada. Comiter y col. (1999) propusieron un sistema de graduación para la RM. Éste utiliza el tamaño del hiato del elevador, la línea H (desde el pubis hasta el canal anal externo), la magnitud del descenso del elevador desde la línea pubococcígea (la línea M), y la magnitud del prolapso por debajo del hiato del elevador (fig. 30-21). Mostraron diferencias significativas entre pacientes con prolapso y los controles. **La RM puede ser muy útil en pacientes con prolapsos complejos de órganos para suplementar el examen físico. Su utilidad clínica en comparación con el examen físico y la decisión del manejo quirúrgico todavía debe demostrarse.**

CIRUGÍA VAGINAL PARA LA INCONTINENCIA DE ESFUERZO

El manejo quirúrgico inicial para la incontinencia de orina de esfuerzo utilizaba un abordaje vaginal con la plicatura del tejido periuretral para estrechar la luz uretral y elevar el cuello vesical (Kelly y Dumm, 1914). Le siguieron las suspensiones retropúbicas (Marshall y col., 1949) o cabestrillos (Aldridge, 1942) en un intento por mejorar la eficacia y la durabilidad. Pereyra (1959) introdujo la suspensión vaginal con agujas para lograr la elevación como en la uretropexia retropubiana con disminución de la morbilidad. Hubo muchas modificaciones posteriores con respecto a la extensión de la disección, la ubicación de las suturas, el método de fijación y el tipo de portaligaduras. Las versiones más ampliamaente adoptadas (Pereyra modificada [1967], Stamey [1973], Raz [1981] y Gittes [1987]) se comentan más adelante.

Aunque los primeros informes con seguimientos a corto plazo mostraron tasas de éxito comparables con las de las suspensiones retropúbicas, con menor morbilidad posoperatoria, el seguimiento a largo plazo fue decepcionante (Elkabir y Mee, 1998; Kondo y col., 1998; Masson y Govier, 2000). **Una revisión de los estudios publicados por el American Urological Association for Female Stress Urinary Incontinence Clinical Guidelines Panel mostró una tasa de curación (mantenerse seca) significativamente menor después de 4 años con las suspensiones transvaginales (67%) en comparación con las retropúbicas (84%) o los cabestrillos (83%)** (Leach y col., 1997). **El panel de revisión aún consideró las suspensiones transvaginales como una buena opción para ciertas mujeres con incontinencia de esfuerzo, aquellas con menor volumen de incontinencia, con menos déficit intrínseco del esfínter uretral y las que están dispuestas a aceptar menor beneficio a largo plazo a favor de una menor morbilidad inmediata.**

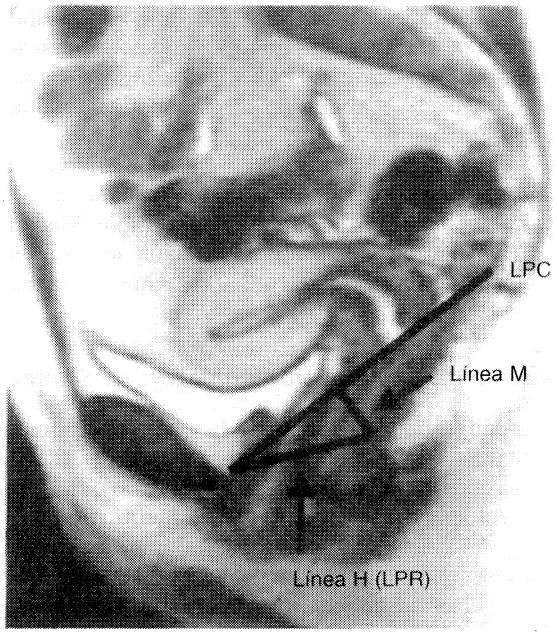


Fig. 30-21. Resonancia magnética en secuencia HASTE (turbo eco spin de disparo único con media adquisición de Fourier) dinámica de una paciente sin prolapso. La línea H (H line) mide el tamaño del hiato de elevador. La línea M (M Live) mide la relajación del piso pelviano (o sea, el descenso del plano del elevador desde la línea pubococcígea [PLC]). PLR, línea puborrectal. (Reimpreso de Urology, Volume 54, Comiter CV, Vasavada SP, Barbaric ZL, Goussee AE, Raz S. Grading pelvic prolapse and pelvic floor relaxation using dynamic magnetic resonance imaging, 454-457, 1999, con permiso de Elsevier Science).

Manejo general prequirúrgico e intraquirúrgico

Las suspensiones por vía vaginal se llevan a cabo de rutina con la paciente bajo anestesia general o, de manera alternativa, con anestesia regional. La anestesia local con sedación se propuso para las nuevas técnicas mínimamente invasivas (Ulmsten y col., 1998). Suele utilizarse profilaxis antibiótica, aunque no hay información específica que apoye su empleo.

Las pacientes se colocan en la posición de litotomía dorsal con inclinación de Trendelenburg para optimizar la visibilidad y disminuir la posibilidad de lesión intestinal al pasar una aguja o un catéter suprapúbico. El acceso se mejora con una valva vaginal de peso o separador de Simms y la colocación de puntos en los labios o un separador de Scott para ampliar el introito vaginal. La colocación de un catéter de Foley permite identificar el cuello vesical por palpación y descomprime la vejiga para permitir el pasaje seguro del portaligaduras. En la incisión vaginal la inyección de solución salina estéril en la mucosa facilita la disección del plano submucoso. La presencia de hematuria en la sonda de Foley debe alertar acerca de la penetración de un punto en la vejiga (en general, por los costados, cerca del cuello vesical). La cistoscopia durante el procedimiento (introducida por Stamey en 1973) permite chequear la colocación y la elevación de las suturas y descartar la lesión de la uretra y la vejiga.

El taponaje vaginal es opcional, en función del sangrado que se observa. El drenaje posoperatorio de la vejiga se hace con el catéter de Foley o uno suprapúbico. El catéter uretral evita las complicaciones potenciales de la inserción a ciegas de un catéter suprapúbico. Sin embargo, con la retención posoperatoria prolongada, requiere que la mujer domine la cateterización intermitente en caso de tumefacción quirúrgica adyacente y dolor. Debe tenerse cuidado con la inserción percutánea de un catéter suprapúbico de cualquier tipo, en especial cuando hay antecedentes de cirugía abdominal inferior previa o radiación. La vejiga debe estar muy llena con la paciente en una posición de Trendelenburg exagerada para minimizar el riesgo de lesión intestinal.

Técnicas quirúrgicas

Pereyra modificada

La descripción original de Pereyra (1959) implicaba una incisión vaginal con forma de T con una disección periuretral mínima y sin penetración hacia el espacio re-

tropúbico. Se utilizaban un estilete de una sola aguja y una sutura reabsorbible para fijar el tejido periuretral sobre la aponeurosis del recto. El estilete se ingresaba en la vagina a través de una incisión mediana única en el abdomen inferior.

Con posterioridad, Pereyra (1967) hizo una modificación a su propia técnica e incorporó la plicatura del cuello vesical, pero aún usando sutura reabsorbible. Mediante esta técnica informó una tasa de curación del 94% luego de un año de seguimiento en 210 pacientes (Pereyra y Lebherz, 1967).

Suspensión del cuello vesical con aguja de Stamey

Las modificaciones de Stamey a la suspensión transvaginal (Stamey, 1973) incorporaron tres aspectos nuevos. La endoscopia fue un suplemento que aseguró que las suturas se colocaran con precisión en el cuello vesical. Se utilizaron suturas no reabsorbibles con tapones vaginales de Dacron® para apuntalar ambos lados de la uretra y minimizar el tironeamiento de la suspensión de la vagina. Stamey también diseñó una aguja de punta roma (aguja de Stamey) que aún se usa con frecuencia en muchas versiones de las suspensiones transvaginales. El procedimiento implicaba dos incisiones laterales suprapúbicas y un catéter suprapúbico.

En muchas series importantes se documentó una tasa de éxito entre el 72 y el 91% (Stamey, 1980; Walker y Texter, 1992; Kondo y col., 1998). El resultado tiende a empeorar con los seguimientos a plazos más prolongados (Kondo y col., 1998) y en las pacientes más jóvenes (Hilton y Mayne, 1991). Se informó sobre la erosión de los tapones de Dacron hasta 3 años luego de la cirugía (Bihrle y Tarantino, 1990).

Suspensión del cuello vesical de Gittes

Gittes y Loughlin (1987) describieron una suspensión pubovaginal sin incisiones. Se hacen dos incisiones laterales suprapúbicas pequeñas y se pasa la aguja de Stamey dos veces de cada lado desde arriba de la aponeurosis del recto a través de la pared vaginal en el cuello vesical (guiándose con el balón de la sonda de Foley) para recuperar los extremos de una sutura N° 2 de polipropileno. Se usa una aguja de Mayo para realizar tomas de tejido vaginal mediante un solenoide antes de llevar el segundo cabo de la sutura a la pared abdominal. Los hilos se anudan sobre la aponeurosis del recto sin tensión, como en todas las suspensiones. Gittes postuló que las suturas de suspensión vaginal, bajo una tracción leve, cortan al través la pared vaginal y se entierran en la cicatriz, lo que genera un "tapón autólogo". También se utilizó un catéter suprapúbico.

Se publicaron buenos resultados a corto plazo (Gittes y Leoughlin, 1987; Kil y col., 1991; Conquy y col., 1993). Sin embargo, la técnica sin incisiones tiene el peor de los resultados a largo plazo entre las suspensiones con aguja. Kondo y col. (1998) compararon su experiencia con 382 pacientes a quienes se les realizaron suspensiones de Stamey y de Gittes con un seguimiento medio de más de cinco años en ambos grupos. Las tasas de continencia acumulada de Kaplan-Meier fueron del 71,5% para la de Stamey a los 14 años y del 37,0% para la de Gittes a los 6 años luego de la cirugía ($p < 0,0001$). Elkabir y Mee (1998) hallaron una tasa baja similar del 38,5% a los dos años con la técnica de Gittes.

Procedmientos de Raz para la incontinencia de esfuerzo

En 1981 Raz describió una modificación del procedimiento de Pereyra (fig. 30-22). La técnica empleaba una incisión vaginal en U invertida para mejorar el acceso. También fue la primera en abrir el espacio retropúbico con maniobras cortantes despegando el tejido conectivo periuretral del arco tendinoso. La apertura del espacio retropúbico facilita el pasaje a ciegas de portaligaduras desde el abdomen hasta la incisión vaginal, lo que permite la guía con el dedo y la uretrólisis si hiciese falta, y hace posible la colocación de los puntos en solenoide en los lados abdominal y vaginal del tejido conectivo periuretral, lo que resulta en una toma más segura de tejido. Se pasa un portaligaduras de dos puntas dos veces a través de una incisión mediana suprapúbica para recuperar la sutura no absorbible N° 1. También se utilizó un catéter suprapúbico.

Los primeros resultados dentro de los 15 meses de seguimiento informados por Raz y col. (1992) mostraron una tasa de éxito del 92%. Se halló que la severidad de la incontinencia era un predictor negativo para el pronóstico. Otros grupos confirmaron los buenos resultados tempranos y la baja morbilidad con la modificación de Raz del procedimiento de Pereyra (Golomb y col., 1994). Sin embargo, cada vez hay más evidencia de los malos resultados a largo plazo con esta versión del procedimeinto de Raz (Korman y col., 1994; Trockman y col., 1995; Das, 1998; Masson y Govier, 2000). Masson y Govier (2000) mostraron que en 135 pacientes con un seguimiento promedio de más de 4 años, solo el 14 % permaneció seca y el 53 % continuaba con pañales.

Cabestrillo de la pared vaginal de Raz

En 1989 Raz y col. describieron una técnica vaginal nueva para tratar la incontinencia de orina de esfuerzo causada por la disfunción intrínseca del esfínter. Se "enterraba" un colgajo rectangular de vagina bajo el cuello vesical y se lo suspendía mediante suturas no reabsorbibles en cada ángulo pasándolas con un portaligaduras. En 1992 informaron acerca de 54 pacientes a quienes se les había realizado este procedimiento de cabestrillo, con una tasa de éxito del 94% con una media de seguimiento de 24 meses (Luma y col.,1992). Otros autores confirmaron un éxito similar a corto plazo y baja morbilidad (Couillard y col., 1994).

Con posterioridad, Raz y col. modificaron el procedimiento de manera que el colgajo vaginal ya no quedaba "enterrado". La técnica actual se basa en la importancia del mecanismo mediouretral para prevenir la incontinencia. Los objetivos quirúrgicos del cabestrillo de pared vaginal anterior eran: 1) brindar sostén elástico a la uretra media y al cuello vesical y 2) crear una hamaca fuerte de

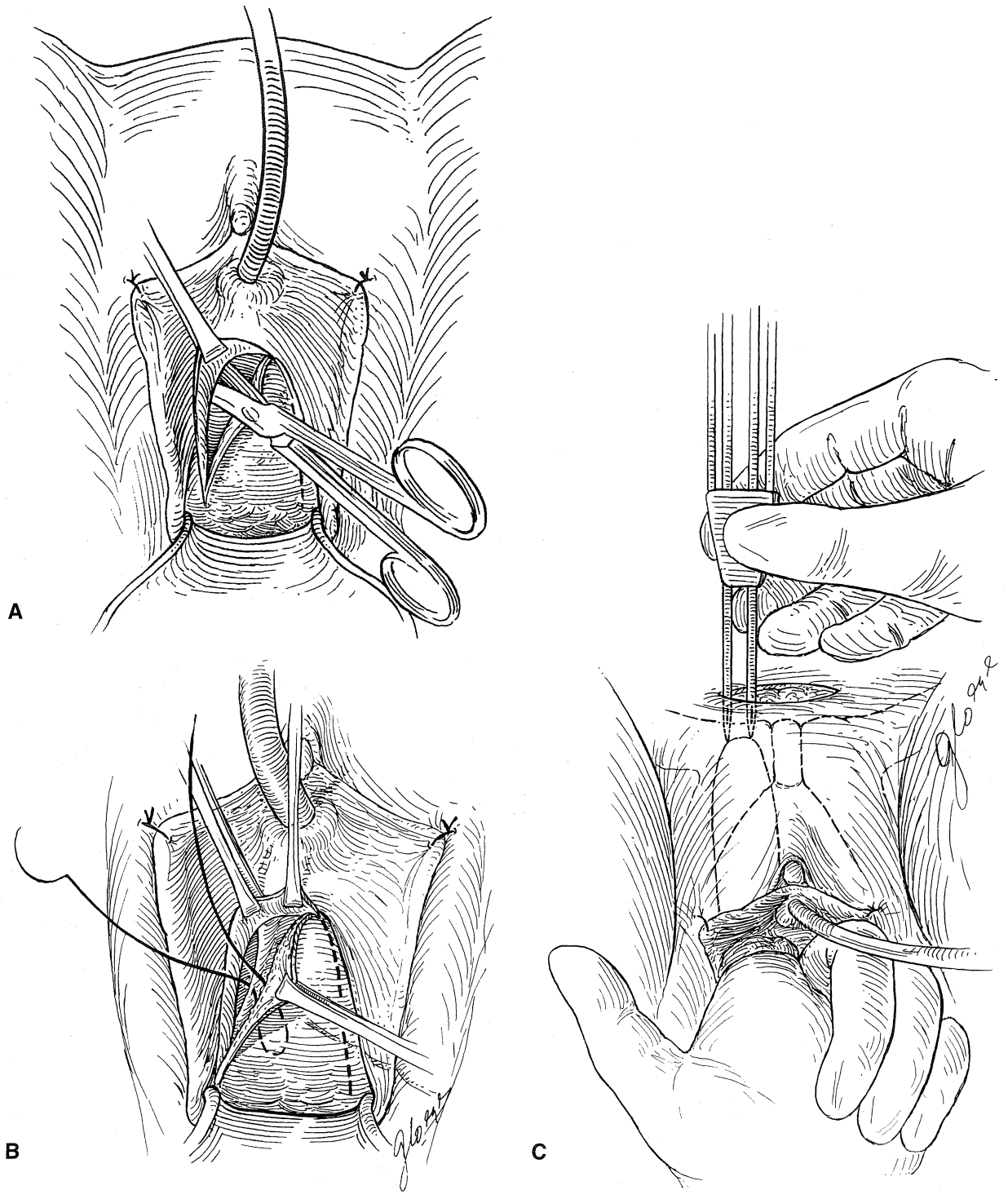


Fig. 30-22. Suspensión del cuello vesical de Raz. **A.** Se realiza una incisión en U invertida en la pared vaginal anterior con la base de la U en el punto medio entre el cuello vesical y el meato uretral. La pared vaginal se diseca de la superficie de la fascia periuretral. Se entra en el espacio retropúbico despegando la fascia endopelviana desde el arco tendinoso. **B**. Se coloca una sutura de polipropileno Nº 1 para incluir la endopelviana subyacente a la pubocervical subyacente a la pared vaginal anterior. Se coloca una sutura similar del lado opuesto. **C.** Se hace una incisión transversal en la línea media justo por encima del pubis y se profundiza hasta la aponeurosis del recto anterior del abdomen. Se hace pasar el portasuturas de dos puntas a través de la fascia y el recto anterior del abdomen y se palpan las puntas con el dedo índice en el espacio retropúbico. Se guía el portasuturas hacia abajo y a través de la incisión vaginal. Se colocan las suturas en los ojos de las agujas y se guían de nuevo hacia arriba a través de la incisión vaginal. Las suturas se colocan en los ojos de las agujas y se guían a través de la aponeurosis del recto anterior del abdomen. Se lleva a cabo una cistoscopia. Se cierra la incisión vaginal y se anudan las suturas por encima del pubis. Se deja un taponaje vaginal y se cierra la incisión suprapúbica. (**A-C**, de Raz S. Female Genitourinary Dysfunction and Reconstruction. Philadelphia, WB Saunders, 1996).

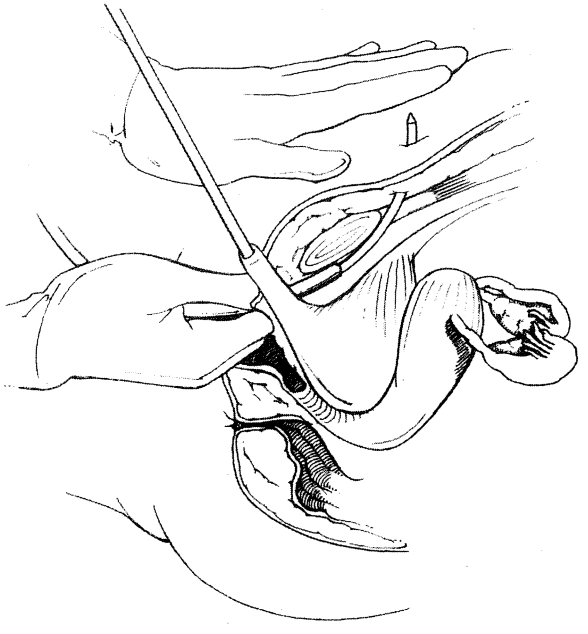


Fig. 30-23. Colocación de la cinta vaginal sin tensión (Tension-free vaginal tape, TVT®). Pasaje del trocar curvo a través de la fascia endopelviana, el espacio retropúbico y la pared abdominal. (Reimpreso de Urology, Volume 56, Carlin BI, Klutke JJ, Klutke CG. The tension-free vaginal tape procedure for the treatment of stress incontinence in the female patient, 28-31, 2000, con permiso de Elsevier Science).

pared vaginal y tejidos subyacentes que brinde un respaldo contra el que puede comprimirse la uretra cuando aumenta la presión intraabdominal (Raz y col., 1996). Es aplicable a pacientes con cualquier tipo de incontinencia de esfuerzo. En la figura 30-25 se describe una técnica similar de suspensión con seis ángulos.

Se hacen dos incisiones oblicuas en la pared vaginal anterior desde el nivel de la uretra media hasta 3 cm más allá del nivel del cuello vesical. Las incisiones están 1 cm más adentro del margen lateral de la pared vaginal anterior. Se realiza entonces la misma disección que se describió antes para entrar en el retropubis. Las suturas proximales (cuello vesical) se colocan de la misma manera que los puntos modificados de Pereyra, utilizando una sutura no reabsorbible N° 1 con la adición de varias pasadas helicoidales por debajo del epitelio vaginal, para capturar más tejido periuretral perivesical. Las suturas distales (de la uretra media) se colocan entonces de nuevo mediante sutura no reabsorbible N°1. Para facilitar varias pasadas en solenoide con una buena tracción de tejido periuretral en este lugar, se abre una pinza Rusa con amplitud en el espacio retropúbico, ejerciendo una tracción suave hacia abajo que mantenenga la pinza paralela al piso. Luego de que se toma este tejido profundo, se realiza un solenoide en la fascia periuretral anterior por debajo del epitelio vaginal en el nivel de la uretra media. Debe tenerse cuidado de evitar la perforación de la uretra manteniendo la aguja paralela a la vagina. En el lado contralateral se colocan suturas idénticas. Estas cuatro suturas suspenden un soporte rectangular (cabestrillo) para el cuello vesical y la uretra media. El portaligaduras de dos puntas se pasa de la misma manera que en el procedmiento de Raz a través de la incisión suprapúbica de la línea media. Debe pasarse cuatro veces para transferir las suturas, que suelen anudarse sobre la porción inmóvil de la aponeurosis del recto. Las incisiones vaginales se cierran con una sutura continua a punto pasado con un hilo de reabsorción lenta 2-0. Se usa cistoscopio para descartar penetración de la vejiga o la uretra.

Los primeros resultados en 160 pacientes con incontinencia tanto por deficiencia del esfínter como por hipermovilidad a quienes se les practicó el cabestrillo de pared vaginal de Raz, con un seguimiento promedio de 17 meses, mostraron que 152 se curaron de la incontinencia de orina de esfuerzo (Raz y col., 1996). Se esperan los resultados a largo plazo y de estudios comparativos.

Procedimiento de banda vaginal sin tensión

Otra técnica que se centra en el mecanismo de continencia de la uretra media es la banda vaginal sin tensión, más comúnmente llamada TVT según las siglas del inglés, *tension-free vaginal tape.* Los primeros ensayos de colocación de un cabestrillo de malla fina alrededor de la uretra mostraron un éxito del 90%, con un seguimiento promedio de 16 meses. Sin embargo, se halló una tasa de rechazo que se aproxima al 10% cuando se utilizan cintas de Gore-Tex® y Mersilene® (Ulmstem y Petros, 1995). Las revisiones en esta primera metodología, incluida la utilización de una malla blanda de polipropileno, llevaron a la técnica que se utiliza en el presente (fig. 30-23). El TVT no parece suprimir la hipermovilidad uretal, como se puede evaluar con las pruebas de Q-tip previas y posteriores a la cirugía (Klutke y col., 2000).

Se recomienda utilizar un anestésico neuroléptico y profilaxis antibiótica. Se coloca a la paciente en posición de litotomía dorsal y se inserta un catéter de Foley (N° 18 Fr) a través de la uretra para vaciar la vejiga. Se inyectan 60 a 80 mL de anestésico local diluido en la piel abdominal por encima del pubis y hacia abajo a lo largo de la parte posterior del hueso del pubis en el espacio de Retzius. Se realizan dos incisiones abdominales de 1 cm, una a cada lado de la línea media, justo por encima de la sínfisis, alrededor de 5 cm de distancia una de otra. Entonces se inyecta más anestésico local a través de la vagina en el área periuretral hasta el espacio retropúbico. Se hace una incisión mediana de alrededor de 1,5 cm de largo, que empieza aproximadamente a 1 cm del meato uretral externo. Se crean dos pequeños espacios periuretrales, sin entrar en el espacio retropúbico. Se inserta la guía del catéter rígido del TVT en el canal del catéter de Foley. El propósito de esta guía es mover la vejiga y la uretra lejos de donde pasa la aguja hacia el espacio retropúbico. Con el mango cargado con la aguja preenhebrada, el cirujano coloca la cinta alrededor de la uretra como sigue: la punta de la aguja se inserta en la incisión parauretral preparada del lado derecho de la uretra (se empuja la guía del catéter a la derecha para desplazar la vejiga a la izquierda). Se perfora la fascia endopelviana, se lleva la punta de la aguja hasta la inscisión abdominal y se la mantiene cerca del dorso del pubis. Se realiza una cistoscopia para descartar una perforación de la vejiga.

Se repite el procedimiento del lado izquierdo. Una vez que se colocó el cabestrillo en forma de U alrededor de la uretra media, se le pide a la paciente que tosa con la vejiga llena y se ajusta la tensión de la cinta exactamente hasta el punto en el que se detiene la pérdida. Se evita dar una tensión excesiva a la cinta. En ese momento se retira la funda de plástico. Los cabos abdominales se cortan al ras de la piel y no se suturan en el lugar. La fricción debida a la trama gruesa de la malla mantiene la cinta en su lugar. Las incisiones de la piel y la vagina se cierran por encima de la cinta. Se drena la vejiga y puede no ser necesaria la cateterización posoperatoria.

Hasta el presente, la mayoría de las series publicadas acerca del TVT fueron sobre reparaciones primarias. En un ensayo multicéntrico (Ulmstem y col., 1998) se mostró una tasa de curación del 91% en 131 pacientes con un mínimo de un año de seguimiento. El tiempo operatorio medio fue de 28 minutos y todos los procedimientos se llevaron a cabo con anestesia local con un 90% de pacientes ambulatorias. El seguimiento a tres años con 50 mujeres consecutivas mostró una tasa de curación del 86% sin rechazo de la malla o retención permanente (Ulmstem y col., 1999). Wang y Lo (1998) hallaron una tasa de curación subjetiva del 87% en 70 mujeres con la misma técnica. Se utilizó anestesia epidural y la estadía media en el hospital fue de 3 días. Se produjeron tres perforaciones de la vejiga, pero se resolvieron con manejo conservador. Haab y col. (2001) describieron 16 pacientes con suspensiones retropúbicas o vaginales previas a las que se les realizó el procedimiento de TVT con éxito. En su serie de 62 mujeres seguidas por un promedio de 16,2 meses, el 87% estaba curado y el 9,6% había mejorado. No se registraron erosiones ni infecciones (Haab y col., 2001).

La perforación de la vejiga se trata recolocando la aguja y el catéter de drenaje. Entre las complicaciones severas se incluyen la perforación intestinal (Brink, 2000) y la hemorragia pelviana.

Técnicas de anclaje óseo

La mayoría de las suspensiones para la incontinencia de esfuerzo fijan los puntos suspensores sobre la aponeurosis del recto anterior. Algunos postularon que la aponeurosis del recto anterior es móvil y que este movimiento produce fuerzas de cizallamiento que pueden conducir a exteriorización de la sutura de suspensión en el extremo vaginal. Otros creen que los puntos que se colocan a los lados en esta región llevan al atrapamiento nervioso y un dolor posoperatorio prolongado. En un intento por combatir estos problemas teóricos se desarrollaron y comercializaron varios sistemas de anclaje al hueso, incluidos los sistemas In-Tac® y Vesica®.

El sistema de anclaje óseo In-Tac fue descrito por Nativ y col. en 1997. Se enhebran anclas óseas de una aleación de níquel y titanio con suturas no reabsorbibles N° 1 que se insertan a través de la vagina mediante un mecanismo de inserción multiuso con cargador con resortes. La experiencia inicial con 50 mujeres con incontinencia de esfuerzo o tipo II mostró una tasa de curación al año del 82%. Ocurrió dispareunia transitoria en el 6%. (Nativ y col., 1997). El-Toukhy y col. (1999) utilizaron una técnica quirúrgica similar en 30 mujeres e informaon una tasa de curación subjetiva al año del 80%. La dispareunia consecuencia de los puntos vaginales de polipropileno se presentó en el 23%, lo que requirió revisiones exitosas en todos los casos. Actualmente se utiliza una sutura no reabsorbible trenzada para evitar esta complicación. No hay informes de infección del anclaje luego de la inserción transvaginal.

El sistema Vesica utiliza una perforadora para colocar tornillos dentro de la sínfisis del pubis a través de una incisión suprapúbica (Leach, 1988; Leach y Appell, 1996). Se precarga una sutura no reabsorbible de polibutiléster N° 1 en los tornillos que entonces pueden pasarse con un introductor de suturas dentro de la vagina para suspender el cuello vesical. La estabilización por vía percutánea del cuello vesical utilizando el sistema Vesica mostró una tasa de curación del 94% al año en 71 mujeres (Appell y col., 1996). Los resultados de Schulteiss y col. (1998) fueron menos alentadores. De las 37 pacientes con un seguimiento máximo de 18 meses, el 43% estaba seco y el 24% había mejorado significativamente. Además, el 25% de las pacientes manifestó un dolor pelviano prolongado. Se necesitó la remoción quirúrgica de los anclajes en dos pacientes por infección bacteriana y granuloma doloroso (Schulteiss y col., 1998). Tebyani y col. (2000) también informaron resultados decepcionantes, con curación solo en el 5% y mejoría en el 12% en 42 pacientes con un seguimiento medio de 29 meses. La hipermovilidad recurrente, demostrada por urodinamia, fue la causa más común de recidiva de la incontinencia de esfuerzo y dos mujeres mostraron una migración evidente del anclaje. En otra mujer fue necesario el desbridamiento por osteomielitis (Tebyani y col., 2000). Bernier y Zimmern (1998) informaron dificultades para extraer anclajes óseos dolorosos que requirieron la resección en cuña del pubis.

Aunque las técnicas de anclaje óseo brindan una alternativa para la estabilización de la sutura, no hay suficiente evidencia de que sean superiores a corto o largo plazo, a las suspensiones tradicionales con aguja. Debido a su mayor costo en comparación con los métodos tradicionales de anclaje a la fascia del recto abdominal, la relación costo-beneficio también deberá examinarse.

Complicaciones de las suspensiones vaginales

Complicaciones intraoperatorias

Las complicaciones intraoperatorias más frecuentes son sangrado, pasaje a través de la vejiga o laceración de la vejiga o la uretra durante la disección. El sangrado de las venas vaginales puede ser intenso, pero suele poder controlarse con electrocauterio o puntos reabsorbibles. La hemorragia que se produce por la disección del espacio retropúbico puede ser más problemática y suele ser resultado de una disección demasiado lateral hacia la fosa del obturador. Un taponaje vaginal temporario junto con compresión digital puede disminuir el sangrado. Es factible que se necesiten ligaduras para detener la hemorragia. El cierre vaginal con taponaje puede bloquear el sangra-

do que no sea demasiado intenso o no fluya libremente hacia el espacio retropúbico. En raras ocasiones puede hacer falta un abordaje abdominal para controlar el sangrado. La necesidad de transfusiones para las cirugías de suspensión está estimado en el 1% (Leach y col., 1997).

Cuando se descubre hematuria luego del pasaje de una portaligaduras, es posible que se haya perforado la vejiga. Debe llevarse a cabo una cistoscopia y retirarse la sutura que causa la lesión. Esto suele producirse a los costados, cerca del cuello vesical. La remoción y la recolocación del punto, junto con la descompresión de la vejiga con una sonda por 48 horas suelen ser suficientes. Por último, si la disección lleva a la laceración de la uretra o la vejiga, deben repararse mediante una sutura reabsorbible con cierre en varios planos, considerando una descompresión vesical con sonda por tiempo más prolongado.

Complicaciones posoperatorias

Las complicaciones posoperatorias de la cirugía para la incontinencia de esfuerzo no son exclusivas de las técnicas de suspensión transvaginales. Muchas son consecuencia de un aumento de la resistencia de la uretra o su obstrucción relativa y, como tales, se cree que son más comunes luego de los procedimientos de cabestrillo (Leach y col., 1997). La complicación posquirúrgica más frecuente es la retención urinaria. Ésta persiste más allá de las dos semanas entre el 5 al 8% de los casos (Leach y col., 1997; Elkabir y Mee, 1998; Kondo y col., 1998; Tamussino y col., 1999). La retención permanente es una complicación rara y puede no ser predecible mediante urodinamia preoperatoria. Se estima que en un 4 a 16% de los casos se presentan síntomas de inestabilidad de novo o empeoramiento de los preexistentes, como polaquiuria, urgencia e incontinencia de urgencia (Raz y col., 1992; Trockman y col., 1995; Leach y col., 1997; Kondo y col., 1998). Para algunos, esto es muy problemático y no responde a los anticolinérgicos. Tanto la retención como los síntomas de inestabilidad de novo, si se originan por obstrucción, pueden responder a la uretrólisis (Nitt y Raz, 1994; Carr y Webster, 1997). El corte de las suturas suspensorias más allá del período posoperatorio inicial no suele ser efectivo. Otras complicaciones menos frecuentes pero bien reconocibles son dolor pelviano persistente o dispareunia en el 5% (Raz y col., 1992; Elkabir y Mee, 1998); prolapso pelviano, incluidos enterocele, rectocele o cistocele en el 6% (Raz y col., 1992) y muerte en el 0,05% (Leach y col., 1997).

Conclusiones

En general, el éxito de las suspensiones transvaginales con aguja a largo plazo no es tan bueno como el de la reparación retropúbica abierta o los procedimientos de cabestrillo. De las suspensiones transvaginales, el procediminto sin incisión de Gittes parece ser el menos durable. La morbilidad asociada con las suspensiones transvaginales para la incontinencia urinaria de esfuerzo es menor que la de la cirugía retropúbica a cielo abierto o la de cabestrillo. **Hay muchas técnicas nuevas y mínimamente invasivas para la reparación vaginal de la incontinencia de orina que son promisorias, pero los estudios comparativos y con seguimientos a largo plazo deberán confirmar sus méritos.**

Cuadro 30-9. *Glosario de términos para la cirugía vaginal y pleviana*

Colporrafia: reparación de la pared vaginal
Colpocleísis: obliteración de la luz vaginal (LeFort; denudación de tiras de mucosa vaginal anterior y posterior con la aproximación de las paredes anteriores y posteriores [Thompson, 1997])
Colpectomía: resección de la vagina
Colpopexia: suspensión de la pared vaginal
Culdotomía: incisión en el fondo de saco de Douglas posterior
Culdoplastia (*culdeplastia*): obliteración quirúrgica del fondo de saco de Douglas para tratar o prevenir el enterocele
Abdominal
Moschcowitz (1912), múltiples jaretas que involucran los ligamentos uterosacros por los costados, pared vaginal posterior y tomas superficiales de la serosa rectal
Halban (1932), 3 a 4 suturas sagitales paralelas que empiezan en la pared vaginal posterior tomando peritoneo hasta la serosa rectal
Vaginal
McCall (1957), se colocan suturas transversas en ligamentos cardinales, uterosacros, fascia pararrectal, peritoneo y pared vaginal posterior
Perineorrafia: reparación del cuerpo perineal

CIRUGÍA VAGINAL PARA EL PROLAPSO

Principios de la cirugía para el prolapso

En el cuadro 30-9 se halla un glosario para los términos utilizados en la cirugía vaginal.

Los objetivos se enumeran en el cuadro 30-10. **El objetivo primario de la cirugía para el prolapso de órganos pelvianos es efectuar cambios en la estructura anatómica que brinden a los pacientes un alivio a los síntomas** (Wall y col., 1998). **Aún no existe acuerdo o guías con respecto a qué pruebas constituyen el estudio y la preparación adecuadas en las pacientes antes de la cirugía, ni están bien determinados o absolutamente establecidos las deficiencias funcionales y los síntomas causados por el prolapso de órganos pelvianos y la disfunción del piso pelviano** (Bump y col., 1996b). **Por lo tanto es importante para el cirujano la**

Cuadro 30-10. *Objetivos de la cirugía para el prolapso de órganos pelvianos*

1. Alivio de los síntomas
2. Mantenimiento o mejoramiento de la función urinaria, intestinal y sexual
3. Reposicionamiento de las estructuras y los sostenes pelvianos a su anatomía normal
4. Prevención de nuevos defectos de sostén y síntomas pelvianos
5. Corrección de enfermedad intrapelviana simultánea
6. Logro de resultados perdurables

evaluación clínica completa de la paciente y registrar todos los síntomas y hallazgos físicos de una manera estandarizada, como se comentó antes. Dado que varias formas de prolapso de órganos se interrelacionan, debido a sus mecanismos de sostén compartidos, en general se recomienda que todos los defectos se reparen en el mismo momento (Raz y col., 1998; Thompson, 1997; Kobashi y Leach, 2000) dado que pueden adquirirse debilidades en otros sitios o nuevos defectos de sostén (Shull, 1999). Aunque este enfoque está respaldado por la experiencia clínica y la presencia de prolapso luego de una uretropexia retropúbica (Wiskind y col., 1992; Kjolhede y col., 1996) y la suspensión de la cúpula vaginal (Shull y col., 1992; Timmons y col., 1992), falta información epidemiológica de la evolución natural del prolapso de órganos pelvianos no tratado.

En las mujeres posmenopáusicas, se propuso el tratamiento con estrógenos para la preparación de la vagina antes de la cirugía y se sabe que mejora la vascularización (Cervigni, 1996) y el contenido total del colágeno de la piel (Brincat y col., 1987). Un régimen práctico es un curso preoperatorio de 6 semanas de crema vaginal de estrógenos (Kobashi y Leach, 2000). También se sugirió el tratamiento posoperatorio a largo plazo con estrógenos (Mikkelsen y col., 1995).

Otras consideraciones importantes son los factores de riesgo destacados en el cuadro 30-3. La edad y el estado general de salud afectarán la decisión de operar y la elección de la operación. Otros factores, como obesidad, enfermedad respiratoria crónica, constipación y levantamiento de pesos, si no pueden mejorarse, también contribuirán a la decisión. Además, los comentarios preoperatorios deben centrarse en el deseo de preservación de las funciones del coito, la menstruación y la reproducción cuando sea apropiado.

El tratamiento no quirúrgico del prolapso puede implicar medidas para mejorar los factores asociados, como tos crónica, obesidad, constipación, estrógenos vaginales y ejercicios musculares pelvianos. Éstos pueden ayudar a aliviar los síntomas y prevenir el empeoramiento del prolapso, pero la hernia real no va a desaparecer en forma espontánea. Los pesarios son el pilar de los tratamientos no quirúrgicos y son principalmente de dos tipos: los de anillo y los de soporte. Las complicaciones, como la ulceración de la pared vaginal pueden disminuirse mediante la elección adecuada del tamaño, el cuidado y la higiene, así como con un tratamiento de reemplazo con estrógenos (Cundiff y Addison, 1998). Sulak y col. (1993) informaron que, a pesar del manejo efectivo en mujeres que declinaron la cirugía, hubo un 20% de tasa de abandono del tratamiento.

Pared vaginal anterior (compartimiento anterior)

Como se observó con anterioridad, el prolapso de la pared vaginal anterior puede ser consecuencia de la debilidad en cuatro áreas distintas (Richardson y col., 1976). Se describieron muchas operaciones diferentes y la estrategia operatoria puede determinarse según el patrón identificado. Las debilidades observadas en la parte central de la pared vaginal o fascia anterior dan lugar al cistocele a partir de un defecto central y, de acuerdo con Richardson y col. (1981), representan solo el 1 al 2% de las pacientes. La debilidad de las fijaciones laterales en el arco tendinoso generan un prolapso anterior a partir de un defecto lateral o paravaginal, y se observa en el 80 al 85% de los pacientes. Los defectos combinados, tanto con el déficit central como con el lateral, también son comunes (véase fig. 30-14). Una debilidad transversa proximal es consecuencia de la separación de la fascia pubocervical del anillo de fascia alrededor del cérvix o el complejo cardinal-uterosacro luego de la histerectomía y se observa en el 15% de las pacientes. La separación de las fijaciones de la fascia al pubis provoca un defecto transverso distal.

Colporrafia anterior para el defecto central

La colporrafia anterior, descrita por primera vez por Kelly en 1914 (Kelly y Dumm, 1914) para el tratamiento de la incontinencia urinaria, es aplicable para el tratamiento del cistocele originado en defectos centrales. La mayoría de las descripciones de la técnica implica no solo puntos de plicatura en la fascia pubocervical por debajo del cistocele sino también puntos en la fascia adelgazada a nivel del cuello vesical y de la uretra para apuntalar a la uretra hipermóvil desde abajo (Thompson, 1997; Nichols, 1993a) **Dado que la tasa de fracasos de la colporrafia anterior para la incontinencia urinaria llega al 50%** (Black y Downs, 1996; Leach y col., 1997; Glazener y cooper, 2000) **no se recomienda como procedimiento quirúrgico para la incontinencia de orina de esfuerzo. Su importancia actual radica en que se incorporó dentro de otras reparaciones transvaginales que se hacen por incontinencia para tratar el defecto de sostén anterior de la línea media. No observar un defecto de sostén de la uretra proximal puede hacer que se descubra una incontinencia de esfuerzo oculta; por el contrario, la fijación solo de la uretra hipermóvil y dejar el cistocele pueden crear o exacerbar una obstrucción del flujo** (Kobashi y Leach, 2000).

Técnica, resultados y complicaciones. La inyección de solución salina estéril inmediatamente por debajo de la mucosa vaginal facilita la disección en el plano apropiado. La incisión en la línea media se hace a través de la mucosa vaginal extendiéndose desde el ápice de la vagina hasta aproximadamente 1 cm del meato uretral (fig. 30-24). Si se colocan pinzas de Allis, de manera proximal o distal, y se levanta la mucosa vaginal, según la movilidad de la pared anterior, puede facilitarse aún más la incisión de la línea media. De manera alternativa, puede hacerse una incisión longitudinal proximal cerca del cuello uterino, que se toma con un tenáculo; se usa una tijera de Metzembaum que se hace avanzar hacia el plano que se presenta justo por debajo de la mucosa vaginal, separando las hojas de la tijera dentro del espacio vesicovaginal. La incisión cerca del cuello también puede ser transversa en la unión del cuello y la pared vaginal anterior, con la incisión mediana que parte como en una T. La incisión mediana se hace en la mucosa movilizada. Se disecan los colgajos hacia los costados tan lejos como sea posible, con disección cortante, lo cual expone la blanca

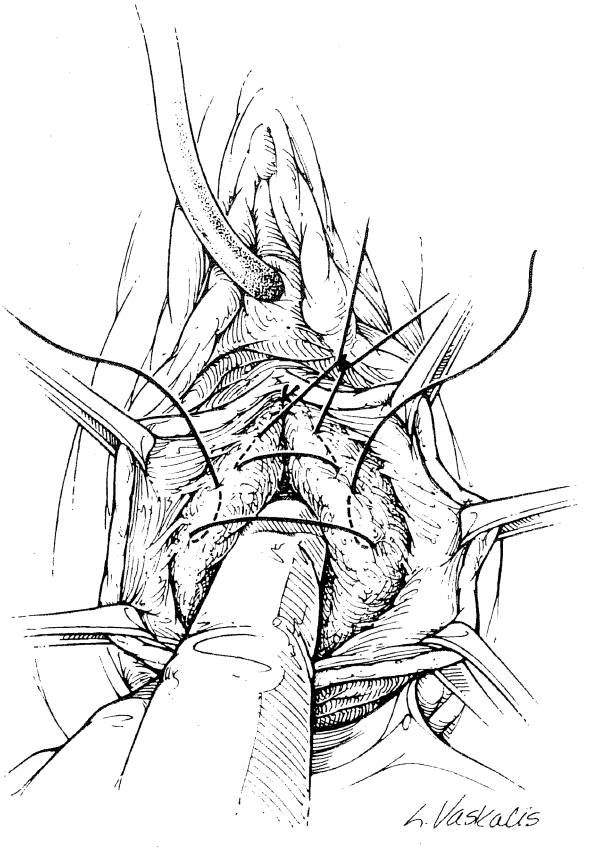


Fig. 30-24. Colporrafia anterior. La capa submucosa anterior se imbrica con una sutura de material de reabsorción lenta 2-0 continua o con puntos separados. (De Nichols DH. Cystocele. En: Nichols DH [ed]. Gynecologic and Obstetric Surgery. St. Louis, Mosby, 1993, págs. 334-362).

fascia endopelviana (o pubocervical). La fascia subyacente se deja adherida a la vejiga e intacta luego de exponerla.

Después se colocan puntos de plicatura con un material de sutura de reabsorción lenta 2-0 o 3-0. En el procedimiento de Kelly para la incontinencia, los puntos se colocan al nivel de la uretra o el cuello vesical para lo que se toma el tejido lateral y se lo aproxima en la línea media. Para dar soporte y elevar el cuello vesical, los puntos de plicatura aproximan tejido desde la parte posterior de la sínfisis a ambos lados. (Dado que es probable que se haga otro procedimiento para la hipermovilidad o la incompetencia uretral, estos puntos no son necesarios.) Para dar sostén al cistocele, las suturas de colchonero verticales de aproximación juntan las caras laterales de la fascia movilizada. La presión hacia arriba sobre la base de la vejiga prolapsada con un instrumento quirúgico facilita la colocación de los puntos y su anudamiento posterior para reducir el cistocele. Los cistoceles grandes pueden requerir una sutura en jareta inicial, el cuello de la cual debe sostenerse por puntos adicionales de lado a lado. En la parte posterior pueden colocarse puntos de aproximación en la fascia pericervical o el complejo de ligamentos cardinal y uterosacro para mayor soporte. Se recorta el exceso de los colgajos vaginales y se aproxima la mucosa con una sutura continua o con puntos separados de material de reabsorción lenta 2-0 o 3-0.

Las variaciones incluyen la superposición de los lados opuestos de la fascia vaginal y las reparaciones en "chaleco sobre pantalón". Se utilizaron otras modificaciones para cistoceles grandes o recurrentes con la adición de materiales naturales o sintéticos para dar soporte a la vagina. En los trabajos se incluyeron injertos vaginales (Zacharin, 1992), mallas de colágeno (Friedman y Meltzer, 1970), mallas reabsorbibles (Safir y col., 1999), mallas de Mersilene® (Nichols, 1993a), mallas de Marlex® (Julian, 1996; Flood y col., 1998) y fascia cadavérica (Kobashi y Leach, 2000). Julian (1996) informó una tasa de curación del 66% para la colporrafia anterior estándar por prolapso anterior recurrente comparado con la tasa del 100% cuando se colocó una malla de Marlex para sustituir la fascia vaginal. Sin embargo, hubo una incidencia del 25% de complicaciones relacionadas con la malla.

La recurrencia registrada de prolapso anterior de vagina luego de una colporrafia anterior, en las últimas series, es menor que la de la incontinencia urinaria y va del 0 al 20% (cuadro 30-11). Se registraron tasas más altas de recurrencia del prolapso de la pared vaginal anterior cuando se combina la colporrafia anterior con otros procedimientos (véase cuadro 30-11). Con la suspensión vaginal con aguja, Miyazaki y Miyazaki (1994) informaron tasas de recurrencia del 59% y Kohli y col. (1996) del 33%. Esto puede deberse al empeoramiento del defecto paravaginal por la disección retropubiana (Kohli y col., 1996). La tasa de recurrencia luego de la fijación al ligamento sacroespinoso varía del 22 al 92% (Morley y DeLancey, 1988; Shull y col., 1992; Holley y col., 1995) y puede estar causada por la alteración del eje vaginal con exposición de la pared vaginal anterior a una mayor presión abdominal o a una neuropatía causada por la disección vaginal (Benson y col., 1996).

Las complicaciones de la colporrafia anterior, además de la recurrencia del cistocele, pueden incluir incontinencia de esfuerzo de novo, en especial si la paciente tenía incontinencia de orina de esfuerzo potencial o ésta se hallaba oculta antes del procedimiento, e incontinencia de urgencia. Durante la disección de los colgajos vaginales o la colocación de los puntos, puede lesionarse la vejiga. En raras ocasiones pueden presentarse retención urinaria, obstrucción uretral y sangrado significativo (Raz y col., 1998). La lesión de la uretra es rara.

Procedimientos para los defectos laterales y combinados

Reparaciones abdominales

Los defectos laterales, que causan cistoceles leves a moderados, pueden repararse por vía abdominal con una intervención paravaginal o colposuspensión de Burch. El espacio retropúbico se diseca para identificar el arco tendinoso que va de la parte posterior del pubis a la espina isquiática. El paquete vasculonervioso del obturador corre por encima y por fuera de él. En la reparación paravaginal (Richardson y col., 1976) se suturan la fascia endopelviana y el surco vaginal al arco tendinoso con cuatro

Cuadro 30-11. *Resultados de la reparación del prolapso vaginal anterior*

Autor	*Recurrencia*		*Seguimiento (años)*
Colporrafia anterior	**Cistocele**		
Macer, 1978 (vaginal)	22/109 (20%)		5-20
Stanton y col., 1982	8/54 (15%)		hasta 2
Walter y col., 1982	0/86 (0%)		1-2,5 (promedio 1,2)
Porges y col., 1994	10/388 (3%)		1-20 (promedio 2,6)
Smilen y col., 1998	23/245 (9,4%)		> 6 meses
Reparaciones abdominales			
Defecto paravaginal			
Richardson y col., 1981	10/213 (5%)		2-8
Shull y Baden, 1989	8/149 (5%)		0,5-4
Defecto central			
Macer, 1978	6/76 (8%)		5-20
Reparación vaginal paravaginal			
Shull y col., 1994	4/56 (7%) severo 18/56 (32%) leve		0,1-5,6 (promedio 1,6)
Benson y col., 1996	12/46 (26%)		1-5,5 (promedio 2,5)
Farrell y Ling, 1997	6/27 (22%)		0,75
Scotti y col., 1998	3/35 (8,6%)		0,5-4,3 (promedio 3,25)
Suspensión de cuatro o seis ángulos			
	Prolapso	**Incontinencia**	
Raz y col., 1989	2/107 (2%)	5/89 (6%)	0,5-5 (promedio 2)
Miyazaki y Miyazaki, 1994	13/22 (59%)		3,5-4
Dmochowski y col., 1997	19/47 (40%) grado I 8/47 (17%) grado II	14/47 (30%) uno por semana 8/47 (17%) diario	1,25-6,75 (promedio 3)
Atahan y col., 1998	0/26 (0%)	2/36 (8%)	2-4 (promedio 2,8)
Migliari y Usai, 1999	1/15 (7%)	2/15 (13%)	1,5-3,25 (promedio 2)
Colporrafia anterior y suspensión con aguja			
Raz y col., 1991 (4 ángulos)	5/46 (11%)	3/26 (12%)	0,5-5,3 (promedio 2,8)
Gardy y col., 1991	3/29 (10%)	2/29 (7%)	0,75-5 (promedio 2)
Kelly y col., 1991	14/58 (24%)	9/58 (16%)	Promedio 5
Kohli y col., 1996 (4 ángulos)	13/40 (33%)	No establecido	0,25-3 (promedio 1,1)
Bump y col., 1996	7/14 (50%)	2/14 (14%)	0,5
Safir y col., 1999 (4 ángulos)	6/114 (5%) leve 5/114 (4%) severo	5/49 (10%)	1,-3,5 (promedio 1,75)
Colporafia anterior con procedimientos de cabestrillo			
Cross y col., 1997	6/36 (17%) leve 3/36 (8%) severo	4/36 (11%)	1-3,25 (promedio 1,7)
Kobashi y Leach, 2000	0'/50 (0%)	8/36 (22%)	< 0,5
Colporrafia anterior con fijación al ligamento sacroespinoso			
Morley y DeLancey, 1986	16/71 (22%)	1-11 (promedio 4,4)	
Shull y col., 1992	20/81 (25%)	2-5	
Holley y col., 1995	22/36 (92%)	1,2-6,6	

a seis puntos separados no reabsorbibles. En la reparación de Burch (Burch, 1961) los puntos distales de la vagina se colocan en el ligamento de Cooper.

Para el abordaje abdominal de los defectos centrales, Macer (1978) describió la apertura de la reflexión peritoneal vesicouterina y la movilización de la vejiga hacia adelante. El tejido vaginal redundante se reseca y se cierra la pared por planos anclando la cúpula vaginal a los ligamentos cardinales. Se produjeron hematomas del colgajo vesical en el 4% de las pacientes.

En el cuadro 30-11 se muestran los resultados que indican una tasa baja de recurrencia. Entre las complicaciones de la reparación paravaginal se pueden incluir la formación de enterocele y el prolapso de cúpula vaginal (Shull y Baden, 1989). No se recomienda la reparación paravaginal sola para la incontinencia de esfuerzo (Colombo y col., 1996).

Reparación paravaginal por vía vaginal

En 1912 White describió la reparación paravaginal por vía vaginal sobre la base de disecciones de autopsia que mostraban que la causa del cistocele era la debilidad de las fijaciones laterales de la vagina al arco tendinoso. El concepto cayó en descrédito por varios años hasta que Richardson y col. (1976) lo reflotaron. El abordaje se ilustró en los tratados quirúrgicos (Nichols, 1993a; Shull, 1997), pero se publicaron pocos resultados. Richardson y

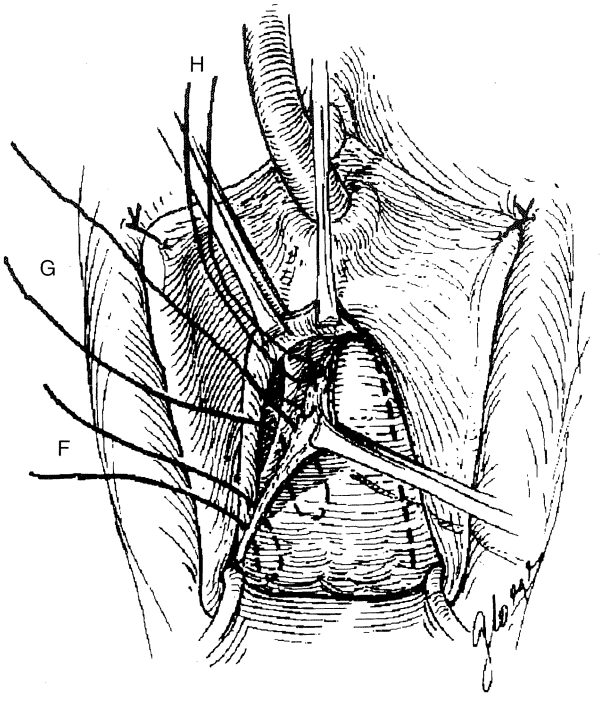


Fig. 30-25. Suspensión de seis ángulos del cuello vesical. Se colocan suturas de polipropileno Nº 1 en el nivel de la cúpula vaginal (F),el cuello vesical (G) y la uretra distal (H). (De Albo, M, Dupont MC, Raz S. Transvaginal correction of pelvic prolapse, J Endourol 1996;10:231-239).

col. (1976) popularizaron el procedimiento paravaginal abdominal, pero la duda acerca de la ubicación y la integridad del arco tendinoso para la estabilización limitaron su popularidad (Scotti y col., 1998).

Técnica, resultados y complicaciones. El procedimiento vaginal se hace con la paciente en posición de litotomía a través de una incisión mediana, invertida en U o en V, o incisiones bilaterales paralelas (Nichols, 1993a). Se entra en el espacio retropúbico a través de la fascia endopelviana y se separa de la rama inferior. Se separa la fascia pubocervial de la pared lateral de la pelvis, se exponen la fascia del obturador y el arco tendinoso. Se colocan cuatro a seis puntos separados no reabsorbibles entre el arco tendinoso con la membrana del obturador subyacente por el costado y la fascia pubocervical por el centro. Las suturas se extienden desde la parte posterior del pubis hasta la espina isquiática. Se pueden realizar otros procedimientos adicionales, como una colporrafia anterior luego de que se anudan los puntos. Shull y col. (1994) describieron la utilización de un separador luminoso con fibra óptica para facilitar la operación y señalaron que las pacientes con un arco pubiano estrecho no son buenas candidatas. Scotti y col. (1998), en disecciones cadavéricas, observaron la falta de solidez del arco tendinoso y de la fascia del obturador. Demostraron la factibilidad y la seguridad de la colocación de puntos a lo largo del arco tendinoso a través del músculo obturador y hacia el periostio isquiático para lograr un sostén firme.

Los resultados pueden hallarse en el cuadro 30-11. Aunque la tasa de recurrencia del prolapso anterior fue elevada (39%) en las series de Shull y col. (1994), la mayoría de las recurrencais fueron leves y el prolapso fue menor que el que había antes de la cirugía. Benson y col. (1996) condujeron un ensayo aleatorizado del abordaje vaginal comparado con el abdominal para los defectos de sostén pelvianos y registraron una recurrencia de cistocele del 25%. Las complicaciones graves fueron raras. Se registró sangrado intraoperatorio en solo dos pacientes (Shull y col., 1994; Scotti y col., 1998). Otras complicaciones fueron síndrome del músculo piriforme en forma transitoria, paresias del nervio femoral y obstrucción ureteral solucionada con la remoción de los puntos de la culdoplastia (Shully col., 1994).

Suspensión de los seis ángulos

Raz y col. (1989) diseñaron la suspensión de los cuatro ángulos para pacientes con incontinencia de esfuerzo, hipermovilidad de la uretra y cistocele leve a moderado con defectos laterales. No implica la colporrafia anterior. Con ulterioridad se modificó a una suspensión de seis ángulos (Albo y col., 1996). La diferencia entre este procedimiento y la suspensión simple es la colocación de puntos proximales adicionales para el sostén de la vejiga.

Técnica, resultados y complicaciones. Se realizan dos incisiones oblicuas desde la uretra media hasta la vagina proximal (fig. 30-25). La capa de fascia pubocervical se expone por debajo de la mucosa vaginal. Se perfora la fascia endopelviana hacia el espacio retropúbico y se separa la fascia pubocervical que sostiene la vejiga al arco tendinoso de la pared de la pelvis por delante. Las fijaciones laterales de la base de la vejiga se exponen hacia proximal a los ligamentos cardinales. Se colocan tres puntos con polipropileno Nº 1 de cada lado. Cada punto incorpora varias pasadas a través del tejido y se coloca lateralmente para evitar la cicatrización periuretral y la obstrucción a la salida de la orina. El punto proximal se coloca a través del ligamento cardinal y la pared vaginal para sostener la base de la vejiga. El punto del medio está a nivel del cuello de la vejiga y el distal, en la uretra media. Se pasa cada uno de los puntos hacia una incisión suprapúbica pequeña con un portaligaduras de dos puntas. Se administra índigo carmín por vía intravenosa y la cistoscopia confirma la permeabilidad ureteral y la ausencia de puntos en la vejiga o la uretra. Las suturas se levantan para asegurar la reducción adecuada del cistocele. Se cierra la incisión vaginal con material de reabsorción lenta 2-0 y entonces los puntos de suspensión se anudan de manera secuencial con el correspondiente del lado opuesto. Es importante evitar la tensión de las suturas de polipropileno para prevenir la retención urinaria posoperatoria.

Los resultados publicados se observan en el cuadro 30-11. Aunque la suspensión con aguja de la uretra proximal se incorporó con frecuencia a las reparaciones del prolapso (Gardy y col., 1991; Miyazaki y Miyazaki, 1994; Sadoughi y Pessis, 1994; Kohli y col., 1996), no se publicó demasiado acerca de la suspensión de cuatro o seis ángulos sin colporrafia para el cistocele leve a moderado. En algunos trabajos las pacientes tenían cistoceles grandes (Miyazaki y Miyazaki, 1994) y también colporrafias anteriores (Dmochowski y col., 1997). La técnica también se modificó (Atahan y col., 1998; Migliari y Usai,

1999). Como consecuencia, la durabilidad de este procedimiento no se conoce. Las complicaciones pueden ser lesión de la vejiga y la uretra al pasar los puntos, obstrucción ureteral y lesión o atrapamiento de los nervios genitofemoral o ilioinguinal.

Colporrafia anterior con suspensiones

Existe una variedad de procedimientos para el prolapso de la pared anterior que combinan la suspensión para la incontinencia urinaria de esfuerzo con la colporrafia anterior.

Con suspensión con aguja del cuello vesical

Para los cistoceles moderados a grandes, Raz y col. (1991) combinaron una colporrafia anterior con la suspensión de cuatro ángulos descrita antes (Raz y col., 1989). Informaron la recurrencia del cistocele en el 11 % (véase cuadro 30-11). El procedimento se modificó en varios aspectos y se incluyó la incisión en "arco" para incluir un segmento de la pared vaginal para que funcione como cabestrillo (Safir y col., 1999) (fig. 30-26).

Técnica, resultados y complicaciones. La incisión en arco se realiza con los extremos distales al final de la uretra media, 1 cm proximal al cuello vesical (Safir y col., 1999). La incisión transversal une los extremos y la incisión de la línea media se lleva desde la transversal hasta el mango vaginal o el fórnix anterior del cuello uterino. La mucosa vaginal se separa de los elementos subyacentes de la fascia hacia los costados, como en la suspensión de los seis ángulos. Se debe tener cuidado de identificar la unión posterior de la vejiga con el cuello uterino o el pliegue peritoneal en la línea media luego de las histerectomías. Si hay enterocele, debe realizarse su reparación en ese momento. Se coloca un punto en X con una sutura de reabsorción lenta 2-0 en los ligamentos cardinales diastásicos que no se anuda. Se ingresa entonces en el espacio retropúbico a los costados de la incisión en arco. Se colocan dos solenoides de polipropileno 1-0 de proximal a distal a ambos lados, como se muestra en la figura 30-26. En ese momento se transfieren las cuatro suturas hacia arriba de la fascia del recto con un portaligaduras de dos puntas. El defecto central se repara con una colporrafia con puntos separados de reabsorción lenta 2-0 luego de colocar una malla plegada de 8 × 4 cm de absorción lenta por debajo de la vejiga, la cual se empuja hacia arriba. Se inyecta índigo carmín y se realiza una cistoscopia. Las suturas de la colporrafia y los ligamentos cardinales se anudan, se reaproxima la pared vaginal y se anudan las suturas de la suspensión, como en la suspensión de seis ángulos.

Los resultados publicados (véase cuadro 30-11) muestran la recurrencia del cistocele en un 5 a un 50% de los casos y de la incontinencia en un 7 a un 15%. Kelly y col. (1991) registraron una recurrencia elevada del cistocele en el 24% de las pacientes con una media de 62 meses. En un ensayo aleatorizado de colporrafia anterior con suspensión con aguja de cuatro ángulos o sin ella, Kohli y col. (1996) informaron una tasa de recurrencia del 33% contra el 7% en pacientes que no habían recibido suspensión con aguja. Atribuyeron esto al empeoramiento del defecto paravaginal por la disección retropúbica. Sin embargo, en un ensayo clínico aleatorizado similar de suspensión con aguja del cuello vesical, Bump y col. (1996a) no hallaron diferencia significativa en la recurrencia del cistocele. La dificultad para evaluar y compa-

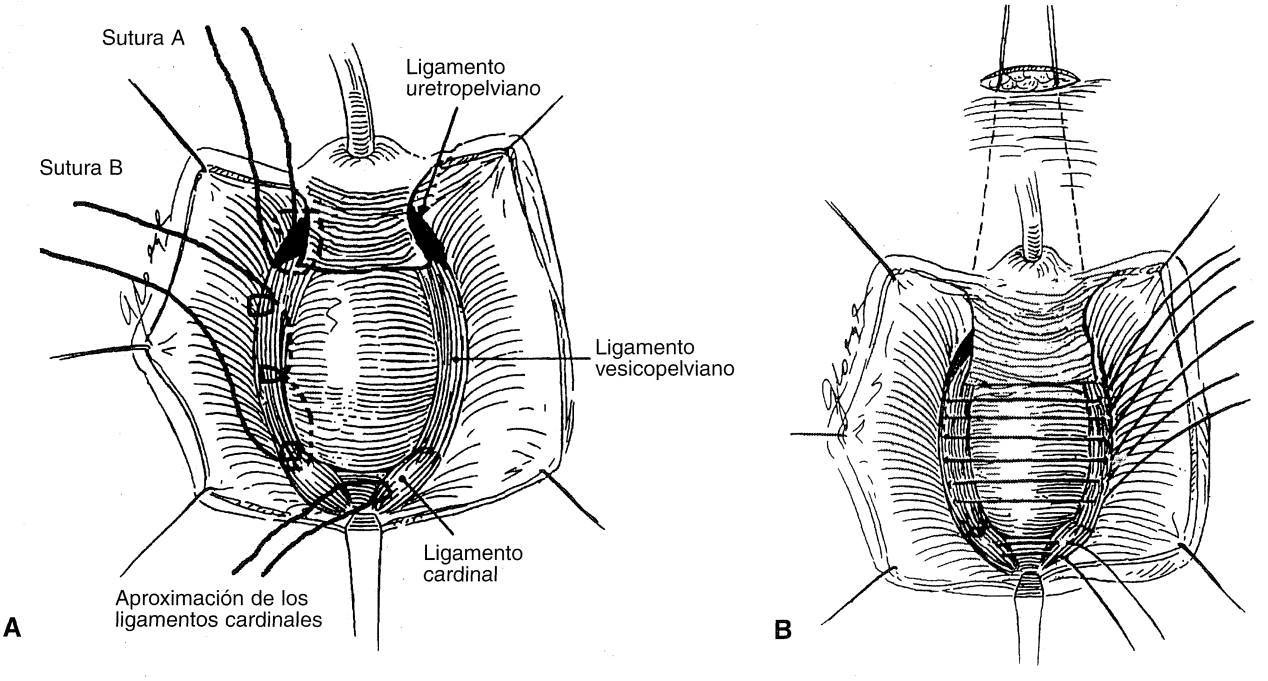


Fig. 30-26. A. Suspensión de cuatro ángulos a través de una incisión en poste de arco. La sutura A incorpora tejido periuretral en el nivel de la uretra media. La sutura B incorpora la fascia endopelviana al cuello vesical, la fascia perivesical (fascia pubocervical atenuada) y el ligamento cardinal del mismo lado. **B.** Se colocan puntos imbricantes para reducir el cistocele. Los puntos de suspensión se transferieron por encima del pubis. (**A** y **B**, de Safir MH, Grousse AE, Rovner ES y col. 4-Defect repair of grade 4 cystocele. J Urol 1999;161:587-594).

rar los resultados puede generarse por variaciones en los procedimientos quirúrgicos. Como se mencionó, el grupo de UCLA (Safir y col., 1999) modificó en grado sustancial el procedimiento que había descrito antes (Raz y col., 1991) en el tipo de incisión y limitó la disección retropúbica a nivel de la uretra antes que desde la uretra hasta la espina isquiática. También modificó la colocación del punto de suspensión y agregó una pieza de malla reabsorbible por encima de la colporrafia.

Las complicaciones posibles son similares a las descritas para la suspensión de seis ángulos y la colporrafia anterior. Las cistotomía accidental requiere un cierre en dos planos con una sutura reabsorbible y puede protegerse con una sonda suprapúbica por 7 a 10 días (Kobashi y Leach, 2000). La sonda puede retirarse luego de una cistografía.

Con procedimientos de cabestrillo

Los procedimientos de cabestrillo de la fascia pubocervical pueden combinarse con la colporrafia anterior para reparar defectos múltiples de la pared vaginal anterior. Nosotros preferimos esta técnica.

Técnica, resultados y complicaciones. Si se utiliza fascia autóloga, ésta se colecta de la manera habitual. A través de una incisión vaginal en la línea media que se extiende de la uretra media hasta el ápice vaginal, se diseca la mucosa hacia los costados para exponer la fascia que cubre la uretra y la vejiga. Se entra en el espacio retropúbico a nivel del cuello vesical a ambos lados. Se lleva a cabo la reparación anterior mediante la plicatura de la fascia que se extiende desde los ligamentos cardinales hasta el cuello vesical con puntos separados de material de reabsorción lenta 2-0. Se pasa la aguja de dos puntas de Pereyra-Raz desde la incisión suprapúbica hasta la vaginal con la guía del dedo y luego se usa para pasar las suturas del cabestrillo nuevamente hasta la incisión suprapúbica. Las suturas del cabestrillo se anudan sin tensión sobre éste. El cabestrillo también puede suturarse a la fascia pubocervical con puntos separados de un material de reabsorción lenta 2-0 para evitar su retorcimiento o desplazamiento. La mucosa vaginal se cierra con suturas de reabsorción lenta 2-0.

Cross y col. (1997) informaron una tasa de recurrencia del 8% de cistoceles de grados 3 y 4 y una tasa del 15% de cistoceles de grado 1 en 36 de 42 pacientes que volvieron para seguimiento. La tasa de continencia fue de 89%. Se observó incontinencia de urgencia de novo en el 16% y una paciente requirió uretrólisis a los 6 meses de la retención. Amundsen y col. (2000) informaron acerca de cabestrillos con fascia cadavérica para incontinencia de esfuerzo en 104 pacientes, algunos de las cuales tuvieron reparaciones simultáneas para cistocele; sin embargo, no se mostraron los resultados. Para mejorar la tasa de fracasos en la reparación del cistocele, Kobashi y Leach (2000) desarrollaron una técnica nueva que implica la utilización de fascia lata proveniente de cadáver como cabestrillo para sostener el cistocele. Se diseñó un segmento con forma de T. Los extremos de la T se colocan por detrás del pubis y se ajustan a éste con anclas óseas introducidas desde la vagina. El resto del injerto se asegura a los bordes mediales de los músculos elevadores del ano a los costados y por detrás a la cúpula vaginal o al cuello uterino del lado proximal. Con un seguimiento muy corto, no se observaron recurrencias del cistocele y el 76% de las pacientes no tenía pérdida de orina.

Pared vaginal apical (compartimiento medio)

Los defectos del sostén apical pueden producirse por compromiso del complejo ligamentario cardinal-uterosacro o falla al reaproximar la parte superior de la fascia pubocervial y rectovaginal en el momento de la histerectomía (Richardson, 1995). **La fijación ventral de la vagina, como ocurre con el procedimento de Burch también puede causar ensanchamiento del fondo de saco de Douglas con la formación resultante de enterocele** (Wiskind y col., 1992).

Reparaciones de enterocele

Abordaje vaginal

El enterocele de la cúpula tiene un saco herniario que se forma detrás de un epitelio vaginal delgado al que le falta el sostén musculofascial subyacente. **Los objetivos de la reparación quirúrgica del enterocele son: 1) reconocer la entidad y su causa probable; 2) exponer, disecar, movilizar y resecar u obliterar todo el saco; 3) ocluir el orificio del saco mediante una sutura lo más alta posible; y 4) realizar todas las reparaciones adecuadas para brindar un sostén adecuado desde abajo para el saco ocluido y restablecer la continuidad de la fascia anterior y posterior de la vagina en el ápice vaginal y un eje vaginal superior normal** (Cundiff y Addison, 1998; Nichols, 1993b).

Técnica, resultados y complicaciones. La reparación transvaginal del enterocele se hace luego de una histerectomía vaginal o en el momento de la reaparación de otros defectos del piso pelviano y antes que el resto del procedimiento (Nichols, 1997).

Se coloca a la paciente en posición de litotomía y la camilla con inclinación de Trendelenburg. Se utiliza un taponaje rectal embebido en povidona yodada para ayudar a identificar el recto. Se toma el ápice vaginal con pinzas de Allis a ambos lados (fig. 30-27) y se hace una incisión vertical en la pared vaginal después de infiltrar la mucosa con solución salina. Se diseca el saco peritoneal y se libera de la pared vaginal a los lados, la vejiga por delante y el recto por detrás. Puede ser útil llenar la vejiga con un cistoscopio colocado y observar la transmisión de la luz para distinguirla del enterocele (Vasavada y col., 1999). Se abre el saco en la línea media y se empujan los contenidos hacia la cavidad peritoneal. Se inserta una gasa húmeda pequeña de laparotomía para proteger el intestino. Se utiliza un separador de Deaver para exponer las áreas en las que se pondrán los puntos de la culdoplastia. Se colocan dos jaretas con material de reabsorción lenta 0 (una proximal y otra distal) que incluyen la fascia prerrectal por detrás, los ligamentos urterosacros y cardinales por los costados y el peritoneo que cubre la vejiga por delante. Se realizan dos suturas de

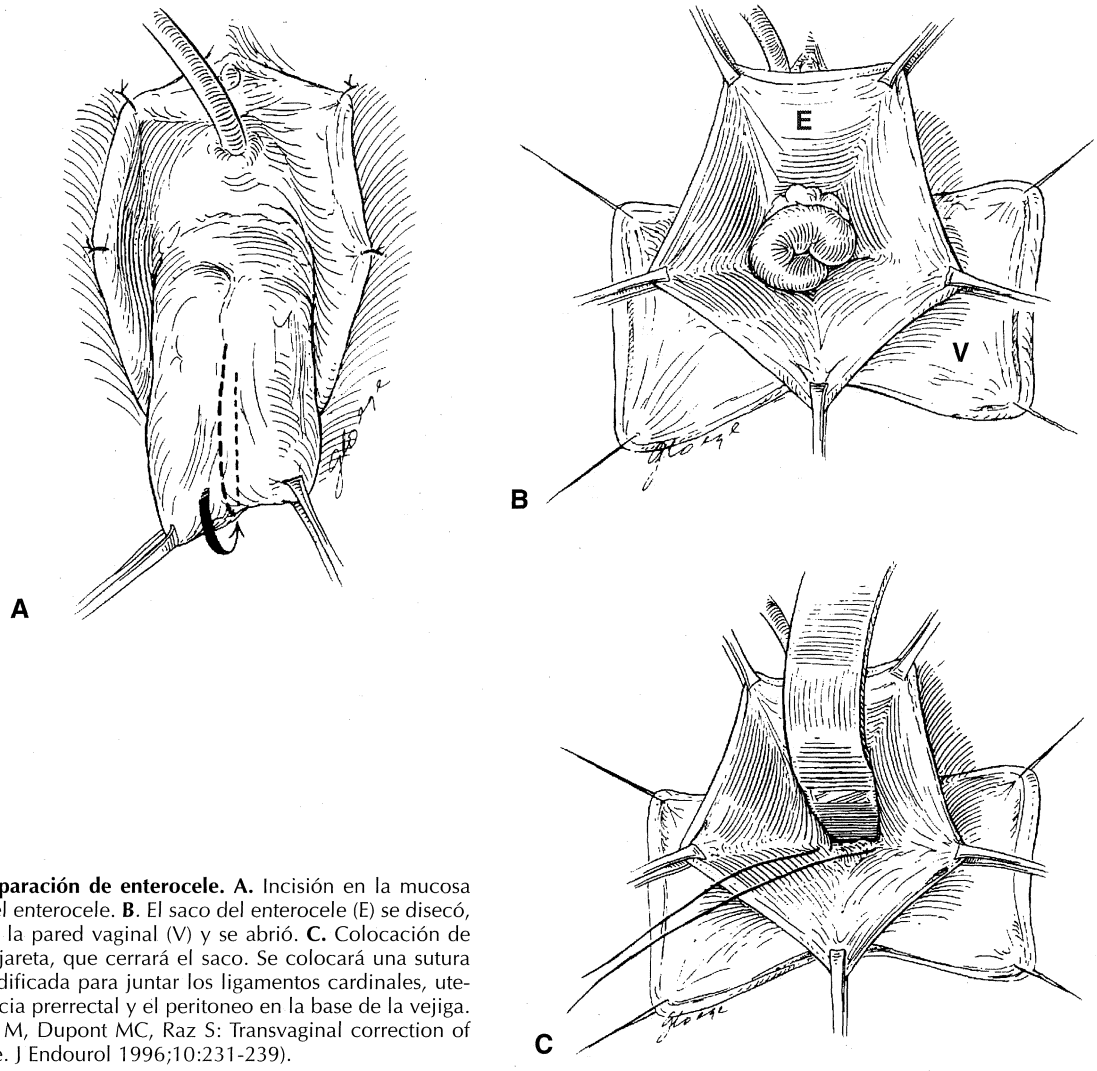


Fig. 30-27. Reparación de enterocele. A. Incisión en la mucosa vaginal sobre el enterocele. **B**. El saco del enterocele (E) se disecó, se lo liberó de la pared vaginal (V) y se abrió. **C.** Colocación de una sutura en jareta, que cerrará el saco. Se colocará una sutura de McCall modificada para juntar los ligamentos cardinales, uterosacros, la fascia prerrectal y el peritoneo en la base de la vejiga. (**A-C**, De Albo M, Dupont MC, Raz S: Transvaginal correction of pelvic prolapse. J Endourol 1996;10:231-239).

McCall modificadas (McCall, 1957) de un material de reabsorción lenta Nº 1 desde afuera de la pared vaginal proximal hasta los ligamentos cardinales y uterosacros a través del saco peritoneal y luego se sacan a través de la pared vaginal (fig. 30-28).

Las jaretas proximal y distal se anudan para obliterar el fondo de saco y elevar el peritoneo. Se liga el saco peritoneal en la base y se reseca. Se administra a la paciente índigo carmín por vía intravenosa y se realiza una cistoscopia para confirmar la integridad de los uréteres y la vejiga.

Para facilitar la reparación de estos defectos, se anudan las suturas de McCall luego de que se reparan las paredes vaginales anterior y posterior. Se recorta el exceso de pared vaginal y se cierra la incisión con puntos continuos de material de reabsorción lenta 2-0.

La mayoría de los trabajos de reparación de enterocele incluyen la reparación de otros defectos, además del informado por Raz y col. (1993). Con esta técnica, 40 de 49 (82%) de las pacientes tuvieron resultados positivos luego de un seguimiento promedio de 15 meses (rango de 3 a 70). Las complicaciones como lesión del recto o del intestino delgado pueden evitarse mediante la inserción cuidadosa de las jaretas, la identificación de la grasa amarilla prerrectal y si se evita ejercer presión al separar. **La evisceración vaginal es rara pero consituye una emergencia quirúrgica que pone en riesgo la vida de la paciente y puede aparecer luego de una histerectomía abdominal o vaginal, o la reparación de un enterocele** (Virtanen y col., 1996; Ginsberg y col., 1998). La reparación de la evisceración puede hacerse por vía vaginal, abdominal o combinada. La obliteración del fondo de saco de Douglas y el cierre firme de la cúpula vaginal, en teoría, pueden prevenir esta complicación. Dado que los uréteres se hallan cercanos a los ligamentos uterosacros, es importante la utilización de índigo carmín y cistoscopia para verificar su permeabilidad como medidas preventivas.

Abordaje abdominal

La reparación transabdominal del enterocele se hace solo cuando debe realizarse otro procedimiento abdominal. Implica la aproximación de los ligamentos uterosacros, si el útero se extrajo y la obliteración del fondo de saco de Douglas con suturas circunferenciales de tipo

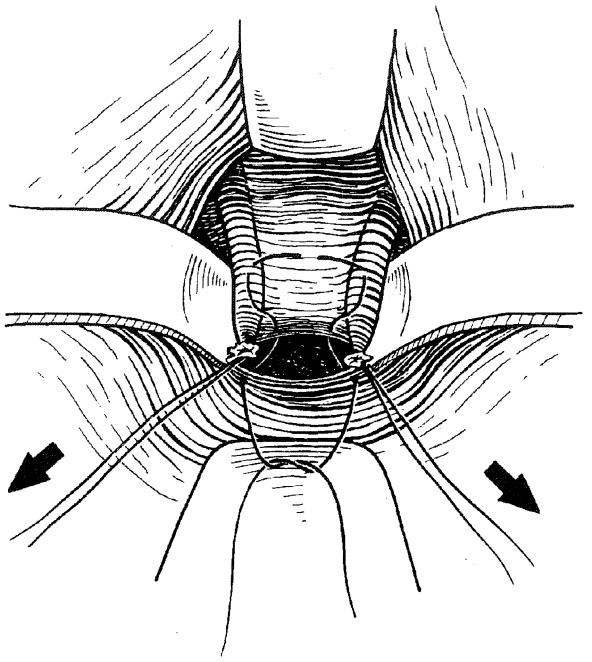


Fig. 30-28. Punto de McCall modificado. (De Nichols DH. Enterocele. In Nichols DH [ed]. Gynecologic and Obstetric Surgery. St. Louis, Mosby, 1993, págs. 420-430.)

Moschcowitz (Moshcowitz, 1912) o suturas anteroposteriores sagitales del tipo Halban (Halban, 1932). Las suturas circunferenciales se empiezan en el fondo del fondo de saco y deben ser dos o tres. Tienden a causar obstrucción ureteral porque el curso de los uréteres es cercano a los ligamentos uterosacros. Ninguna de estas suturas fija con eficacia una cúpula vaginal que tiene poco o ningún sostén. Este tipo de cúpulas requiere una colpopexia aparte o un abordaje vaginal.

Reparaciones del prolapso de cúpula vaginal

Se describieron más de 40 técnicas para tratar el prolapso de cúpula vaginal (Sze y Karram, 1997). El abordaje vaginal para la reconstrucción fue descrito por primera vez en 1892 por Zweifel, y en el presente hay varias técnicas aceptadas. **Hay controversia acerca de la elección del procedimiento vaginal, así como los méritos relativos de los procedimientos de suspensión vaginales con respecto a los abdominales.**

Fijación al ligamento sacroespinoso

El ligamento sacroespinoso se extiende desde la espina isquiática hasta los márgenes laterales del sacro y el cóccix (véase fig. 30-2). Su superficie anterior es muscular y constituye el coccígeo; el ligamento se considera la parte degenerada del músculo. Los agujeros ciáticos mayor y menor están por encima y debajo de este ligamento, respectivamente. Hay muchas estructuras importantes en cercana proximidad y deben evitarse durante el procedimiento. Los vasos hipogástricos están por encima y por dentro. El nervio ciático y la arteria glútea inferior salen de la pelvis a través de la parte baja del agujero ciático mayor (Soames, 1995). Los vasos y el nervio pudendos, así como el nervio del obturador interno, viajan alrededor de la espina isquiática y vuelven a entrar en la pelvis a través del agujero ciático menor, por debajo del diafragma pelviano.

El procedimiento fue descrito por primera vez por Sederle en 1958 y se hizo popular con informes posteriores (Randall y Nichols, 1971; Richter y Albrich, 1981; Nichols, 1982). La indicación primaria era corregir la procidencia total o el prolapso de la cúpula vaginal poshisterectomía cuando el complejo de ligamentos cardinal y uterosacros estaba débil o atrofiado (Sze y Karram, 1997). Las indicaciones se ampliaron para incluir el enterocele poshisterectomía (Morley y DeLancey, 1988) y hay controversia sobre su utilización como medida profiláctica luego de una histerectomía abdominal (Colombo y Milani, 1998; Cruikshank y Cox, 1990).

Técnica, resultados y complicaciones. La posición y la preparación de la paciente son idénticas a las del procedimiento para un enterocele. Se hace una incisión longitudinal en la mucosa vaginal sobre el saco del enterocele y se extiende hasta la pared posterior. La pared vaginal se diseca del saco del enterocle, como se describió antes. Se abre el saco y luego de determinar que no hay sostén cardinal o uterosacro útil, el cirujano moviliza y cierra el saco con jaretas altas y reseca el exceso de tejido (Nichols, 1993b). También se puede exponer el ligamento y colocar las suturas de suspensión antes de abrir y ligar el enterocele, dado que las manipulaciones alrededor del ligamento pueden traccionar de los puntos del enterocele (Chapin, 1997).

Luego el cirujano palpa la espina isquiática con el dedo índice en el espacio rectovaginal y sigue el ligamento que corre por detrás hasta el hueco del sacro. (Es más fácil para un cirujano diestro utilizar el ligamento sacroespinoso derecho.) Debe exponerse el ligamento a través de una ventana que permita la colocación de la sutura. El pilar del recto, o el tejido conectivo lateral entre el recto y la vagina, se penetra con maniobras romas o con tijera de Mayo para entrar en el espacio pararrectal. Se palpa el ligamento sacroespinoso-músculo coccígeo y se agranda con suavidad la ventana hacia el espacio pararrectal. Moviendo el dedo índice y el medio en la ventana se puede exponer el diafragma pelviano, la espina isquiática y el músculo coccígeo.

Se colocan separadores planos de hoja larga, como los de Navratil-Breisky para separar el peritoneo y la vejiga hacia arriba y el recto hacia el medio, y un separador más corto puede comprimir la porción distal del diafragma pelviano hacia el costado. Se colocan puntos a 1,5 a 3 cm por dentro a la espina isquiática, para evitar la lesión de los nervios pudendos y los vasos y a través de la sustancia del ligamento. El ligamento puede tomarse con una pinza larga de Allis o de Babcock o pueden colocarse en forma directa las suturas con un portaagujas largo o un portaligaduras de Deschamps, y recuperarse con un gancho para nervios (fig. 30-29). Se colocan dos suturas de reabsorción lenta Nº 1 o 2. Una tracción suave en el portaligaduras o en la sutura debe mover un poco a la paciente y confirmar la colocación correcta del punto en el ligamento.

Luego se toman las suturas con una pinza y se mantienen así hasta completar el enterocele. Entonces se fija un extremo de cada sutura por debajo de la superficie de la pared vaginal posterior en el área apical. Si va a hacerse una colporrafia posterior, las suturas de suspensión se anudan cuando la colporrafia llega al punto medio de la vagina. El ápice vaginal se anuda entonces con firmeza al ligamento sin que haya un puente de material de sutura.

Las modificaciones para facilitar el pasaje de la aguja son el gancho de Miya (Miya hook) (Miyazaki, 1987), el sistema de recuperación de la sutura automático Shutt (Sharp, 1993) y la utilización de dispositivos de sutura laparoscópica (Schlesinger, 1997).

Los resultados y las complicaciones de 22 informes con un total de 1.229 fijaciones al ligamento sacroespinoso se resumieron en una revisión de Sze y Karram (1997). De las 1.062 pacientes disponibles para el seguimiento, la tasa de curación objetiva, definida como la restauración completa de la anatomía normal de la pelvis en el examen de seguimiento, varió del 8 al 94%. La mayoría de los estudios implicó pacientes que tenían varios defectos reparados al mismo tiempo. Se desarrolló relajación pelviana recurrente en 109 pacientes (18%), incluidos 81 defectos de la pared vaginal anterior, 32 eversiones de la cúpula vaginal, 24 prolapsos de la pared vaginal posterior y 56 defectos de numerosos sitios o no especificados. Se realizaron reoperaciones en 7 de 81 pacientes con defectos anteriores, 20 de 32 con eversión de la cúpula y 4 de 24 con prolapso de la pared posterior. La relativamente alta recurrencia o aparición de prolapso vaginal anterior se mencionó antes y varía del 22 al 92% (Morley y DeLancey, 1988; Shull y col., 1992; Holley y col., 1995). Puede estar causada por la retroversión exagerada de la vagina con exposición de la pared anterior a mayores presiones abdominales o quizás a neuropatía causada por la disección vaginal (Benson y col., 1996).

Otra complicación es la hemorragia, con una tasa de transfusión del 2%. Se registraron cuatro cistotomías y cinco proctotomías tratadas con reparación inmediata. El 3% de las pacientes tuvo dolor glúteo que se resolvió dentro de las 6 semanas. Siete requirieron reoperación con la remoción y la recolocación de las suturas por dolor glúteo severo y neuropatía de los nervios pudendo y ciático o del plexo lumbar. Puede haber estrechamiento y acortamiento de la vagina luego de la operación. También se registró disfunción sexual (Holley y col., 1996) pero la relación con el cambio de la anatomía vaginal no se estableció con claridad (Weber y col., 2000).

Suspensión al ligamento uterosacro

Otra posibilidad es la suspensión de la cúpula vaginal al ligamento uterosacro y se basa en la descripción original de McCall (McCall, 1957) que utiliza los uterosacros como sostén de la cúpula vaginal. Sus ventajas principales son el eje normal resultante de la vagina y evitar la colocación de puntos cerca de estructuras vasculares o nerviosas. Algunos autores también describen la utilización de tejido fascial lateral y posterior a la parte superior de la vagina y también del recto.

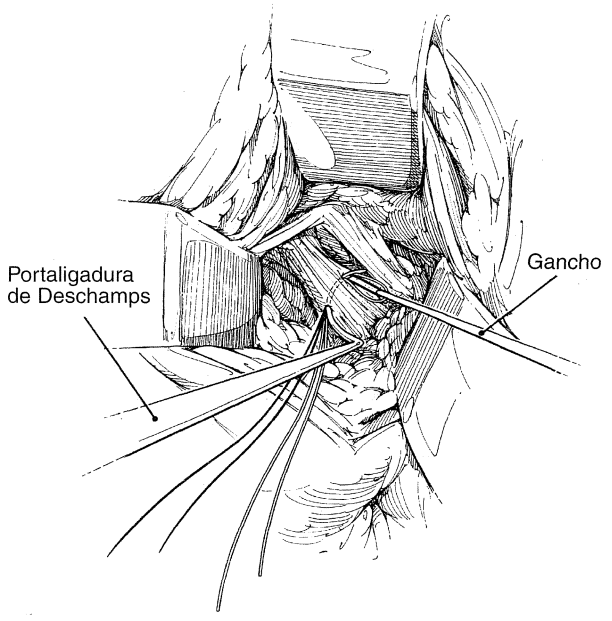


Fig. 30-29. Fijación al ligamento sacroespinoso. Se penetraron el ligamento sacroespinoso y el músculo coccígeo con el borde romo de un portasuturas de Deschamps 2 a 3 cm medial a la espina isquiática. Se utiliza un gancho de nervios para asir las suturas enhebradas con anterioridad. (De Nichols DH: Enterocele. En Nichols DH [ed]. Gynecologic and Obstetric Surgery. St. Louis, Mosby, 1993, págs. 420-430.)

Técnica, resultados y complicaciones. Por medio de una incisión mediana vaginal (Barber y col., 2000; Shully col., 2000), luego de la reflexión del epitelio vaginal desde la fascia pubocervial por delante, el enterocele en el ápice de la cúpula y la fascia rectovaginal por detrás, se entra en el saco del enterocele y se aleja con compresas el intestino. Los remanentes de los ligamentos uterosacros se identifican por detrás y por dentro de las espinas isquiáticas en las posiciones de horas 4 y 8. Se usa una pinza de Allis para aplicar tracción al tejido y el dedo índice contralateral para seguir el tejido fuerte de suspensión del ligamento uterosacro hasta el sacro. Se usa un separador en bayoneta para separar el recto hacia el medio y un separador de Deaver para mantener el intestino y las compresas en sentido cefálico.

Con un portaagujas largo y recto se coloca una sutura no reabsorbible de doble aguja a través del ligamento del lado sacro de la espina isquiática. Se colocan uno o dos puntos adicionales distales (del lado sacro) al punto inicial. El punto más distal saldrá del epitelio vaginal y puede ser de un material de reabsorción lenta. Se colocan dos o tres puntos similares del lado opuesto. Una vez que se colocan todas las suturas suspensorias, se reparan los defectos de la línea media (centrales) que haya en la fascia pubocervical y rectovaginal mediante una plicatura de lado a lado.

Se lleva a cabo una cistoscopia luego de la administración intravenosa de índigo carmín para asegurarse la permeabilidad ureteral. Entonces se usan las suturas de doble aguja para asegurar la parte superior de la porción transversal de la fascia pubocervial y rectovaginal. Cuan-

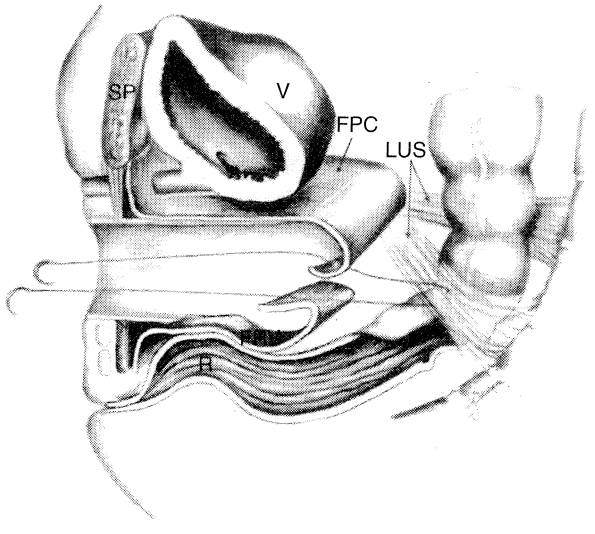


Fig. 30-30. Suspensión al ligamento uterosacro. Vista sagital de una sutura suspensoria en el ligamento uterosacro (LUS) con un extremo a través de la fascia pubocervical (FPC) y otro a través de la fascia rectovaginal (FRV). V, vejiga; SP, sínfisis del pubis; R, recto. (De Shull BL, Bachofen C, Ciates KW, Kuehl TJ. A transvaginal approach to repair of apical an other associated sites of pelvic organ prolapse with uterosacral ligaments. Am J Obstet Gynecol 2000;183:1365-1374.)

do se anudan las suturas, se aproximan las fascias anterior y posterior, y se suspende la cúpula (fig. 30-30). Hay una modificación que implica la colocación de puntos sobre el músculo elevador del ano laterales al recto, en ella se plica el músculo por delante del recto y se suspende la cúpula a este tejido (Lemack y col., 2000).

Sze y Karram (1997) revisaron los resultados de 322 pacientes registradas y seguidas por 1 a 12 años. La tasa de curación fue del 88 al 93%. Treinta y cuatro pacientes (11%) desarrollaron prolapso recurrente (2 anteriores, 9 de cúpula, 11 posteriores y 12 múltiples). Los trabajos posteriores de un total de 881 pacientes (Webb y col., 1998; Barber y col., 2000; Lemack y col., 2000; Shull y col., 2000) mostraron tasas de éxito similares. Se observó recurrencia de prolapso anterior en el 13% (Shull y col., 2000) y el 17% (Lemanck y col., 2000) de las pacientes. Aunque la tasa es menor que la registrada con la fijación al ligamento sacroespinoso, aún es destacable.

Las complicaciones son hemorragia, hematoma de la cúpula, laceración de la vejiga y el recto, y estrechamiento vaginal y acortamiento. Se describió la lesión ureteral intraoperatoria en hasta el 11% (Barber y col., 2000), lo que subrayó la importancia de realizar una cistoscopia intraoperatoria. Si se sospecha obstrucción ureteral, deben reemplazarse los puntos uterosacros homolaterales o pueden necesitarse maniobras adicionales, como ureteroscopia retrógrada con colocación de un tutor.

Suspensión iliococcígea

La fijación bilateral del ápice vaginal a la fascia iliococcígea fue descrita por primera vez en 1963 por Inmon. Este procedimiento implica la colocación bilateral de una o dos suturas de suspensión en la fascia del músculo iliococcígeo justo por delante de las espinas isquiáticas con la fijación de la cúpula. En los trabajos con un total de 233 pacientes, la tasa de éxito varía del 81% (Shull y col., 1993) al 96% (Meeks y col., 1994; Peters y Christensen, 1995). De manera similar a las suspensiones ya descritas, hubo una tasa de recurrencia ligeramente más alta de prolapso de pared anterior en comparación con otros defectos. Un beneficio potencial es la ausencia de estructuras críticas en esa área. Aunque los puntos de suspensión mantienen la alineación normal de la vagina, puede haber acortamiento de la vagina debido a que el ápice quedará anterior a la espina isquiática (Cundiff y Addison, 1998).

Colposacropexia por vía abdominal

El abordaje abdominal está indicado luego del fracaso de la reparación por vía vaginal, cuando se necesita cirugía abdominal simultánea o cuando el cirujano no está familiarizado con el abordaje vaginal (Kobashi y Leach, 2000). El procedimiento implica la fijación de la cúpula vaginal al sacro mediante material autólogo, alogénico o sintético para hacer de puente en la brecha y fue descrito primero por Birnbaum (1973). En los primeros informes se fijaba una malla de suspensión al sacro en el nivel de S3-S4, pero hemorragias importantes requirieron el cambio a la parte superior del sacro y el promontorio (Sutton y col., 1981). Nosotros utilizamos este procedimiento para pacientes con prolapso recurrente.

Técnica, resultados y complicaciones. La paciente se coloca en posición de litotomía baja para permitir un acceso abdominal y vaginal. Si es necesario, puede hacerse primero una colporrafia anterior y posterior por vía vaginal. Se drena la vejiga con un catéter de Foley. Se entra en la cavidad peritoneal a través de una incisión mediana o de Pfannenstiel y se lleva a cabo la laparotomía, se coloca un separador de la pared abdominal y se alejan los intestinos del campo con compresas luego de su movilización fuera de la pelvis. La colocación de un instrumento en la vagina, como una pinza de aro o un dispositivo de anastomosis terminoterminal (EEA) pueden identificar el vértice vaginal. La vejiga y el recto pueden diseçarse para exponer al menos un área de 3×4 cm de pared vaginal. Con el instrumento colocado en la vagina se aplican cuatro puntos totales pero sin mucosa de material monofilamento 1-0 en el vértice desde un fórnix lateral hasta el otro (fig. 30-31). Se dispone una malla de Marlex de longitud adecuada y 3 cm de ancho que se extienda desde la cúpula vaginal hasta el promontorio del sacro. Se colocan los puntos a través de la malla y se anudan, y se coloca una segunda fila de suturas a través de la malla hacia la pared posterior. Entonces puede cerrarse el fondo de saco de Douglas con la técnica de Halban o Moschcowitz, que puede modificarse a una hemi-Moschcowitz de cada lado del sigmoide para evitar la constricción (Hendee, 1997). Se abre con cuidado el peritoneo sobre el promontorio del sacro para exponer la fascia presacra y evitar el sangrado a partir de los vasos presacros. Se corta la malla a medida y se ajusta al promontorio con puntos separados monofilamento 1-0 o un dispositivo la-

paroscópico (Autosuture Protac®) que inserta varias vueltas. Se cierra el peritoneo sacro y todo el peritoneo pelviano que sea posible sobre la malla.

En ocho estudios con un total de 608 pacientes seguidas por al menos un año, la tasa de éxito varió del 85 al 90% (Baker y col., 1990; Maloney y col., 1990; Valaitis y Stanton, 1994; Virtanen y col., 1994) a 93 al 100% (Angulo y Kligman, 1989; Snyder y Krantz, 1991; Timmons y col., 1992; Hendee, 1997). Se informó la recurrencia de cistocele en hasta el 18% (Virtanen y col., 1994) y enterocele en el 12% (Valaitis y Stanton,1994). Otras complicaciones son pequeño riesgo de hemorragia significativa e incidencia del 3,3% de erosión de la malla vaginal (Cundiff y Addison, 1998). La erosión puede manejarse mediante extracción vía vaginal de toda o parte de la malla y una colpocleísis parcial (Timmons y Addison, 1997).

Colpocleísis

El procedimiento original de LeFort de colpocleísis parcial para la procidencia uterina total implicaba la sutura de las paredes entre sí luego de resecar dos tiras vaginales, una anterior y otra posterior (Thompson, 1997), y dejar canales laterales para el drenaje de secreciones cervicales. Es una opción en pacientes de edad avanzada que no son sexualmente activas. La colpocleísis total puede hacerse en mujeres con eversión vaginal poshisterectomía con una tasa de éxito del 90,7% y pocas complicaciones (Morley y DeLancey, 1997). Dado que puede haber tracción hacia abajo resultante del cuello de la vejiga pueden hacerse de manera simultánea procedimientos de la pared anterior para evitar o tratar la incontinencia de esfuerzo. También puede hacerse una perineorrafia para estrechar el hiato urogenital.

Pared vaginal posterior y periné (compartimiento posterior)

Como se mencionó, los rectoceles pueden ser bajos, de la vagina media o altos, o combinaciones de ellos, y los defectos de sostén que causan los rectoceles también se superponen en distintos niveles. Los rectoceles bajos pueden ser consecuencia de la ruptura de los soportes de tejido conectivo de la pared vaginal posterior distal, la membrana perineal y el cuerpo perineal. Los rectoceles de la vagina media y alta resultan de la pérdida de los sostenes laterales (DeLancey, 1992) o de defectos en el tabique rectovaginal (Nichols, 1993c). Los rectoceles altos pueden ser consecuencia de la pérdida de sostén del ápice vaginal. Los posteriores o poshisterectomía pueden acompañar a un rectocele.

Los objetivos de la colporrafia posterior tradicional para la preparación de un rectocele son: 1) plicar la fascia prerrectal y pararrectal en la línea media; 2) estrechar la parte posterior del hiato del elevador con la plicatura de los elevadores, y 3) reparar el cuerpo perineal (perineorrafia) (Raz y col., 1998)**. La reparación estrecha el calibre vaginal de manera efectiva. La perineorrafia cierra el hiato genital, elonga la vagina y da un sostén inferior a la reparación del cistocele.** Se

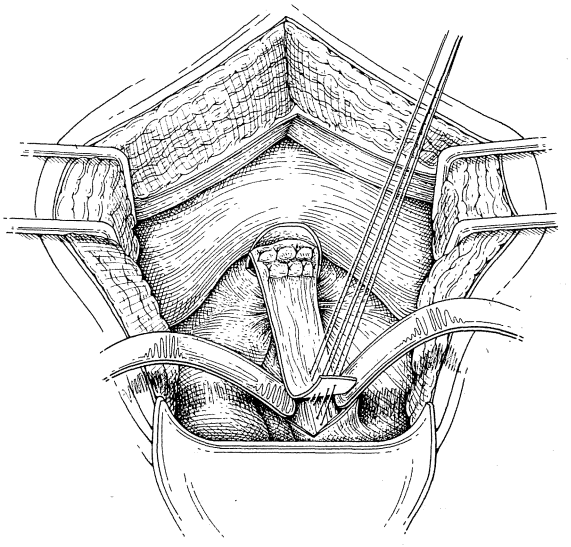


Fig. 30-31. Colposacropexia abdominal. Se fijó el implante al vértice vaginal. El extremo proximal del injerto está fijado al promontorio sacro. (De Thompson JD, Rock JA [eds]. TeLinde's Operative Gynecology. 7th ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1992, págs. 882-883.)

indica la colporrafia posterior si la paciente está sintomática y los síntomas que se atribuyen con frecuencia son constipación, dificultad para defecar, evacuación manual, protrusión y dispareunia (Kenton y col., 1999). Hay alguna evidencia (Wiskind y col., 1992; Kjolhede y col., 1996) y opinión (Raz y col., 1998; Thompson, 1997; Shull, 1999; Kobashi y Leach, 2000) de que se pueden adquirir defectos nuevos si hay debilidad, y por lo tanto los rectoceles asintomáticos pueden tratarse en el momento de la reparación de otros defectos. Sin embargo, no hay evidencia de que la reparación del rectocele ayude a dar sostén a la pared anterior o prevenir la recurrencia de la incontinencia luego de una suspensión (Kobashi y Leach, 2000). Hasta que haya mayor evidencia o beneficio, la cuestión queda librada al juicio clínico del cirujano.

La colporrafia posterior tradicional se describe más adelante. Los investigadores informaron un aumento de dispareunia (Francis y Jeffcoate, 1961; Haase y Skibsted, 1988; Weber y col., 2000) así como de empeoramiento de síntomas defecatorios (Kahn y Stanton, 1997) luego de la reparación. Esto provocó interés en la "reparación discreta" que cierra los defectos en la fascia rectovaginal o el tabique (Richardson, 1993) y puede mejorar los síntomas sexuales e intestinales (Cundiff y col., 1998; Kenton y col., 1999). Esto se comenta más adelante. La plicatura transanal de la pared rectal anterior es otro abordaje descrito (Sullivan y col., 1968), aunque no se mostró que sea superior a la colporrafia tradicional (Arnold y col., 1990).

Colporrafia posterior y perineorrafia

Técnica, resultados y complicaciones. Con la paciente en la posición de litotomía se coloca una gasa em-

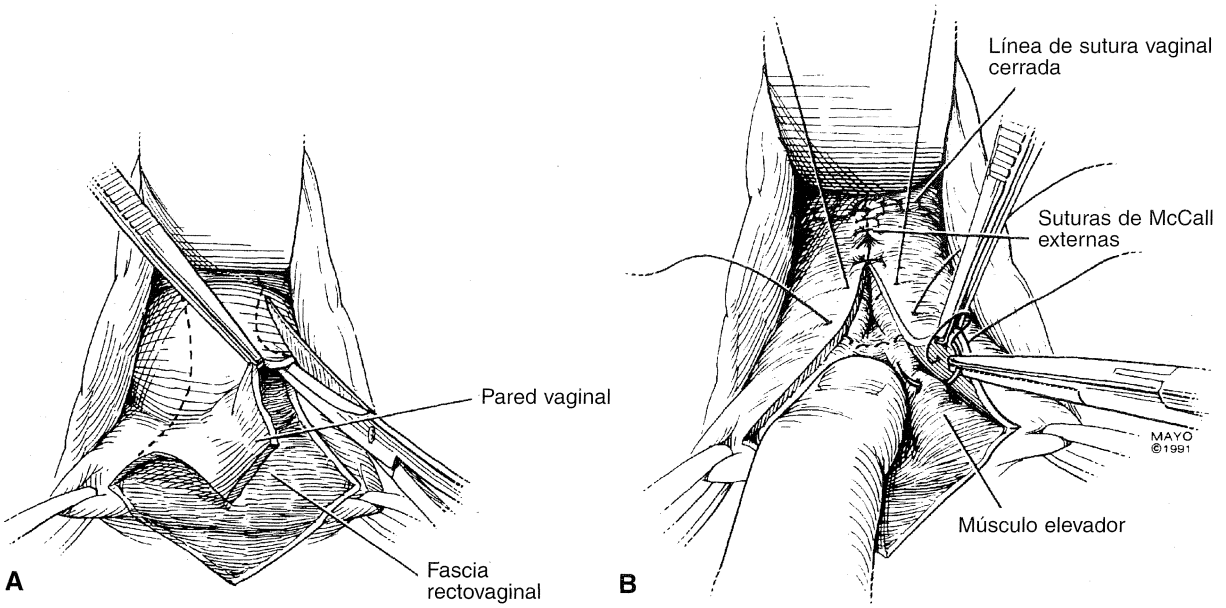


Fig. 30-32. A. Incisión para la preparación del rectocele para exponer la fascia rectovaginal subyacente. **B.** En la parte alta de la vagina se aproximan la pared vaginal y la fascia rectovaginal subyacente en un solo plano. Más abajo se utilizan dos planos. Debe tenerse cuidado de evitar que se forme una cresta de tejido (esta paciente se le colocaron puntos de McCall durante la preparación de la cúpula). (**A** y **B**, de Lee RA.: Atlas of Gynecologic Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1992. Reimpresión con permiso de la Mayo Foundation.)

bebida en povidona yodada en el recto que se aísla del campo operatorio. Se coloca un catéter de Foley en la vejiga, que se separa hacia arriba con un separador de Deaver. Se colocan dos pinzas de Allis a una distancia a cada lado del introito tal que, cuando se aproximan, forman un nuevo introito en el que se pueden acomodar dos o tres dedos. Se marca el ápice del rectocele. Se hace una incisión transversal para resecar la piel entre las dos pinzas de Allis. Éstas se recolocan en el borde de la mucosa vaginal sobre el rectocele. Se infiltra con solución salina a ambos lados de las pinzas de Allis hasta el vértice y con las tijeras de Metzenbaum se abre un plano por debajo de la mucosa. Las tijeras se avanzan y se separan sus hojas hacia el vértice mientras se toma la mucosa para evitar la lesión del recto (fig. 30-32). La mucosa se incide con las tijeras y se reseca el colgajo triangular mientras se evita con cuidado cualquier adherencia rectal a la mucosa. El triángulo resecado no debe generar un exceso de estrechamiento vaginal. Ahora está expuesta la fascia rectovaginal (o prerrectal) debilitada. También puede identificarse la grasa prerrectal. Debe llevarse a cabo la disección de forma lateral para exponer más el tejido pararrectal y los bordes mediales de los músculos elevadores del ano en el hiato.

Puede usarse un separador de Deaver para desplazar el recto hacia atrás, entonces se hace la reconstrucción. Se realiza una sutura continua a punto pasado (o a puntos separados) con un material de reabsorción lenta 2-0 empezando por el vértice (véase fig. 30-32). Ésta incorpora todo el espesor de la mucosa, la fascia rectovaginal (o prerrectal) y partes de la fascia pararrectal hacia la línea media. En el nivel del hiato del elevador, la sutura continua puede incluir la fascia o los músculos elevadores, pueden utilizarse dos o tres puntos separados para aproximar los músculos. Se prosigue la sutura continua hasta el extremo distal. El eje vaginal debe restaurarse con un contorno posterior suave (Raz y col., 1998).

Cuando el cuerpo perineal va a reconstruirse (perineorrafia), puede hacerse una incisión en V entre las pinzas de Allis y el ápice hacia el recto (véase fig. 30-32) y se reseca la piel. La incisión se hace según el tamaño del cuerpo perineal de la paciente. El cuerpo perineal se reconstituye colocando puntos separados en U para aproximar los músculos superficiales y profundos del periné hacia la línea media. Se aproxima la piel con puntos subcuticulares. Debe tenerse cuidado de evitar cerrar el introito de manera demasiado estrecha.

Hay pocas series informadas acerca del seguimiento a largo plazo de la colporrafia posterior. La eliminación del bulto vaginal varía del 76% (Kahn y Stanton, 1997) al 96% (Mellgren y col., 1995). Aunque se informó que los síntomas digestivos mejoraron en el 62 al 88% de las pacientes (Mellgren, y col., 1995; Kahn y Stanton, 1997; Van Laarhoven y col., 1999), Kahn y Stanton (1997) informaron un aumento en la prevalencia de síntomas intestinales, como constipación, evacuación incompleta e incontinencia, en una cohorte de 209 pacientes luego de la reparación. Sin embargo, la causa no se determinó. Se describió dispareunia o apareunia entre el 21 y el 50% de los pacientes (Francis y Jeffcoate, 1961; Haase y Skibsted, 1988; Kahn y Stanton, 1997) y se cree que son secundarias a la plicatura del músculo elevador (Kahn y Stanton, 1997) o a tensión excesiva del introito o la vagina.

La lesión rectal es una complicación posible que puede evitarse mediante la disección cuidadosa del plano submucoso de la vagina e identificando la grasa prerrectal. La rectotomía puede repararse con un cierre en dos

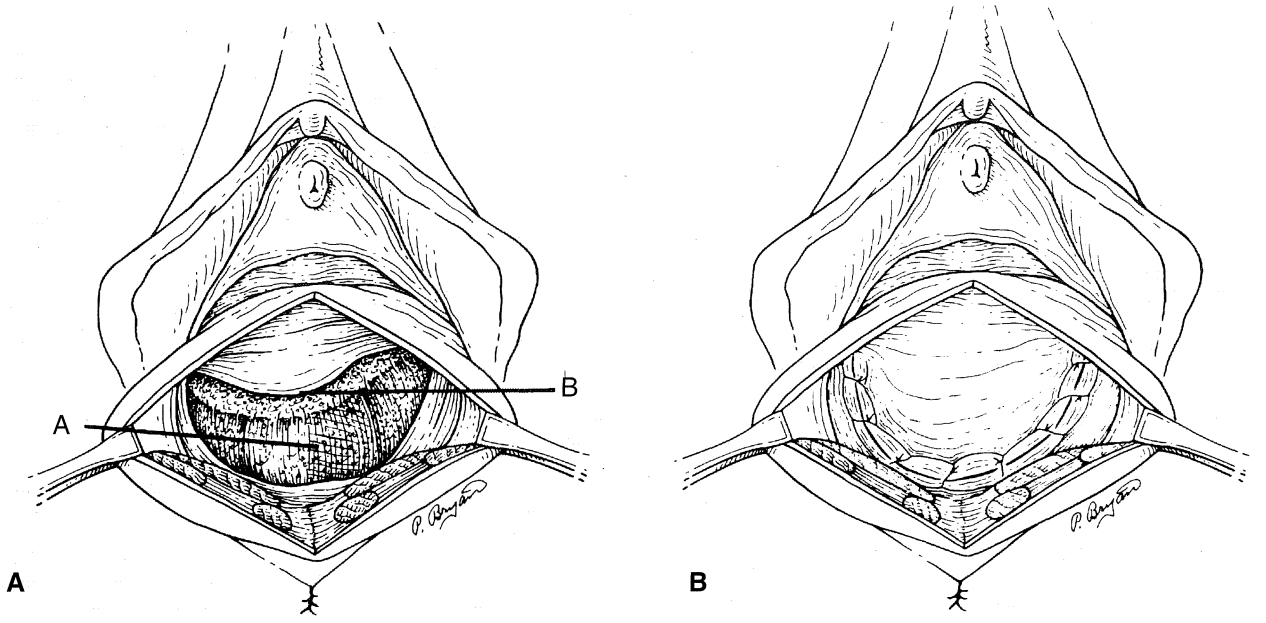


Fig. 30-33. A. Reparación de un rectocele de defecto discreto. Se observa una falla transversa baja en la fascia rectovaginal. A, plano muscular del recto; B, tabique rectovaginal. **B.** El defecto transverso en la fascia se reaproxima para reducir el rectocele. La mucosa se cerrará luego. (**A** y **B**, de Richardson, AC. The rectovaginal septum revisited: Its relationship to rectocele and its importance in rectocele repair. Clin Obstet Gynecol 1993;16[4]:976-983.)

capas con material de sutura de absorción lenta (Kobashi y Leach, 2000).

Reparación del defecto de la fascia rectovaginal

A través de una incisión posterior en la línea media, se diseca la mucosa vaginal hacia los costados para exponer la fascia rectovaginal o el tabique (fig. 30-33). Se identifican laceraciones discretas de la fascia, en general transversas, con un dedo en el recto. Los bordes intactos de la fascia se suturan juntos para cerrar el defecto. Los músculos perineales pueden juntarse antes de cerrar el defecto. No se plican los músculos elevadores del ano.

Se informó la resolución del abultamiento vaginal luego de un año en el 82% (Cundiff y col., 1999) y el 90% (Kenton y col., 1999) de las pacientes. En general, los síntomas intestinales y sexuales también mejoraron. No hubo ensayos clínicos aleatorizados que comparen las distintas reparaciones.

BIBLIOGRAFÍA

Introducción, epidemiología y factores de riesgo

Abrams PH, Blaivas JG, Stanton SL, Andersen JT: Standardisation of lower urinary tract function. Neurourol Urodyn 1988:7:403-427.

Bo K. Maehlum S, Oseid S, Larsen S: Prevalence of stress urinary incontinence among physically active and sedentary female students. Scand J Sport Sci 1989; 11:113-116.

Brown JS, Sawaya G, Thom DH, Grady D: Hysterectomy and urinary incontinence: A systematic review. Lancet 2000;356:535-539.

Brown JS, Seeley DG. Fong J, et al: Urinary incontinence in older women: Who is at risk? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Obstet Gynecol 1996;87:715-721.

Bump RC, McClish DK: Cigarette smoking and urinary incontinence in women. Am J Obstet Gynecol 1992 167:1213-1218.

Bump RC, Norton PA: Epidemiology and natural history of pelvic floor dysfunction. Obstet Gynecol Clin North Am 1998;25:723-746.

Bump RC, Sugarman HJ. Fantl FA, McClish DK: Obesity and lower urinary tract function in women: Effect of surgically induced weight loss. Am J Obstet Gynecol 1992;166:392-399.

Burgio KL, Matthews KA, Engel BT: Prevalence, incidence and correlate of urinary incontinence in healthy, middle-aged women. J Urol 1991:146:1255-1259.

Campbell AJ, Reinken J, McCosh L: Incontinence in the elderly: Prevalence and prognosis. Age Ageing 1985;14:65-70.

Carlson KJ: Outcomes of hysterectomy. Clin Obstet Gynecol 1997;40: 939-946.

Deitel M, Sone E, Kassam HA, et al: Gynecologic-obstetric changes after loss of massive excess weight following bariatric surgery. J Am Coll Nutr 1988;7:147-153.

Diokno AC, Brock BM, Brown MB, Herzog R: Prevalence of urinary incontinence and other urological symptoms in the non-institutionalized elderly. J Urol 1986;136:1022-1025.

Diokno AC, Brock BM, Herzog AR, Bromberg J: Medical correlates of urinary incontinence in the elderly. Urology 1990:36:129-138.

Elving LB, Foldspang A, Lam OW, Mommsen S: Descriptive epidemiology of urinary incontinence in 3100 women age 30-59. Scand J Urol Nephrol 1989; 1255: 37-43.

Falconer C, Ekman G, Malmstrom A, Ulmsten synthesis in stress-incontinent women. Obstet 1994;84:583-586.

Fantl JA, Newman DK, Colling J, et al: Urinary Acute and Chronic Management. Clinical Practice Guideline Nro. 2, 1996 Update (AHCPR Publication No. 96-0682). Rockville, Md, U.S Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, March 1996.

Foldspang A, Mommsen S, Lam GW, Elving L: Parity as a correlate of adult female urinary incontinence prevalence. J Epidemiol Community Health 1992;46:595-600.

Gordon D, Groutz A, Goldman G, et al: Anal incontinence: Prevalence among females attending a urogynecologic clinic. Neurourol Urodyn 1999;18:199-204.

Hampel C, Wienhold N, Benken N, et al: Definition of overactive bladder and epidemiology of incontinence. Urology 1997;50(Suppl): 4-14.

Hobbs FB, Damon BL: 65 + in the United States. U.S. Department of Commerce, Bureau of the Census, 1999.
Hording U, Pedersen KH, Sidenius K, Hedegaard L: Urinary incontinence in 45-year old women. Scand J Urol Nephrol 1986;20:183-186.
Hunskaar S, Arnold EP, Burgio K, et al: Epidemiology and natural history of urinary incontinence. In Abrams P, Khoury S, Wein A (eds): Incontinence: First International Consultation. Plymouth, United Kingdom, Health Publication, 1999, pp 197-226.
Jolleys JV: Reported prevalence of urinary incontinence in women in a general practice. BMJ 1988;296:1300-1302.
Jorgensen S, Hein HO, Gyntelberg F: Heavy incontinence in women in a general practice. BMJ 1994;44:47-49.
Ju CC, Swan LK, Merriman A, et al: Urinary incontinence among the elderly people of Singapore. Age Ageing 1991;20:262-266.
Kilkku P: Supravaginal uterine amputation versus hysterectomy with reference to subjective bladder symptoms and incontinence. Acta Obstet Gynecol Scand 1985;64:375-379.
Kjolhede P, Noren B, Ryden G: Prediction of genital prolapse after Burch colposuspension. Acta Obstet Gynecol Scand 1996;75:266-270.
Klein MC, Gauthier RJ, Robbins JM, et al: Relationship of episiotomy to perineal trauma and morbidity, sexual dysfunction, and pelvic floor relaxation. Am J Obstet Gynecol 1994;171:591-598.
Kondo A, Narushima M, Yoshikawa Y, Hayashi H: Pelvic fascia strength in women with stress urinary incontinence in comparison with those who are continent. Neurourol Urodyn 1994;13:507-513.
Krisiloff M, Puchner PJ, Tretter W, et al: Pregnancy in women with bladder exstrophy. J Urol 1978;119:478-479.
Kuh D, Cardozo L, Hardy R: Urinary incontinence in middle aged women: Childhood enuresis and other lifetime risk factors. J Epidemiol Community Health 1999;53:453-458.
Lagro-Janssen T, Smits A, van Weel C: Urinary incontinence in women and the effects on their lives. Scand J Prim Health Care 1992;10:211-216.
Lee KS, Chan CJ, Merriman A, et al: Clinical profile of elderly urinary incontinence in Singapore: A community-based study. Ann Acad Med Singapore 1991;20:736-739.
Leroi AM, Weber J, Menard JF, et al: Prevalence of anal incontinence in 409 patients investigated for urinary incontinence. Neurourol Urodyn 1999;18:579-590.
Loret de Mola JR, Carpenter S: Management of genital prolapse in neonates and young women. Obstet Gynecol Surv 1996;51:253-260.
Lubowski DZ, Swash M, Nichols J, Henry MM: Increase in pudendal nerve terminal motor latency with defecation straining. Br J Surg 1988;75:1095-1097.
Mant J, Painter R, Vessy M: Epidemiology of genital prolapse: Observations from the Oxford Family Planning Association study. Br J Obstet Gynaecol 1997;104:579-585.
Milsom I, Ekelund P, Molander U, et al: The influence of age, parity, oral contraception, hysterectomy, and menopause on the prevalence of urinary incontinence in women. J Urol 1993;149:1459-1462.
Molander U, Milsom I, Ekelund P, Mellstrom D: An epidemiological study of urinary incontinence and related urogenital symptoms in elderly women. Maturitas 1990;12:51-60.
Moller LA, Lose G, Jorgensen T: Incidence and remission rates of lower urinary tract symptoms at one year in women aged 40-60: Longitudinal study. BMJ 2000a;320:1429-1432.
Moller LA, Lose G, Jorgensen T: The prevalence and bothersomeness of lower urinary tract symptoms in women 40-60. Acta Obstet Gynecol Scand 2000b;79:298-305.
Mommsen S, Foldspang A: Body mass index and adult female urinary incontinence. World J Urol 1994;12:319-322.
Nelson R, Norton N, Caulley E, Furner S: Community-based prevalence of anal incontinence. JAMA 1995;274:559-561.
Nemir A, Middleton RP: Stress incontinence in young nulliparous women. Am J Obstet Gynecol 1954;68:1166-1168.
Norton P, Baker J, Sharp H, Warenski JC: Genitourinary prolapse and joint hypermobility in women. Obstet Gynecol 1995;85:225-228.
Norton P, Boyd C, Deak S: Abnormal collagen ratios in women with genitourinary prolapse. Neurourol Urodyn 1992;11:2-4.
Nygaard IE: Does prolonged high-impact activity contribute to later urinary incontinence? A retrospective cohort study of female Olympians. Obstet Gynecol 1997;90:718-722.
Nygaard IE, Rao SS, Dawson JD: Anal incontinence after sphincter disruption: A 30-year retrospective cohort study. Obstet Gynecol 1997;89:896-901.
Nygaard IE, Thompson FL, Svengalis S, Albright JP: Urinary incontinence in elite nulliparous adults. Obstet Gynecol 1994;84:183-187.
O'Brien J, Austin M, Sethi P, O'Boyle P: Urinary incontinence: Prevalence, need for treatment, and effectiveness of intervention by nurse. BMJ 1991;303:1308-1312.
Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, et al: Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. Obstet Gynecol 1997;89:501-506.
Popovic JR, Kozac LJ: National Hospital Discharge Survey: Annual summary, 1998. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat 2000;13(148).
Rekers H, Drogendijk AC, Valkenburg HA, Riphagen F: The menopause, urinary incontinence and other symptoms of the genito-urinary tract. Maturitas 1992;15:101-111.
Resnick NM, Yalla SV, Laurino E: The pathophysiology of urinary incontinence among institutionalized elderly persons. N Engl J Med 1989; 320:1-7.
Samuelsson E, Victor A, Svardsudd K: Determinants of urinary incontinence in a population of young and middle-aged women. Acta Obstet Gynecol Scand 2000;79:208-215.
Seim A, Ericksen BC, Hunskaar S: A study of female urinary incontinence in general practice: Demography, medical history, and clinical findings. Scand J Urol Nephrol 1996;30:465-471.
Shull BL, Capen CV, Riggs MW, Kuehl TJ: Preoperative and postoperative analysis of site-specific pelvic support defects in 81 women treated with sacrospinous ligament suspension and pelvic reconstruction. Am J Obstet Gynecol 1992; 166:1764-1761.
Smith D, Tillipman H: The older population in the United States: March 1999. Current Population Reports. P20-532. U.S. Census Bureau, September 2000.
Snooks SJ, Swash M: Abnormalities of innervation of the urethral striated sphincter musculature in urinary incontinence. Br J Urol 1984; 56:401-405.
Sommer P, Bauer T, Nielsen KK, et al: Voiding patterns and prevalence of urinary incontinence in women: A questionnaire survey. Br J Urol 1990;66:12-15.
Spence-Jones C, Kamm MA, Henry MM, Hudson CN: Bowel dysfunction: A pathogenic factor in uterovaginal prolapse and stress urinary incontinence. Br J Obstet Gynaecol 1994;101:147-152.
Takamura S, Hiyake K, Takeushi J: The relation between overweight and urinary incontinence in postmenopausal women: A case control study. J North Am Menopause Soc 1994;1:99.
Tampakoudis P, Tantanassis T, Grimbizis G, et al: Cigarette smoking and urinary incontinence in women–a new calculative method of estimating the exposure to smoke. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1995;63:27-30.
Thomas TM, Plymat KR, Blannin J, Meade TW: Prevalence of urinary incontinence. BMJ 1980;281:1243-1245.
Vervest HA, Kiewiet de Jonge M, Vervest TM, et al: Micturition symptoms and urinary incontinence aher non-radical hysterectomy. Acta Obstet Gynecol Scand 1988;67:141-146.
Wiskind AK, Creighton SM, Stanton SL: The incidence of genital prolapse after Burch colposuspension. Am J Obstet Gynecol 1992;167: 399-405.
Wolin LH: Stress incontinence in young healthy nulliparous female subjects. J Urol 1969;101:545-549.
Woodhouse CRJ, Hinsch R: The anatomy and reconstruction of the adult female genitalia in classical exstrophy. Br J Urol 1997,79:618-622.
Yarnell JW, Voyle GJ, Richards CJ, Stephenson TP: The prevalence and severity of urinary incontinence in women. J Epidemiol Community Health 1981;35:71-74.
Yarnell JW, Voyle GJ, Richards CJ, Stephenson TP: Factors associated with urinary incontinence in women. J Epidemiol Community Health 1982;36:58-63.

Anatomía, fisiopatología, acceso quirúrgico y clasificación anatómica

Aronson MP, Bates SM, Jacoby AF, et al: Periurethral and paravaginal anatomy: An endovaginal magnetic resonance imaging study. Am J Obstet Gynecol 1995;173:1702-1708.
Bannister LH, Dyson M: Reproductive system. In Williams PL, Bannister LH, Berry MM, et al (eds): Gray's Anatomy, 38th ed. New York Churchill Livingstone, 1995, pp 1847-1880.

Berglas B, Rubin JC: Study of the supportive structures of the uterus by levator myography. Surg Gynecol Obstet 1953;97:677-692.
Blaivas JG, Romanzi LJ, Heritz DM: Urinary incontinence: Pathophysiology, evaluation, treatment overview, and nonsurgical management. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds): Campbell's Urology, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 1007-1043.
Brooks JD: Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds): Campbell's Urology, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 89-128.
Critchley HO, Dixon JS, Gosling JA: Comparative study if the periurethral and perianal parts of the human levator ani muscle. Urol Int 1980;35:226-232.
DeLancey JO. Hurd WW: Size of the urogenital hiatus in the levator ani muscles in normal women and women with pelvic organ prolapse. Obstet Gynecol 1998;91:364-368.
DeLancey JOL: Pubovesical ligament: A separate structure from the urethral supports ("pubourethral ligaments"). Neurourol Urodyn 1989;8:53-61.
DeLancey JOL: Anatomic aspects of vaginal eversion after hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 1992;166:1717-1728.
DeLancey JOL: Anatomy and biomechanics of genital prolapse. Clin Obstet Gynecol 1993;36:897-909.
DeLancey JOL: Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: The hammock hypothesis. Am J Obstet Gynecol 1994:170:1713-1723.
DeLancey JOL: Structural anatomy of the posterior pelvic compartment as it relates to rectocele. Am J Obstet Gynecol 1999;180:815-823.
Fielding JR, Dumani H, Schreyer AG, et al: MR-based three-dimensional modeling of the normal female pelvic floor in women: Quantification of muscle mass. AJR Am J Roentgenol 2000;174:657-660.
Fitzpatrick CC, Elkins TE, DeLancey JO: The surgical anatomy of needle bladder neck suspension. Obstet Gynecol 1996;87:44-49.
Gilpin SA, Gosling JA, Smith ARB, Warrell DW: The pathogenesis of genito-urinary prolapse and stress urinary incontinence of urine: A histological and histochemical study. Br J Obstet Gynaecol 1989:96: 15-23.
Gosling J, Alm P, Banch G, et al: Cross anatomy of the lower urinary tract. In Abrams P, Khoury S, Wein A (eds): Incontinence: First International Consultation. Plymouth, United Kingdom, Health Publication, 1999, pp 21-56.
Gosling JA, Dixon JS, Critchley HOD, Thompson SA: A comparative study of the human external sphincter and periurethral levator ani muscles. Br J Urol 1981;53:35-41.
Henry MM, Parks AG, Swash M: The pelvic floor musculature in the descending perineum syndrome. Br J Surg 1982:69:470-472.
Kirschner-Hermanns R, Wein B, Niehaus S, et al: The contribution of magnetic resonance imaging of the pelvic floor to the understanding of urinary incontinence. Br J Urol 1993;72:715-718.
Klutke CG, Siegel CL: Functional female pelvic anatomy. Urol Clin North Am 1995;22:487-498.
Krantz KE: The anatomy of the urethra and anterior vaginal wall. Am J Obstet Gynecol 1951;62: 374-386.
Lawson JON: Pelvic anatomy: I. Pelvic floor muscles. Ann R Coll Surg Engl 1974;54:244-252.
Milley PS, Nichols DH: A correlative investigation of the human rectovaginal septum. Anat Rec 1969;163:433-451.
Milley PS, Nichols DH: The relationship between the pubo-urethral ligaments and the urogenital diaphragm in the human female. Anat Rec 1971;170:281-283.
Mostwin JL, Yang A, Sanders R, Genadry R: Radiography, sonography, and magnetic resonance imaging for stress incontinence: Contributions, uses and limitations. Urol Clin North Am 1995;22:539-549.
Nichols DH: Rectocele and perineal defect. In Nichols DH (ed): Gynecologic and Obstetric Surgery. St. Louis, CV Mosby, 1993, pp 363-385.
Nichols DH: Central compartment defects. In: Rock JA, Thompson JD (eds): TeLinde's Operative Gynecology, 8th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 1006-1030.
Norton PA: Pelvic floor disorders: The role of fascia and ligaments. Clin Obstet Gynecol 1993;36:926-938.
Olerich TM: The striated urogenital sphincter muscle. Anat Rec 1983: 205:223-232.
Raz S. Stothers L, Chopra A: Vaginal reconstructive surgery for incontinence and prolapse. In Waish PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds): Campbell's Urology, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 1059-1094.
Reiffenstuhl G: Practical pelvic anatomy for the gynecologic surgeon. In Nichols DH (ed): Gynecologic and Obstetric Surgery. St. Louis, CV Mosby, 1993, pp 26-71.
Richardson AC: The anatomic defects in rectocele and enterocele. J Pelvic Surg 1995;1:214-221.
Richardson AC, Edmunds PB, Williams NL: A new look a pelvic relaxation. Am J Obstet Gynecol 1976;126:568-573.
Salmons S: Muscle. In Williams PL, Bannister LH, Berry MM, et al (eds): Gray's Anatomy, 38th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 737-900.
Soames RW: Skeletal system. In Williams PL, Bannister LH, Berry MM, et al (eds): Gray's Anatomy, 38th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 425-736.
Strohbehn K: Normal pelvic floor anatomy. Obstet Gynecol Clin North Am 1998;25:683-705.
Thompson DJ: Surgical correction of defects in pelvic supports: pelvic organ prolapse. In Rock JA, Thompson JD (eds): TeLinde's Operative Gynecology, 8th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven. 1997, pp 951-979.
Walters EG: Vaginal prolapse. Gynecology 1956;8:432.
Weber AM, Walters MD: Anterior vaginal prolapse: Review of anatomy and techniques of surgical repair. Obstet Gynecol 1997;89:311-318.
Wilson PD, Dixon JS, Brown ADG, Gosling JA: Posterior pubourethral ligaments in normal and genuine stress incontinent women. J Urol 1983;130:802-805.
Zacharin RF: The suspensory mechanism of the female urethra. J Anat 1963;97:423-427.

Evaluación clínica, clasificación y pruebas adicionales

Abrams PH, Blaivas JG, Stanton SL, Andersen JT: Standardisation of lower urinary tract function. Neurourol Urodyn 1988;7:403-427.
American College of Obstetricians and Gynecologists: Pelvic organ prolapse (ACOG Technical Bulletin No. 214). Washington. DC, ACOG, 1995.
Amundsen C, Lau M, English SF, McGuire EJ: Do urinary symptoms correlate with urodynamic findings' J Urol 1999;161:1871-1874.
Baden WF, Walker TA: Genesis of the vaginal profile: A correlated classification of vaginal relaxation. Clin Obstet Gynecol 1972;15: 1048-1054.
Barber MD, Cundiff GW, Weidner AC, et al: Accuracy of clinical assesment of paravaginal defects in women with anterior vaginal wall prolapse. Am J Obstet Gynecol 1999:181:87-90.
Basson R, Berman J, Burnett A, et al: Report of the International Consensus Development Conference on female sexual dysfunction: Definition and classifications. J Urol 2000;163:888-893.
Beecham CT: Classification of vaginal relaxation. Am J Obstet Gynecol 1980; 136:957-958.
Bergman A, Bader K: Reliability of the patient's history in the diagnosis of urinary incontinence. Int J Gynaecol Obstet 1990;32:255-259.
Bergman A, Bhatia NN: Urodynamic appraisal of the Marshall-Marchetti test in women with stress urinary incontinence. Urology 1987:29:458-462.
Bergman A, Koonings PP, Ballard CA: Predicting postoperative urinary incontinence development in patients undergoing operation for genitourinary prolapse. Am J Obstet Gynecol 198%; 158:1171-1175.
Berkeley C, Bonney V: A Textbook of Gynecologic Surgery, 3rd ed. London, Cassell, 1935.
Beverly CM, Walters MD, Weber AM, et al: Prevalence of hydronephrosis in patients undergoing surgery for pelvic organ prolapse. Obstet Gynecol 1997;90:37-41.
Bhatia NN, Bergman A: Urodynamic appraisal of the Bonney test in women with stress urinary incontinence. Obstet Gynecol 1983;62: 696-699.
Black N, Griffiths J, Pope C: Development of a symptom severity index and a symptoms impact index for stress incontinence in women. Neurourol Urodyn 1996;15:630-640.
Bland DR, Earle BB, Vitalins MZ, Burke G: Use of the pelvic organ prolapse staging system of the International Continence Society, American Urogynecologic Society, and Society of Gynecologic Surgeons in perimenopausal women. Am J Obstet Gynecol 1999;181: 1324-1328.

Bump RC, Fant JA, Jurt WG: The mechanism of urinary continence in women with severe uterovaginal prolapse: Results of barrier studies. Obstet Gynecol 1988;72:291.

Bump RC, Mattiasson A, Bo K, et al: The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. Am J Obstet Gynecol 1996;175:10-17.

Chassagne S, Bernier PA, Haab F, et al: Proposed cutoff values to define bladder outlet obstruction in women. Urology 1998;51:408-411.

Coates KW, Harris RL, Cunditf GW, Bump RC: Uroflowmetry in women with urinary incontinence and pelvic organ prolapse. Br J Urol 1997;80:217-221.

Comiter CV, Vasavada SP, Barbaric ZL, et al: Grading pelvic prolapse and pelvic floor relaxation using dynamic magnetic resonance imaging. Urology 1999;54:454-457.

Crystle CD, Charme LS, Copeland WE: Q-tip test in stress urinary incontinence. Obstet Gynecol 1971:38:313-315.

Cundift GW, Weidner AC, Visco AG, et al: An anatomical and functional assessment of the discrete defect rectocele repair. Am J Obstet Gynecol 1998:179:1451-1457.

Dietz HP, McKnoulty L, Clarke B: Translabial color Doppler for imaging in urogynecology: A preliminary report. Ultrasound Obstet Gynecol 1999:14:144-147.

Dietz HP, Wilson PD: Anatomical assessment of the bladder outlet and proximal urethra using ultrasound and videocystourethrography. Int Urogynecol J 1998;9:365-369.

Diokno AC, Dimaculangan RR, Lim EU, Steinen BW: Office based criteria tor predicting type II stress incontinence without further evaluation studies. J Urol 1999:161:1263-1267.

Donovan J, Abrams P, Peters TJ: The ICS-"BPH" Study: The psychometric validity and reliability of the ICSmale questionnaire. Br J Urol 190:77:554-562.

Donovan J, Naughton M, Gotoh M, et al: Symptom and quality of life assessment. In Abrams P, Khoury S, Wein A (eds): Incontinence: First International Consultation. Plymouth, United Kingdom, Health Publication, 1999, pp 295-331.

Doran J. Robens M: Acute urinary retention in the female. Br J Urol 1975:47:793-796.

Dugan E, Cohen SJ, Robinson D, et al: The quality of life with older adults with urinary incontinence: Determining generic and condition specitic predictors. Qual Life Res 1998:7:337-344.

Fantl JA, Cardozo L, Ekberg J, McClish DK: Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: A meta-analysis. First report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. Obstet Gynecol 1994;83:12-18.

Fantl JA, Hun WG, Bump RC, et al: Urethral axis and sphincteric function. Am J Obstet Gynecol 1986:155:554-558.

Fantl JA, Wyman JF, McClish DK, Bump RC: Urinary incontinence in community-dwelling women: Clinical, urodynamic and severity characteristics. Am J Obtet Gynecol 1990;162:946-951.

Fantl JA, Wyman JF, McClish DK, et al: Efficacy of bladder training in older women with urinary incontinence. JAMA 1991:265:609-613.

Fianu S, Kjaeldgaard A, Larson B: Preoperative screening for latent stress incontinence in women with cystocele. Neurourol Urodyn 1985:4:3.

Field SM, Hilton P: The prevalence of sexual problems in women attending for urodynamic investigations. Int Urogynecol J 1993;4:212-215.

Fielding JR, Griffiths DJ, Versi E, et al: MR imaging of pelvic floor continence mechanisms in the supine and sitting positions. AJR Am J Roentgenol 1998: 171:1607-1610.

Gleason DM, Reilly RJ, Kreuzer F: Apical suspension test. Urology 1980;16:284-285.

Goh V, Halligan S, Kaplan G, et al: Dynamic MR imaging of the pelvic floor in asymptomatic subjects. AJR Am J Roentgenol 2000;174: 661-666.

Haase P, Skibsted L: Influence of operations for stress incontinence and/or genital descensus on sexual life. Acta Obstet Gynecol Scand 1988;67:659-661.

Haeusler G, Hanzal E, Joura E, et al: Differential diagnosis of detrusor instability and stress-incontinence by patient history: The Gaudenz-Incontinence-Questionnaire revisited. Acta Obstet Gynecol Scand 1995;74:635-637.

Hall AF, Theofrastous IP, Cundiff GC, et al: Inter- and intra-observer reliability of the proposed International Continence Society, Society of Gynecologic Surgeons, and American Urogynecologic Society pelvic organ prolapse classification system. Am J Obstet Gynecol 1996;175:1467-1471.

Harri RL, Cundiff GW, Coates KW, Bump RC: Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in nulliparous women. Obstet Gynecol 1998;92:951-954.

Healy JC, Halligan S, Reznek RH, et al: Patterns of prolapse in women with symptoms of pelvic floor weakness: Assessment of MR imaging. Radiology 1997:203:77-81.

Iosif CS: Sexual function after colpoystourethropexy in middle-aged women. Urol Int 1988;43:231-233.

Jackson S, Donovan J, Brookes S, et al: The Bristol Female Lower Urinary Tract Symptoms questionnaire: Development and psychometric testing. Br J Urol 1996;77:805-812.

Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, Salvatore S: A new questionnaire to assess the quality of life of urinary incontinent women. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104:1374-1379.

Kelvin FM, Maglinte DD, Hale DS, Benson JT: Female pelvic organ prolapse: A comparison of triphasic dynamic MR imaging and triphasic fluoroscopic cystocolpoproctography. AJR Am J Roentgenol 2000;174:81-88.

Kenton K, Shott S, Brubaker L: Outcome after rectovaginal fascia reattachment for rectocele repair. Am J Obstet Gynecol 1999;18:1360-1363.

Klarskov P, Andersen JT, Asmussen CF, et al: Acute urinary retention in women: A prospective study of 18 consecutive cases. Scand J Urol Nephrol 1987;21:29-31.

Kobak WH, Rosenberg K, Walters MD: Interobserver variation in the assessment of pelvic organ prolapse. Int Urogynecol J 1996;7:121-124.

Laumann EO, Paik AMA, Rosen RC: Sexual dysfunction in the United States: Prevalence and predictors. JAMA 1999;281:537-544.

Lee PS, Reid DW, Saltmarche A, Linton L: Measuring the psychosocial impact of urinary incontinence: The York Incontinence Perceptions Scale (YIPS). J Am Geriatr Soc 1995;43:1275-1278.

Lemack GE, Zimmem PE: Predictability of urodynamic findings based on the Urogenital Distress Inventory-6 questionnaire. Urology 1999;54:461-466.

Lemack GE, Zimmem PE: Identifying patients who require urodynamic testing before surgery for stress incontinence based on questionnaire information and history. Urology 2000:55:506-511.

McGuire E: Bladder instability and stress incontinence. Neurourol Urodyn 1988:7:563-567.

Migliorini GD, Glenning PP: Bonney's test–fact or fiction? Br J Obstet Gynaecol 1987;94: 157-159.

Miyazaki FS. The Bonney test: A reassessment. Am J Obstet Gynecol 1997;177:1322-1329.

Montella JM, Cater JR: Comparison of measurements obtained in the supine and sitting position in the evaluation of pelvic organ prolapse. Int Urogynecol J 1995;6:304.

Mostwin JL, Yang A, Sanders R, Genadry R: Radiography, sonography, and magnetic resonance imaging for stress incontinence. Urol Clin North Am 1995:22:539-549.

Nitti V, Combs AJ: Correlation of Valsalva leak point pressure with subjective degree of stress urinary incontinence in women. J Urol 1996; 155:281-285.

Nitti VW, Tu LM, Gitlin J: Diagnosing bladder outlet obstruction in women. J Urol 1999;161:1535-1540.

Nochajski TH, Bums PA, Pranikoff K, Dittmar SS: Dimensions of urine loss among older women with genuine stress incontinence. Neurourol Urodyn 1993;12:223-233.

Ouslander JG, Hepps K, Raz S, Su HI,: Genitourinary dystunction in a geriatric outpatient population. J Am Geriatr Soc 1986;34:507-514.

Peschers U, Schaer G, Anthuber C, et al: Changes in vesical neck mobility following vaginal delivery. Obstet Gynecol 1996;88:1001-1006.

Pierson CA: Assessment and quantification of urine loss in incontinent women. Nurse Practitioner 1984;9:18-19.

Porges RF: A practical system of diagnosis and classification of pelvic relaxation. Surg Gynecol Obstet 1963;117:761-773.

Raz S, Erickson DR: SEAPI QMM Incontinence classification system. Neurourol Urodyn 1992;11:187-199.

Raz S, Stothers L, Young G, et al: Vaginal wall sling for anatomical incontinence and intrinsic sphincter dysfunction: Efficacy and outcome analysis. J Urol 1996;156:166-170.

Romanzi LJ, Chaikin DC, Blaivas JG: The effect of genital prolapse on voiding. J Urol 2000;161:581-586.

Rosenzweig BA, Pushkin S, Blumenfeld D, Bhatia NN: Prevalence of abnormal urodynamic test results in continent women with severe genitourinary prolapse. Obstet Gynecol 1992;79:539.
Schussler B, Peschers U: Standardisation of terminology in female genital prolapse according to the new ICS criteria: Inter-examiner reproducibility. Neurourol Urodyn 1995;14:437-438.
Shull BL: Clinical evaluation of women with pelvic support defects. Clin Obstet Gynecol 1993;36:939-951.
Shull BL, Halaska M, Hun G, et al: Physical examination. In Abrams P, Khoury S, Wein A (eds): Incontinence: First International Consultation. Plymouth, United Kingdom, Health Publication, 1999, pp 333-349.
Shumaker SA, Wyman JF, Uebersax JS, et al: Health-related quality of life measures for women with urinary incontinence: The Incontinence Impact Questionnaire and the Urogenital Distress Inventory. Qual Life Res 1994;3:291-306.
Slevin ML. Plant H, Lynch D, et al: Who should measure quality of life the doctor or the patient? Cancer 1988;57:109-112.
Sutherst J, Brown M: Sexual dysfunction associated with urinary incontinence. Urol Int 1980;35:414-416.
Swift SE, Herring M: Comparison and pelvic organ prolapse in the dorsal lithotomy compared with the standing position. Obstet Gynecol 1998; 91:961-964.
Theofrastous JP, Swift SE: The clinical evaluation of pelvic floor dysfunction. Obstet Gynecol Clin North Am 1998:25:783-804.
Toglia MR: Pathophysiology of anorectal dysfunction. Obstet Gynecol Clin North Am 1998;25:771-781.
Toglia MR, DeLancey JO: Anal incontinence and the obstetrician-gynecologist. Obstet Gynecol 1994;84:731-740.
Uebersax JS, Wyman JF, Shumaker SA, et al: Short forms to assess life quality and symptom distress from urinary incontinence in women: The incontinence impact questionnaire and the urogenital distress inventory. Neurourol Urodyn 1995;14:131-139.
Vanbeckevoort D, Van Hoe L, Oyen R, et al: Pelvic floor descent in females: Comparative study of colpocystodefecography and dynamic fast MR imaging. J Magn Reson Imaging 1999;9:373-377.
Vasavada SP, Comiter CV, Raz S: Cystoscopic light test to aid in the differentiation of high-grade pelvic organ prolapse. Urology 1999;54: 1085-1087.
Versi E, Cardozo L, Anand D, Cooper D: Symptoms analysis for the diagnosis of genuine stress incontinence. Br J Obstet Gynaecol 1991; 98:815-819.
Versi E, Orrego G, Hardy E, et al: Evaluation of the home pad test in the investigation of female urinary incontinence. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103:162-167.
Wagner TH, Patrick DL, Bavendam TG, et al: Quality of life in persons with urinary incontinence: Development of a new measure. Urology 1996;47:67-72.
Wall LL, Wang K, Robson I, Stanton SL: The Pyridium pad test for diagnosing urinary incontinence: A comparative study of asymptomatic and incontinent women. J Reprod Med 1990;35:682-684.
Walters MD, Karram MM: Enterocele. American Urogynecologic Society Quarterly Report, October 1992 p 10.
Walters MD, Taylor S, Schoenfield LS: Psychosexual study of women with detrusor instability. Obstet Gynecol 1990;75:22-26.
Weber AM, Walters MD, Schover LR, Mitchinson A: Sexual function in women with uterovaginal prolapse and urinary incontinence. Obstet Gynecol 1995;85:483-487.
Weidner AC, Low VHS: Imaging studies of the pelvic floor. Obstet Gynecol Clin North Am 1998;25:825-848.
Wilson PD, Mason MV, Herbison GP, Sutherst JR: Evaluation of the home pad test for quantifying incontinence. Br J Urol 1989;64:155-157.
Womak NR, Morrison JFB, Williams NS: The role of pelvic floor denervation in the aetiology of idiopathic fecal incontinence. Br J Surg 1986;73:404-407.
Wright EJ, Iselin CE, Carr LK, Webster G: Pubovaginal sling using cadaveric allograft fascia for the treatment of intrinsic sphincter deficiency. J Urol 1998;160:759-762.
Wyman JF, Choi SC, Harkins SW, et al: The urinary diary in evaluation of urinary incontinence in women: A test-retest analysis. Obstet Gynecol 1988;71:812-817.
Wyman JF, Harkins SW, Taylor JR, Fantl JA: Psychosocial impact of urinary incontinence in women. Obstet Gynecol 1987;70:378-381.
Yang A, Mostwin JL, Rosenstein NB, Zerhouni EA: Pelvic floor descent in women: Dynamic evaluation with fast MR imaging and cinematic display. Radiology 1991;179:25-33.

Cirugía vaginal para la incontinencia urinaria de esfuerzo

Aldridge AH: Transplantation of fascia for relief of urinary stress incontinence. Am J Obstet Gynecol 1942;44:398-411.
Appell RA, Rackley RR, Dmochowski RR: Vesica percutaneous bladder neck stabilization. J Endourol 1996;10:221-225.
Bernier PA, Zimmem PE: Bone anchor removal after bladder neck suspension. Br J Urol 1998;82:302-303.
Bihrle W III, Tarantino AF: Complications of retropubic bladder neck suspension. Urology 1990;35:213-214.
Brink DM: Bowel injury following insertion of tension-free vaginal tape [letter]. S Afr Med J 2000;90:450, 452.
Carr LK, Webster GD: Voiding dysfunction following incontinence surgery: Diagnosis and treatment with retropubic or vaginal urethrolysis. J Urol 1997;157:821-823.
Conquy S, Zerbib M, Younes E: Retrospective comparative study of three surgical procedures in the treatment of urinary stress incontinence in women: Apropos of 119 patients treated from 1985 to 1990. J Urol (Paris) 1993;99:16-19
Couillard DR, Deckard-Janatpour KA, Stone AR: The vaginal wall sling: A compressive suspension procedure for recurrent incontinence in elderly patients. Urology 1994;43:203-208.
Das S: Comparative outcome analysis of laparoscopic colposuspension, abdominal colposuspension and vaginal needle suspension for female urinary incontinence. J Urol 1998;160:368-371.
El-Toukhy TAA, Tolba MA, Davies AE: Assessment of a new bone anchor system for the treatment of female genuine stress incontinence. BJU Int 1999;84:780-784.
Elkabir JJ, Mee AD: Long-term evaluation of the Gittes procedure for urinary stress incontinence. Urol 1998;159:1203-1205.
Gittes RF, Loughlin KR: No-incision pubovaginal suspension for stress incontinence. J Urol 1987;138:568-570.
Golomb J, Goldwasser B, Mashiach S: Raz bladder neck suspension in women younger than sixty-five years compared with elderly women: Three years' experience. Urology 1994;43:40-43.
Haab F, Sananes S, Amarenco G, et al: Results of the tension-free vaginal tape procedure for the treatment of type II stress urinary incontinence at a minimum follow-up of 1 year. J Urol 2001;165:159-162.
Hilton P, Mayne CJ: The Stamey endoscopic bladder neck suspension: A clinical and urodynamic investigation, including actuarial follow-up over four years. Br J Obstet Gynaecol 1991;91:1141-1149.
Juma S, Little NA, Raz S: Vaginal wall sling: Four years later. Urology 1992;39:424-428.
Kelly HA, Dumm WM: Urinary incontinence in women without manifest injury to the bladder. Surg Gynecol Obstet 1914;8:444-450.
Kil PJ, Hoekstra JW, van der Meijden AP, et al: Transvaginal ultrasonography and urodynamic evaluation after suspension operations: Comparison among the Gittes, Stamey and Burch suspensions. J Urol 1991;146:132-136.
Klutke JJ, Carlin BI, Klutke CG: The tension-free vaginal tape procedure: Correction of stress incontinence with minimal alteration in proximal urethral mobility. Urology 2000;55:512-514.
Kondo A, Kato K, Gotoh M, et al: The Stamey and Gittes procedures: Long-term follow-up in relation to incontinence types and patient age. J Urol 1998;160:756-758.
Korman IU, Sirls LT, Kirkemo AK: Success rate of modified Pereyra bladder neck suspension determined by outcomes analysis. J Urol 1994; 152:1453-1457.
Leach GE: Bone fixation technique for transvaginal needle suspension. Urology 1988;31:388-390.
Leach GE, Appell R: Percutaneous bladder neck suspension. Urol Clin North Am 1996;23:511-516.
Leach GE, Dmochowski RR, Appell RA, et al: Female stress urinary incontinence clinical guidelines panel summary report on surgical management of female stress urinary incontinence. J Urol 1997;158:875-880.
Marshall VF, Marchetti AA, Krantz KE: The correction of stress incontinence by simple vesicourethral suspension. Surg Gynecol Obstet 1949; 88:509-518.
Masson DB, Govier FE: Modified Pereyra bladder neck suspension in patients with intrinsic sphincter deficiency and bladder neck hypermobility: Patient satisfaction with a mean follow-up of 4 years. Urology 2000;55:217-222.

Nativ O, Levine S, Madjar S, et al: Incisionless per vaginal bone anchor cystourethropexy for the treatment of female stress incontinence: Experience with the first 50 patients. J Urol 1997;158:1742-1744.
Nitti VW, Raz S: Obstruction following anti-incontinence procedures: Diagnosis and treatment with transvaginal urethrolysis. J Urol 1994; 152:93-98.
Pereyra AJ: A simplified surgical procedure for the correction of stress incontinence in women. West J Surg Obstet Gynecol 1959;67:223-226.
Pereyra AJ, Lebherz TB: Combined urethrovesical suspension and vaginourethroplasty for correction of urinary stress incontinence. Obstet Gynecol 1967;30:537-546.
Raz S: Modified bladder neck suspension for female stress incontinence. Urology 1981;17:82-85.
Raz S, Siegel AL, Short JL, Synder JA: Vaginal wall sling. J Urol 1989; 141:43.
Raz S Stothers L Young GPH et al: Vaginal wall sling tor anatomical incontinence and intrinsic sphincter dysfunction: Efficacy and outcome analysis. J Urol 1996;156:166-170.
Raz S, Sussman EM, Erickson DB et al: The Raz bladder neck suspension: Results in 206 patients. J Urol 1992;148:845-850.
Schultheiss D, Hofner K, Oelke M et al: Does bone anchor tixation improve the outcome of percutaneous bladder neck suspension in female stress urinary incontinence? Br J Urol 1998;82:192-195.
Stamey TA: Endoscopic suspension of the vesical neck for urinary incontinence. Surg Gynecol Obstet 1973;136:547-554.
Stamey TA: Endoscopic suspension of the vesical neck for urinary incontinence in females. Ann Surg 1980;192:465-471.
Tamussino KF, Zivkovic F, Pieber D et al: Five-year results after anti-incontinence operations. Am J Obstet Gynecol 1999; 181:1347-1352.
Tebyiufi N, Patel H, Yamaguchi R, Aboseif SR: Percutaneous needle bladder neck suspension for the treament of stress urinary inconfluence in women: Long term results. J Urol 2000;163:1510-1512.
Trockman BA, Leach GE, Hamilton J et al: Modified Pereyra bladder neck suspension: 10-year mean tollow-up using outcomes analysis in 125 patients. J Urol 1995; 154:1841-1847.
Ulmsten U, Falconer C, Johnson P et al: A multicenter study of tension-free vaginal tape (TVT) for surgical treatment of stress urinary incontinence. In Urogynecol J 1998;9:210-213.
Ulmsten U, Johnson P, Rezapour M: A three-year follow up of tension free vaginal tape for surgical treatment of female stress urinary incontinence. Br J Obstet Gynecol 1999;106:345-150.
Ulmsten U, Petros P: Intravaginal slingplasty: An ambulatory surgical procedure for treatment of female urinary incontinence. Scand J Urol Nephrol 1995;29:75-82.
Walker GT, Texter JH, Jr: Success and patient satisfaction following the Stamey procedure for stress urinary inconfluence. J Urol 1992;147: 1521-1523.
Wang AC Lo TS: Tension-free vaginal tape: A minimally invasive solution o stress urinary incontinence in women. J Reprod Med 1998;43: 429-434.

Cirugía vaginal para el prolapso

Albo M, Dupon MC, Raz S: Transvaginal correction of pelvic prolapse. J Endourol 1996;10:231-239.
Amundsen CL, Visco AG, Ruiz H, Webster GD: Oucome in 104 pubovaginal slings using treeze-dried allograft fascia from a single tissue bank. Urology 2000;56(Suppl 6A):2-8.
Angulo A, Kligman I: Retroperitoneal sacrocolpopexy for correction of prolapse of vaginal vault. Surg Gynecol Obstet 1989;169:319-323.
Arnold MW, Stewart WRC, Aguilar PS: Rectocele repair: Four years' experience. Dis Colon Rectum 1990;33:684-687.
Atahan O, Kayigil O, Metin A: Modified four corner bladder neck suspension in anatomical stress incontinence with moderate cystocele. In Urol Nephrol 1998;30:439-444.
Baker KR, Beresford JM, Campbell C: Colposacropexy with Prolene mesh. Surg Gynecol Obstet 1990;171:51-54.
Barber MD, Visco AG, Weidner AC et al: Bilateral uerosacral ligament vaginal vault suspension with site-specific endopelvic fascia defect repair for treatment of pelvic organ prolapse. Am J Obset Gynecol 2000;183:1402-1411.
Benson JT, Lucente V, McClellan E: Vaginal versus abdominal reconstructive surgery for the treatment of pelvic support detects: A prospective randomized study with long-term outcome evaluation. Am J Obstet Gynecol 1996;175:1418-1421.
Birnbaum SJ: Rational therapy for the prolapsed vagina. Am J Obstet Gynecol 1973;115:411-419.
Black NA, Downs SH: The effectiveness of surgery for stress incontinence in women: A systematic review. Br J Urol 1996;78:497-510.
Brinca M, Versi E, Moniz CF et al: Skin collagen changes in postmenopausal women receiving different regimens of estrogen therapy. Obset Gynecol 1987;70:123-127.
Bump RC, Hurt WG, Theofrastous JP et al: Randomized prospective comparison of needle colposuspension versus endopelvic fascia plication for potential stress incontinence prophylaxis in women undergoing vaginal reconstruction for stage III or IV pelvic organ prolapse. Am J Obstet Gynecol 1996a;175:326-333.
Bump RC, Mattiasson A, Bo K et al: The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. Am J Obstet Gynecol 1996b;175:10-17.
Burch JC: Urethrovaginal fixation to Cooper's ligament for correction of stress incontinence cystocele and prolapse. Am J Obstet Gynecol 1961;81:281-290.
Cervigni M: Hormonal influences in the lower urinary tract. In Raz S (ed): Female Urology 2nd ed. Philadelphia WB Saunders 1996. p 539.
Chapin DS: Teaching sacrospinous colpopexy. Am J Obstet Gynecol 1997;177;1330- 1336.
Colombo M, Milani R: Sacrospinous ligament fixation and modified McCall culdoplasty during vaginal hysterectomy for advanced uterovaginal prolapse. Am J Obstet Gynecol 1998;179:13-20.
Colombo M, Milani R, Vitobello D, Maggioni D: A randomized comparion of Burch colposuspension and abdominal paravaginal defect repair for female stress urinary incontinence. Am J Obstet Gynecol 1996;175:78-84.
Cross CA, Cespedes RD, McGuire EJ: Treatment results using pubovaginal slings in patients with large cystoceles and stress incontinence. J Urol 1997;158:431-434.
Cruikshank SH, Cox IN: Sacrospinous fixation a the time of vaginal hysterectomy. Am J Obset Gynecol 1990;162:1611-1619.
Cundiff GW, Addison WA: Managemen of pelvic organ prolapse. Obstet Gynecol Clin North Am 1998;25:907-921.
Cunditf GW, Weidner AC, Visco AG et al: An anatomical and functional assessment of the discrete defect rectocele repair. Am J Obstet Gynecol 1998;179:1451-1457.
DeLancey JOL, Morley GW: Total colpocleisis for vaginal eversion. Am J Obstet Gynecol 1997; 176:1228-1232.
Dmochowski RR, Zimmern PE, Ganabathi K et al: Role ot the four-corner bladder neck suspension o correct stress incontinence with mild to moderate cystocele. Urology 1997;49:35-40.
Farrell SA, Ling C: Currycombs lor vaginal paravaginal defect repair. Obstet Gynecol 1997;90:845-847.
Flood CG, Druz HP, Waja L: Anterior colporrhaphy reinforced with Marlex mesh for the treatment of cystoceles. Int Urogynecol J 1998;9:200-204.
Francis WJ, Jeffcoate TN: Dyspareunia following vaginal operations. J Obstet Gynaecol Br Emp 1961;68:1-10.
Freidman EA, Melzer RN: Collagen mesh prosthesis for repair of endopelvic fascial defect. Am J Obstel Gynecol 1970;106:430-433.
Gardy M, Kozminski M, DeLancey J et al: Stress incontinence and cysoceles. J Urol 1991;145:1211-1213.
Ginsberg DA, Rovner ES, Raz S: Vaginal evisceration. Urology 1998;51:128-129.
Glazener CM, Cooper K: Anterior vaginal repair for urinary incontinence in women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000;[computer file](2):CD001755.
Haase P, Skibsted L: Influence of operations for stress incontinence and/or genital descensus on sexual life. Acta Obstet Gynecol Scand 1988;67;659-661.
Halban J: Gynakologische Operationslehre. Berlin, Urban & Schwarzenberg, 1932.
Hendee AE: Sacral colpopexy for enterocele and vaginal vault prolapse. In Rock JA Thompson JD (eds): TeLinde's Operative Gynecology 8th ed. Philadelphia Lippincott-Raven 1997 pp 1037-1044.
Holley RL,Varner RE, Gleason BP et al: Recurrent pelvic support defects after sacrospinous ligament fixation for vaginal vault prolapse. J Am Coll Surg 1995;180:444-448.
Holley RL, Varner RE, Gleason BP et al: Sexual function after sacrospinous ligament fixation for vaginal vault prolapse. J Reprod Med 1996; 41 :355-358.

Inmon WB: Pelvic relaxation and repair including prolapse of vagina following hysterectomy. South Med J 1963;56:577-582.
Julian TM: The efficacy of Marlex mesh in the repair of severe recurrent vaginal prolapse of the anterior midvaginal wall. Obstet Gynecol 1996;175: 1472-1475.
Kahn MA, Stanton SL: Posterior colporrhaphy: Its effect on bowel and sexual function. Br J Obstet Gynaecol 1997;104:82-86.
Kelly HA, Dumm WM: Urinary incontinence in women without manifest injury to the bladder. Surg Gynecol Obstet 1914;18:444-450.
Kelly M, Zimmern PE, Leach GE: Complications of bladder neck suspension procedures. Urol Clin North Am 1991;18:339.
Kenton K, Shott S, Brubaker L: Outcome after rectovaginal fascia reattachment or rectocele repair. Am J Obstet Gynecol 1999:18:1360-1363.
Kjolhede P, Noren B, Ryden C: Prediction of genital prolapse after Burch colposuspension. Acta Obstet Gynecol Scand 1996.75:266-270.
Kobashi KC, Leach GE: Pelvic prolapse. J Urol 2000;164:1879-1890.
Kohli N, Sze EHM, Roat TW, Karram MM: Incidence of recurrent cystocele after anterior colporrhaphy with and without concomitant transvaginal needle suspension. Am J Obstet Gynecol 1996;175: 1476-1482.
Leach GE, Dmochowski RR, Appell RA, et al: Female stress incontinence clinical guidelines panel summary report on surgical management of female stress urinary incontinence. J Urol 1997;158:875-880.
Lemack GE, Zimmem PE, Blander DS: The levator myorrhaphy repair for vaginal vault prolapse. Urology 2000;56(Suppl 6A):50-54.
Macer GA: Transabdominal repair of cystocele, a 20-year experience, compared with traditional vaginal approach. Am J Obstet Gynecol 1978:13:203-207.
Maloney JC, Dunton CJ, Smith K: Repair of vaginal vault prolapse with abdominal sacropexy. J Reprod Med 1990:35:6-10.
McCall ML: Posterior culdeplasty: Surgical correction of enterocele during vaginal hysterectomy, a preliminary report. Obstet Gynecol 1957;10:595-602.
Meeks GR, Washburne JF, McGehee RP, Wiser WL: Repair of vaginal vault prolapse by suspension of the vagina to iliococcygeus (prespinous) fascia. Am J Obstet Gynecol 1994;171:1444-1452.
Mellgren A, Anzén B, Nilsson B. et al: Results of rectocele repair. Dis Colon Rectum 1995:38:7-13.
Migliari R, Usai E: Treatment results using a mixed fiber mesh in patients with grade IV cystocele. J Urol 1999;161:1255-1258.
Mikkelsen AL, Fielding C, Clausen HV: Clinical effects of preoperative oestradiol treatment before vaginal repair operation: A double blind randomized trial. Gynecol Obstet Invest 1995:40:125-128.
Miyazaki FS: Miya hook ligature carrier for sacrospinous ligament suspension. Obstet Gynecol 1987,70:286-288.
Miyazaki FS, Miyazaki DW: Raz tour-corner suspension for severe cystocele: Poor results. Int Urogynecol J 1994:5:94-97.
Morley GW, DeLancey JO: Sacrospinous ligament fixation for eversion of the vagina. Am J Obstet Gynecol 1988:158:872-881.
Moschcowitz AV: The pathogenesis anatomy and cure of prolapse of the rectum. Surg Gynecol Obstet 1912:15:7
Nichols DH: Sacrospinous fixation for massive eversion of the vagina. Am J Obstet Gynecol 1982;142:901-904.
Nichols DH: Cystocele. In Nichols DH (ed): Gynecologic and Obstetric Surgery. St. Louis, CV Mosby, 1993a, pp 334-362.
Nichols DH: Enterocele. In Nichols DH (ed): Gynecologic and Obstetric Surgery. St. Louis. CV Mosby, 1993b, pp 420-430.
Nichols DH: Rectocele and perineal defect. In Nichols DH (ed): Gynecoiogic and Obstetric Surgery. St. Louis, CV Mosby, 1993c, pp 363-385.
Nichols DH: Central compartment defects. In Rock JA, Thompson JD (eds): TeLinde's Operative Gynecology, 8th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 1006-1030.
Peters WA III, Christenson ML: Fixation of the vaginal apex to the coccygeus fascia during repair of vaginal vault eversion with enterocele. Am J Obstet Gynecol 1995,172:1894-1900.
Porges RF, Smilen SW: Long-term analysis of the surgical management of pelvic support defects. Am J Obstet Gynecol 1994:171:1518-1528.
Randall C, Nichols D: Surgical treatment of vaginal inversion. Obstet Gynecol 1971:38:327-332.
Raz S, Klutke CG, Golombe J: Four-corner bladder and urethral suspension for moderate cystocele. J Urol 1989:142:712-715.
Raz S, Little NA, Juma S, Sussman EM: Repair of severe anterior vaginal wall prolapse (grade IV cystourethrocele). J Urol 1991;146: 988-992.
Raz S, Nlttl VW, Bregg KJ: Transvaginal repair of enterocele. J Urol 1993:149:724-730.
Raz S, Stothers L, Chopra A: Vaginal reconstructive surgery for incontinence and prolapse. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds): Campbell's Urology. 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998; pp 1059-1094.
Richardson AC: The rectovaginal septum revisited: Its relationship to rectocele and its importance in rectocele repair. Clin Obstet Gynecol 1993:36:976-983.
Richardson AC: The anatomic defects in rectocele and enterocele. J Pelvic Surg 1995:1:214-221.
Richardson AC, Edmonds PB, Williams NL: Treatment of stress urinary incontinence due to paravaginal fascial defect. Obstet Gynecol 1981 57:357-362.
Richter K, Albrich W: Long-term results following fixation of the vagina on the sacrospinous ligament by the vaginal route. Am J Obstet Gynecol 1981;141:811-816.
Sadoughi N, Pessis D: Endoscopic vesical neck and uterovaginal suspension for cystocele prolapse repair. J Am Coll Surg 1994;178:326-328.
Safir MH, Gousse AE, Rovner ES. et al: 4-Defect repair of grade 4 cystocele. J Urol 1999161:587-594.
Schlesinger RE: Vaginal sacrospinous ligament fixation with the Autosuture Endostitch device. Am J Obstet Gynecol 1997:176:1358-1362.
Scotti RJ, Garely AD, Greston WM, et al: Paravaginal repair of lateral vaginal wall defects by fixation to the ischial periosteum and obturator membrane. Am J Obstet Gynecol 1998179:1436-1445.
Sederle J: Zur operation des prolapses der blind endigenden scheide. Geburtschilfe Frauenheilkd 1958,18:824-828.
Sharp TR Sacrospinous suspension made easy. Obstet Gynecol 1993; 82:873-875.
Shull BL: Anterior paravaginal defects. In: Rock JA, Thompson JD (eds): TeLinde's Operative Gynecology. 8th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 996-1005.
Shull BL: Pelvic organ prolapse: Anterior, superior, and posterior vaginal segments. Am J Obstet Gynecol 1999;181:6-11.
Shull BL, Bachofen C, Coates KW, Kuehl TJ: A transvaginal approach to repair of apical and other associated sites of pelvic organ prolapse with uterosacral ligaments. Am J Obstet Gynecol 2000;183:1365-1374.
Shull BL, Baden WF: A six-year experience with paravaginal defect repair for stress urinary incontinence. Am J Obstet Gynecol 1989;160: 1432-1435.
Shull BL, Benn SJ, Kuehl TJ: Surgical management of prolapse of the anterior vaginal segment: An analysis of support defects, operative morbidity and anatomic outcome. Am J Obstet Gynecol 1994;171: 1429-1439.
Shull BL, Capen CV. Riggs MW, Kuehl TJ: Preoperative and postoperative analysis of site-specific pelvic support defects in 81 women treated with sacrospinous ligament suspension and pelvic reconstruction. Am J Obstet Gynecol 1992:166:1761-1764.
Shull BL, Capen CV, Riggs MW, Kuehl TJ: Bilateral attachment of the vaginal cuff to iliococcygeus fascia: An effective method of cuff suspension. Am J Obstet Gynecol 1993,168:1669-1677.
Smilen SW, Saini J, Wallach SJ, Porges RF: The risk of cystocele after .sacrospinous ligament fixation. Am J Obstet Gynecol 1998:179: 1465-1472.
Snyder TE, Krantz KE: Abdominal-retroperitoneal sacral colpopexy for the correction of vaginal prolapse. Obstet Gynecol 1991;78:724-726.
Stanton SL. Hilton P, Norton C, Cardozo L: Clinical and urodynamic eftects of anterior colporrhaphy and vaginal hysterectomy for prolapse with or without incontinence. Br J Obstet Gynaecol 1982 89:458-463.
Sulak PJ, Kuehl TJ, Shull BL: Vaginal pessaries and their use in pelvic relaxation. J Reprod Med 1993:38:919-923.
Sullivan ES, Leaverton GH, Hardwick CE: Transrectal perineal repair: An adjunct to improved function after anorectal surgery. Dis Colon Rectum 1968;11:196-214.
Sutton GP, Addison WA, Livengood CH, Hammond CB: Life-threatening hemorrhage complicating sacral colpopexy. Am J Obstet Gynecol 1981;140:836-837.

Sze EHM, Karram MM: Transvaginal repair of vault prolapse: A review. Obstet Gynecol 1997:89:466-475.

Thompson DJ: Surgical correction of defects in pelvic supports: Pelvic organ prolapse. In Rock JA, Thompson JD (eds): TeLinde's Operative Gynecology, 8th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 951-979.

Timmons MC, Addison WA: Mesh erosion after abdominal sacral colpopexy. J Pelvic Surg 1997:3:75-80.

Timmons MC, Addison WA, Addison SB, Cavenar MG: Abdominal sacral colpopexy in 163 women with posthysterectomy vaginal vault prolapse and enterocele: Evolution of operative techniques. J Reprod Med 1992;37:323-327.

Valaitis SR, Stanton SL: Sacrocolpopexy: A retrospective study of a clinician's experience. Br J Obstet Gynaecol 1994101:518-522.

Van Laarhoven CJHM, Kamm MA, Bartram CI, et al: Relationship between anatomic and symptomatic long-term results aher rectocele repair for impaired defecation. Dis Colon Rectum 1999,42:204-211

Vasavada SP, Comiter CV, Raz S: Cystoscopic light test to aid in the differentiation of high-grade pelvic organ prolapse. Urology 1999; 54:1085-1087.

Virtanen HS, Ekholm E, Kiilholma PJ: Evisceration after enterocele repair: A rare complication of vaginal surgery. Int Urogynecol J 1996; 7:344-347.

Virtanen H, Hirvonen T, Makinen J, Kiilholma P: Outcome of thirty patients who underwent repair of posthysterectomy prolapse of the vaginal vault with abdominal sacral colpopexy. J Am Coll Surg 1994; 178:83-87.

Wall LL, Versi E, Norton P, Bump R: Evaluating the outcome of surgery for pelvic organ prolapse. Am J Obstet Gynecol 1998;178:877-879.

Waller S, Olesen KP. Hald T, et al: Urodynamic evaluation after vaginal repair and colposuspension. Br I Urol 1982;54:377-380.

Webb MJ, Aronson MP, Ferguson LK, Lee RA: Posthysterectomy vaginal vault prolapse: Primary repair in 693 patients. Obstet Gynecol 1998;92:81-85.

Weber AM, Walters MD, Piedmonte MR: Sexual function and vaginal anatomy in women before and after surgery for pelvic organ prolapse and urinary incontinence. Am J Obstet Gynecol 2000;82:1610-1615.

White GR: An anatomic operation for the cure of cystocele. Am J Obstet Gynecol 1912;65:286-290.

Wiskind AK, Creighton SM, Stanton SL: The incidence of genital prolapse after Burch colposuspension. Am J Obstet Gynecol 1992; 167:399-405.

Zacharin RF: Free full-thickness vaginal epithelium graft in correction of recurrent genital prolapse. Aust N Z I Obstet Gynaecol 1992:32:146-148.

Zweifel P: Vorlesungen uber Klinische gynaecologic. Berlin, Hirschwald, 1892, pp 407-415.

31
CIRUGÍA DE SUSPENSIÓN RETROPÚBICA PARA LA INCONTINENCIA FEMENINA

George D. Webster
y Michael L. Guralnick

Principios de las suspensiones retropúbicas

Indicaciones de la reparación retropúbica

Procedimientos quirúrgicos retropúbicos para la incontinencia de orina de esfuerzo en mujeres
- Asuntos técnicos en general
- Procedimiento de Marshall-Marchetti-Krantz
- Colposuspensión de Burch
- Reparación paravaginal/reparación del pilar vagino-obturador
- Suspensión retropúbica por vía laparoscópica

Complicaciones de las reparaciones retropúbicas
- Dificultad miccional posquirúrgica
- Hiperactividad vesical
- Prolapso vaginal

Comparaciones entre los procedimientos para la incontinencia
- Reparación retropúbica comparada con suspensión con aguja y reparación anterior
- Reparación retropúbica comparada con cabestrillo pubovaginal
- Colposuspensión de Burch comparada con procedimiento de Marshall-Marchetti-Krantz y con reparación paravaginal

PRINCIPIOS DE LAS SUSPENSIONES RETROPÚBICAS

La fisiopatología de la continencia urinaria femenina se comenta en otra parte del texto; por lo que es suficiente decir que proviene de una interrelación compleja de muchos factores. La cirugía contra la incontinencia se suele emplear para abordar el fracaso de dos de estos factores: la pérdida del sostén anatómico normal del cuello de la vejiga y de la uretra proximal, y la deficiencia intrínseca del esfínter (DIE). Se debe tener en cuenta, no obstante, que **la cirugía para la incontinencia no funciona necesariamente a través de la restauración del mismo mecanismo de continencia que existía antes del inicio de la incontinencia. Más bien funciona a través de un enfoque compensatorio creando un nuevo mecanismo de continencia** (Jarvis, 1994).

En la mujer con continencia normal, el cuello de la vejiga y la uretra proximal están sostenidos en una posición retropúbica, con la base de la vejiga en posición de declive. Los incrementos de la presión intraluminal se transmiten tanto hacia la vejiga como hacia la uretra proximal, de modo que la diferencia de presiones entre ambas no varía y esto promueve la continencia (Einhorning, 1961). También podría funcionar aquí un efecto valvular en el cuello de la vejiga, creado por la transmisión de la presión abdominal a la vejiga en posición de declive (Penson y Raz, 1996). Asimismo, con un sostén apropiado en el cuello vesical, la contracción refleja de los músculos del piso de la pelvis durante las maniobras de Valsalva y la tos actúa como refuerzo de la compresión de la uretra (Staskin y col., 1985).

La hipermotilidad del cuello de la vejiga y de la uretra proximal proviene del debilitamiento o pérdida de sus elementos de sostén (ligamentos, fascias y músculos) que a su vez está provocado por envejecimiento, cambios hormonales, partos y cirugías previas. Cuando ésta es la causa de la incontinencia, se la denomina incontinencia de orina de esfuerzo (IOE) anatómica o verdadera. Sin embargo, puede coexistir un componente de DIE, un concepto respaldado por el hecho de que entre el 30 y el 50% de las mujeres con continencia nor-

mal presenta un cuello vesical abierto o hipermovilidad durante los esfuerzos. Los procedimientos retropúbicos sirven para restaurar el cuello de la vejiga y la uretra proximal en una posición retropúbica fija, y se emplean cuando se cree que la hipermovilidad es la etiología de la IOE. Esto puede facilitar la función de un esfínter marginal subestándar en forma intrínseca; pero si existe IOE significativa, la DIE persistirá a pesar de una reubicación quirúrgica eficaz del cuello de la vejiga y de la uretra proximal (Turner-Warwick y Kirby, 1993).

INDICACIONES DE LA REPARACIÓN RETROPÚBICA

El tratamiento de la incontinencia de orina en mujeres se debe adecuar a cada paciente en forma individual. Una vez que la evaluación identificó las causas contribuyentes (comentadas en otro sector del texto), se debe intentar una prueba de tratamiento conservador y considerar la cirugía para las pacientes en las que éste fracasa. La elección del procedimiento quirúrgico se debe basar, en gran medida, en la existencia de IOE anatómica (hipermovilidad uretral), DIE o ambas. Un estudio urodinámico con una prueba de presión del punto de pérdida con Valsalva ayudará a efectuar el diagnóstico. La hipermovilidad uretral se puede corregir en forma quirúrgica a través de un abordaje vaginal o retropúbico y la selección de la técnica se basa en mayor grado en la preferencia del cirujano y su experiencia previa. Como se ha visto, **a corto plazo los procedimientos vaginales y retropúbicos tienen tasas de éxito similares. No obstante, con un seguimiento más prolongado y si se exceptúa el cabestrillo pubovaginal, por lo general las pacientes sometidas a procedimientos retropúbicos evolucionan mejor**.

Se sugieren varias indicaciones específicas para el abordaje retropúbico con el objetivo de corregir la IOE anatómica. La más evidente es una paciente que requiera una cirugía simultánea por vía abdominal que no se pueda llevar a cabo por vía vaginal. Ésta puede ser una histerectomía, una reparación de un enterocele o una suspensión del manguito vaginal a través de una colpopexia sacra, siempre que se considere inapropiado realizarlas por vía vaginal, debido a su naturaleza. También se propuso que la limitación de la capacidad y la movilidad vaginal, como ocurre después de un procedimiento para la incontinencia por vía vaginal, eran indicaciones de un abordaje retropúbico (Appell, 1993). Sin embargo, la lisis de las adherencias retropúbicas se puede llevar a cabo en forma adecuada y segura a través de un abordaje vaginal junto con un procedimiento de suspensión con aguja o un cabestrillo pubovaginal. De hecho, **en presencia de procedimientos previos fallidos para la incontinencia hay que sospechar la existencia de una DIE importante, incluso aunque se conozca la presencia de hipermovilidad, por lo que se debe considerar la realización de un cabestrillo pubovaginal, aunque las suspensiones retropúbicas también pueden tener éxito en esta situación** (Nitahara y col., 1999). **Asimismo, cuando existe IOE tipo III verdadera (o sea, una uretra proximal fija no funcionante), no se indica un procedimiento de suspensión retropúbica porque no hay hipermovilidad que corregir y el problema principal es el de la DIE, que se aborda mejor con un cabestrillo pubovaginal, inyecciones de colágeno o un esfínter artificial** (Bergman y col., 1989a).

Aunque se sugirió considerar un abordaje retropúbico en pacientes que generan con frecuencia presiones intraabdominales elevadas (p. ej., las que padecen tos crónica debido a enfermedad pulmonar obstructiva y las mujeres con ocupaciones agotadoras o atléticas) (Appell, 1993), también se podría afirmar que estas pacientes podrían recibir un tratamiento mejor si se les efectuara un cabestrillo pubovaginal. Una desventaja de un procedimiento retropúbico es que no facilita la corrección del prolapso vaginal asociado y la patología que suele coexistir con la hipermovilidad del cuello vesical. Si bien los cistoceles y enteroceles con defectos laterales son de por sí indicaciones de reparaciones retropúbicas, esto no ocurre con los cistoceles, los rectoceles y las deficiencias del introito con defectos centrales.

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS RETROPÚBICOS PARA LA INCONTINENCIA DE ORINA DE ESFUERZO EN MUJERES

En el pasado se divulgaron varios procedimientos por vía abdominal para corregir la IOE, la mayoría de los cuales eran variaciones de un mismo tema. Las tres variedades más comunes son el procedimiento de Marshall-Marchetti-Krantz (MMK), el procedimiento de Burch y la reparación de la fascia paravaginal, también denominada procedimiento del pilar vagino-obturador (PVO). También se comentan las reparaciones por vía laparoscópica, porque se basan en los mismos principios de sus contrapartes a cielo abierto. Se abordan los asuntos técnicos generales y específicos de cada procedimiento, además de las evoluciones (resultados y complicaciones) y las comparaciones con otros procedimientos para la incontinencia.

Asuntos técnicos en general

Disección retropúbica

En los procedimientos de suspensión retropúbica a cielo abierto es esencial un buen acceso al espacio retropúbico. Éste se logra mejor con la paciente en posición de decúbito dorsal con las piernas abducidas, ya sea en posición de litotomía baja o dorsal modificada con estribos, que permite acceder a la vagina durante el procedimiento. Se inserta una sonda uretral tipo Foley; se emplea el balón de la sonda para la identificación del cuello de la vejiga. Se lleva a cabo una incisión de Pfannenstiel o mediana infraabdominal, se separan los músculos rectos en la línea media y se despega el receso peritoneal anterior de la vejiga. Luego se despliega el espacio retropúbico, separando la grasa retropúbica y las venas retropúbicas suprayacentes, que se coagulan. De esta manera se identifican y disecan el cuello de la vejiga, la pared vaginal anterior y la uretra. En pacientes con antecedentes de cirugías vaginales o retropúbicas, la disección se efectúa con bisturí o tijera y puede ser compleja, pero es impor-

tante cortar todas las adherencias retropúbicas antiguas en particular si la cirugía anterior fracasó. Si aparecen dificultades para identificar el cuello de la vejiga, ésta se puede llenar en forma parcial o incluso se la puede abrir para reconocer sus límites y, con un dedo del ayudante en la vagina, reconocer la pared vaginal (Symmonds, 1972; Gleason y col., 1976). Algunos expertos recomiendan la instilación de azul de metileno o leche estéril dentro de la vejiga, a través de la sonda de Foley, al comienzo de la operación, para ayudar a identificar una lesión vesical.

Materiales de sutura

La elección del material de sutura para la suspensión es personal. En las descripciones originales del procedimiento de MMK y en las del procedimiento de Burch se empleaban materiales de sutura reabsorbibles (catgut crómico), así como en las del procedimiento del PVO (PGA® o PDS®), mientras que la reparación paravaginal original utilizaba materiales de sutura no reabsorbibles (Dacron® cubierto con silicona). Aunque se cree que la fibrosis es lo que permite la fijación continua de la fascia perivaginal a los de sitios donde se debe suspender (Tanagho, 1996), algunos cirujanos creen que el material de sutura no reabsorbible es mejor porque no existe riesgo de disolución del material de sutura antes del desarrollo de una fibrosis adecuada (Penson y Raz, 1996). Un estudio retrospectivo no aleatorizado halló una tasa de curación más elevada de la IOE con un procedimiento de MMK que empleó materiales de sutura reabsorbibles, en comparación con el uso de materiales de sutura no reabsorbibles, pero esto no fue estadísticamente significativo (Park y Miller, 1988).

Drenaje de la vejiga

Se puede esperar cierto grado de dificultad miccional en el posoperatorio inmediato después de las suspensiones retropúbicas (Lose y col., 1987; Colombo y col., 1996). El drenaje de la vejiga en el período posquirúrgico inmediato puede efectuarse a través de una sonda uretral o de un catéter suprapúbico, por lo general según la preferencia del cirujano. Alrededor de 1 a 5 días después de la cirugía se suele llevar a cabo un ensayo de micción. Sin embargo, hay evidencia que indica que un catéter suprapúbico puede ser ventajoso debido a una menor incidencia de infección urinaria asintomática o febril y a un reinicio más temprano de la función vesical normal (Andersen y col., 1985; Bergman y col., 1987). Asimismo, el uso de un catéter suprapúbico suele ser más cómodo, permite a la paciente participar en el manejo del catéter y evita la necesidad de un cateterismo intermitente limpio. Se puede suspender la cateterización cuando se reinicia una micción eficaz, que se suele establecer cuando se obtiene un residuo posmiccional inferior a 100 mL o al 30% del volumen eliminado durante la micción.

Drenajes

Cuando hay dudas sobre la persistencia de sangrado proveniente de las venas perivaginales, que puede ser difícil de controlar con puntos o electrocoagulación, se puede colocar un drenaje aspirador en el espacio retropúbico. A menudo basta con anudar los puntos de la suspensión para detener el sangrado, pero cuando persiste está indicando el drenaje del espacio retropúbico. Por lo general el drenaje se retira entre el primero y el tercer día, cuando se observa una mínima producción de líquido.

Procedimiento de Marshall-Marchetti-Krantz

En 1949 Marshall y col. describieron su suspensión vesicouretral retropúbica en 50 pacientes. De éstas, 38 presentaban síntomas de IOE, 25 de las cuales ya se habían sometido a operaciones ginecológicas fallidas para la incontinencia de orina. Se describió un procedimiento suprapúbico simple, en el cual la desembocadura de la vejiga se suspendía del pubis (Marshall y col., 1949). Su procedimiento tuvo varias modificaciones; sin embargo, el principio, que permanece inalterable, consiste en esencia en elevar la uretra proximal y el cuello de la vejiga mediante su anclaje a la porción cartilaginosa de esta sínfisis púbica (fig. 31-1).

En la descripción original se colocaban tres pares de puntos (en tomas dobles simétricas) a cada lado de la uretra que tomaban todo el espesor de la pared vaginal (excepto la mucosa) y la pared uretral externa (excepto la mucosa) (Marshall y col., 1949). Luego Marchetti (1949) modificó el procedimiento al omitir tomar el tejido de la pared uretral debido a la preocupación de lesionar la uretra. Con el paso de los años, más allá de las modificaciones en la cantidad de puntos y en el material de sutura, el procedimiento permanece sin cambios. Los puntos se colocan a cada lado de la uretra (aunque se evita tomar su pared) y se pasan a través de la fascia periuretral y la pared vaginal anterior (excepto la mucosa). Los puntos más proximales se ubican a la altura del cuello vesical. Luego cada punto atraviesa un sitio apropiado en la porción cartilaginosa de la sínfisis. Se insertan todos los puntos y, mientras un ayudante eleva la pared vaginal anterior, se anuda uno por uno a partir del par más distal. El punto proximal, el del cuello de la vejiga, con frecuencia debe atravesar la inserción del músculo recto abdominal. A veces, la sincondrosis del pubis está mal desarrollada; en ese caso los puntos se pasan a través del peritoneo. Para tirar de la vejiga más hacia arriba, como se describió originalmente, se pueden colocar o no puntos adicionales entre la pared vesical anterior y los músculos rectos.

La colocación de puntos a través de la sínfisis púbica genera un riesgo de osteítis del pubis, una complicación potencialmente devastadora del procedimiento de MMK, que se informó en el 0,9 al 3,2% de las pacientes (Lee y col., 1979; Zorzos y Paterson, 1996). Las pacientes suelen presentar dolor pubiano agudo que se irradia a la cara interna de los muslos y se agrava con el movimiento entre 1 y 8 semanas después de la cirugía. El examen físico revela dolor a la palpación sobre la sínfisis púbica y la radiografía muestra límites desdibujados y, posiblemente, cambios líticos. El tratamiento consiste en reposo en cama, analgésicos y probablemente corticoides (Lee y col., 1979).

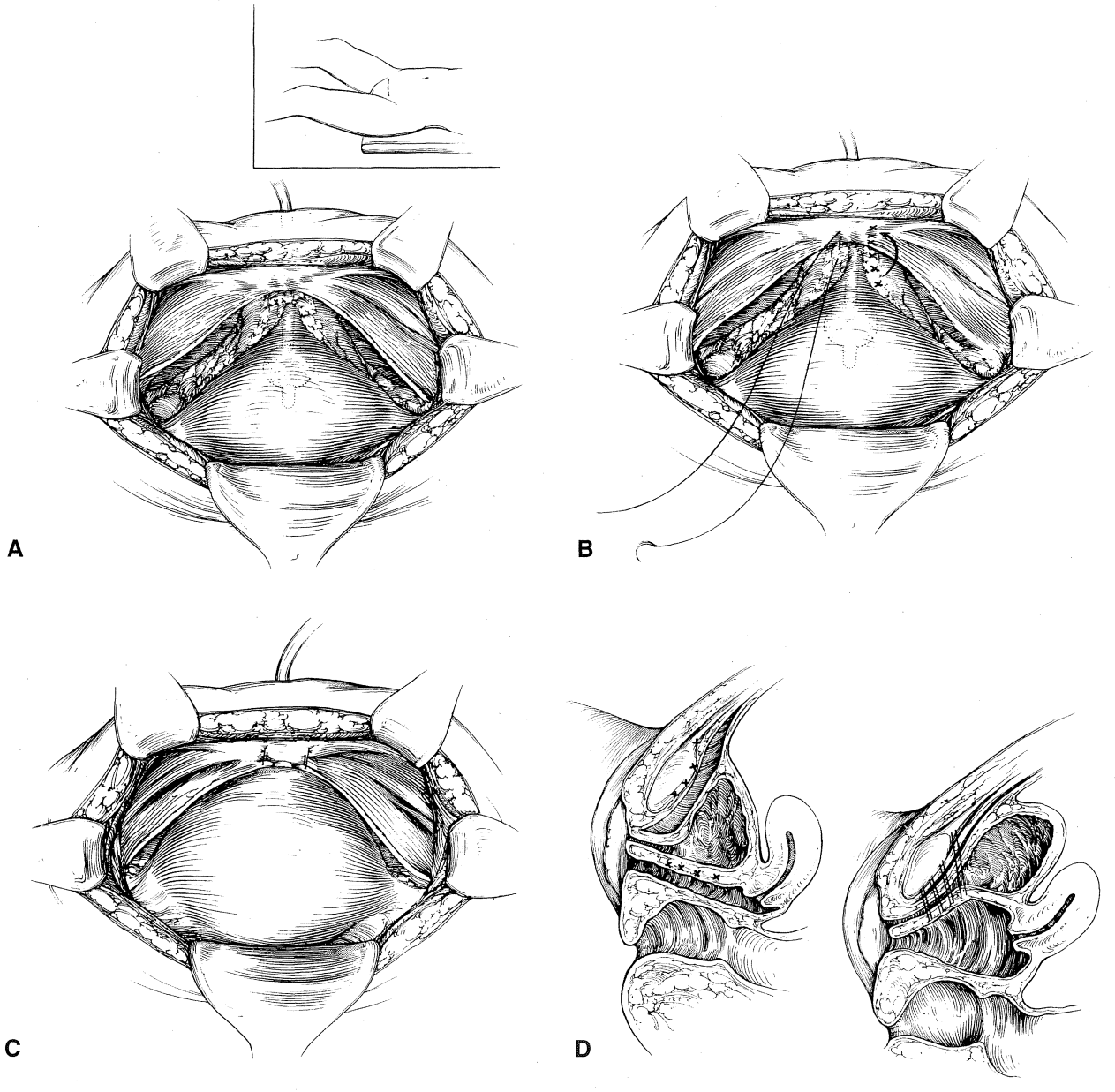


Fig. 31-1. A *(cuadro),* posición e incisión utilizadas para la cistouretropexia abdominal. La disección pelviana muestra las paredes pelvianas laterales con el ligamento de Cooper y el arco tendinoso (*línea blanca,* acentuada para la claridad de la ilustración). **B**. Colocación de puntos para el procedimiento de Marshall-Marchetti-Krantz (MMK). **C**. Pared vaginal aproximada a la retrosínfisis. **D**. Representación sagital después de la uretropexia de MMK.

Los resultados a corto y mediano plazo del procedimiento de MMK han sido buenos. El metanálisis de Jarvis de los estudios que figuran en la literatura (1994) informó una continencia subjetiva en el 88,2% (intervalo, 72 al 100%) de las 2.460 pacientes, con un seguimiento de entre 1 y 72 meses, y una continencia objetiva en el 89,6% (intervalo, 71 al 100%) de las 384 pacientes controladas durante 3 a 12 meses. La realización del procedimiento en forma primaria o secundaria afectó la evolución, con una continencia subjetiva del 92% si se efectuaba en forma primaria y del 84,5% si se lo hacía en forma secundaria. Asimismo, la presencia de incontinencia de urgencia antes de la cirugía implicaba un peor pronóstico (Zorzos y Paterson, 1996). **Con seguimientos más prolongados la tasa de éxito de los procedimientos disminuye. Clemens y col. (1998) observaron una curación/mejoría subjetiva (IOE e incontinencia de orina de urgencia [IOU]) en solo el 41% de las pacientes con un seguimiento medio de 17 años, y Czaplicki y col. (1998) observaron tasas de continencia que disminuyeron de un 77% al año a un 57% a los 5 años, y un 28% a los 10 años, con una duración media de la continencia de 78,5 meses.** Sin embargo, no se definió bien si los fracasos a largo plazo provenían en forma predominante de una recurrencia de la IOE o de una incontinencia de urgencia. Asimismo, en

estos estudios la DIE era una entidad desconocida en el momento de la cirugía; por lo tanto, los sesgos de selección pueden ser responsables de algunos de estos fracasos. No obstante, al parecer, con el tiempo, el procedimiento de MMK fracasará en una cantidad significativa de pacientes.

Colposuspensión de Burch

En 1961 Burch informó su experiencia con una reparación utilizando el ligamento de Cooper. Su procedimiento original consistía en esencia en una reparación paravaginal que unía la fascia paravaginal a la línea blanca de la pelvis, el arco tendinoso. Sin embargo, Burch observó que la línea blanca era un punto inseguro para la fijación y, en consecuencia, lo cambió por ligamentos ileopectíneos, que son bandas gruesas de tejido fibroso que transcurren a lo largo de las superficies superiores de los ramos superiores de los huesos pubianos. El autor destacó que esta reparación restablece la posición normal del cuello de la vejiga y, además, corrige la mayor parte de los cistoceles asociados.

La colposuspensión retropúbica normal, que se modificó poco desde su descripción original, solo es apropiada si la paciente tiene una movilidad y una capacidad vaginal adecuadas que permitan elevar los fondos de saco vaginales laterales hacia el ligamento de Cooper de cada lado. Es importante identificar los límites laterales de la vejiga donde se refleja hacia afuera de la pared vaginal, porque solo de esta manera se puede evitar una sutura inadvertida de la vejiga. Se evita la disección sobre el cuello de la vejiga y la uretra, para no lesionar la musculatura intrínseca. Con una técnica cuidadosa, y a veces mediante la incisión de la fascia endopelviana, la pared vesical externa se puede "enrollar hacia afuera" para alejarla de la pared vaginal, y las venas vaginales grandes se controlan con puntos. Como ayuda para identificar el borde externo de la vejiga, es útil desplazar el balón de la sonda de Foley hacia el receso externo, donde se puede palpar con facilidad a través de la pared vesical. Este grado de disección no siempre se realiza o es necesario, pero, en los casos de reoperaciones, asegura una colocación correcta de los puntos para la suspensión ideal.

Los ligamentos de Cooper (iliopectíneos) se identifican debajo de los bordes externos de la incisión; su examen confirma que proporcionarán un muy buen sostén para el punto de suspensión. Se aleja el tejido adiposo que está sobre la pared pelviana externa porque no estimula la adhesión de la vagina elevada, la cual es necesaria para que la operación tenga un buen resultado duradero. La colocación de puntos se facilita si los dedos de la mano izquierda del cirujano o del ayudante, que examinan la vagina, elevan la pared vaginal anteroexterna disecada hacia el campo. La vejiga se separa hacia el lado opuesto con un separador de Deaver angosto (fig. 31-2). Se colocan entre dos y cuatro puntos a cada lado, cada uno debe tomar una porción abundante de fascia y pared vaginal, con cuidado de no atravesar la mucosa vaginal. Algunos autores recomiendan pasar dos veces por el tejido para disminuir el riesgo de desgarro del material de sutura (Jarvis, 1994). El punto más distal se ubica a la altura del cuello de la vejiga y a alrededor de 2 cm por fuera de él, aunque algunos autores colocan puntos distales sobre el nivel uretral medio (Tanagho, 1978). Los puntos siguientes se colocan en sentido proximal al cuello de la vejiga, separados alrededor de 1 cm entre sí. Luego se pasan los puntos en los sitios correspondientes del ligamento de Cooper, aunque el punto más distal a veces no se puede traer hacia el ligamento y, por lo tanto, toma el periostio pubiano y la inserción fibrosa del músculo recto.

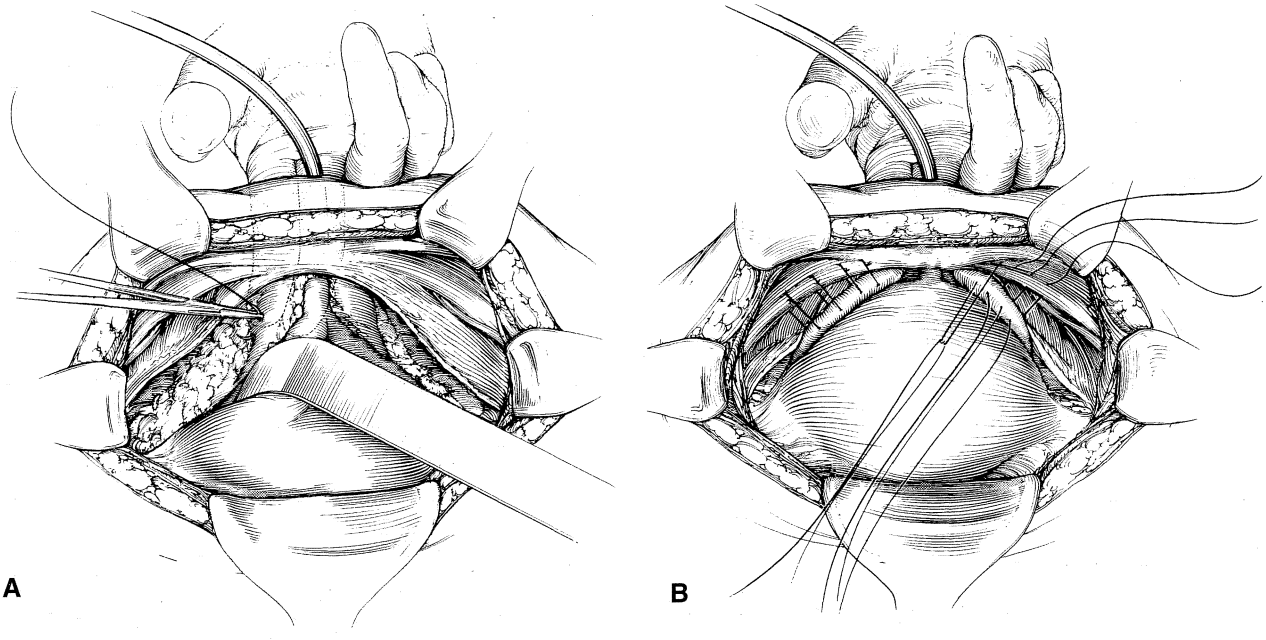


Fig. 31-2. A. Colocación de puntos para la colposuspensión de Burch. La elevación digital de la pared vaginal y la retracción medial de la vejiga facilitan la colocación del punto vaginal. **B**. El anudamiento de los hilos se facilita si se eleva la vagina. Nótese que la pared vaginal no se aproxima al ligamento de Cooper.

La pared vaginal, muy vascularizada, puede sangrar en forma profusa durante la colocación de los puntos y, con frecuencia, las venas vaginales grandes deben suturarse; pero la mayor parte del sangrado cesa una vez que se anudaron los puntos y se suspendió la vagina. Para facilitar el anudamiento de los puntos, el ayudante eleva la porción apropiada de la pared vaginal mientras se anuda cada punto, a partir del par más lejano. **No se intenta anudar los puntos con firmeza. A menudo, la pared vaginal no se acerca a los ligamentos de Cooper y se observa material de sutura libre entre la vagina y los ligamentos. Esto no preocupa** (Tanagho, 1978). **El objetivo de la cirugía es aproximar esta pared vaginal a la pared pelviana externa, donde cicatrizará y promoverá la formación de adherencias.** Una vez anudados los puntos, se crea un sostén amplio para la uretra y el cuello de la vejiga; sin embargo, la uretra, aunque está suspendida, no se comprime detrás de la sínfisis púbica y debe ser posible insertar un dedo entre la uretra y la sincondrosis del pubis. El denominado síndrome poscolposuspensión, que se describió como dolor en una o ambas ingles en el sitio de la suspensión, se observó hasta en el 12% de las pacientes después de un procedimiento de Burch (Galloway y col., 1987).

Al igual que en el procedimiento de MMK, las evoluciones a corto y mediano plazo con el procedimiento de Burch han sido buenas. En el metanálisis de Jarvis (1994) se logró continencia subjetiva en el 91% (intervalo, 63 al 97%) de más de 1.300 pacientes con seguimiento de 3 a 72 meses y continencia objetiva en el 84% de más de 1.700 pacientes controlados durante 1 a 60 meses. Al igual que en el procedimiento de MMK, cuando el de Burch se efectuó en forma primaria los resultados fueron mejores y las pacientes con IOE e IOU mixta antes de la cirugía evolucionaron peor que las pacientes con IOE pura. **A diferencia del procedimiento de MMK, los resultados favorables con el procedimiento de Burch parecen durar en el seguimiento más prolongado. Se observó curación/mejoría subjetiva en el 69% de las pacientes con un seguimiento medio de 7,6 años. Drouin y col. (1999) y Alcalay y col. (1995) observaron tasas de curación de la IOE subjetiva y objetiva del 69%, con un seguimiento medio de 13,8 años.** De nuevo se notaron peores resultados cuando el procedimiento se efectuó en forma secundaria. Sin embargo, Nitahara y col. (1999), mediante un cuestionario con un seguimiento medio de 7 años, observaron una tasa de éxito del 69% (mejoría subjetiva mayor del 80% y 1 apósito o menos por día) con un procedimiento de Burch secundario cuando existía hipermovilidad uretral persistente y DIE mínima (sobre la base de las pruebas de presión del punto de pérdida con Valsalva y del perfil de presiones uretrales). Esto destaca la necesidad de una selección apropiada de la paciente.

Procedimiento de Ball-Burch

Es un hecho bien reconocido que ciertos pacientes evolucionan peor después de las suspensiones retropúbicas. Se demostró que las pacientes con una presión máxima de cierre uretral (PMCU) menor de 20 cm de H_2O (medida con perfilometría de presiones uretrales) presentan evoluciones significativamente peores después de un procedimiento de Burch que las pacientes con una PMCU mayor de 20 (Sand y col., 1987; Bowen y col., 1989). En época más reciente **se aplicó el término *deficiencia intrínseca del esfínter (DIE)* a una uretra que perdió su capacidad de funcionar como mecanismo esfinteriano. Los pacientes con esta entidad también evolucionan mal con suspensiones retropúbicas convencionales y funcionan mejor con un cabestrillo pubovaginal** (Blaivas y Olsson, 1988). Se puede debatir si una presión de cierre uretral baja es sinónimo de DIE, dado que no hay correlación entre la PMCU y la presión del punto de pérdida con Valsalva, que es el "patrón oro" correcto para el diagnóstico de DIE (Haab y col., 1996; McGuire y col., 1996).

Aunque una uretra con presión baja (PMCU < 20 cm de H_2O) se considera contraindicación de la operación de Burch, con una modificación del procedimiento estándar hasta cierto punto se pudo manejar la IOE asociada con uretras con baja presión. Bergman y col. (1989b) combinaron un procedimiento de Burch estándar con el procedimiento de Ball (Ball, 1963), en el cual antes de realizar la suspensión del ligamento de Cooper se utilizaban dos o tres puntos para plicar la pared uretral anterior a la altura de la uretra proximal y media. En forma retrospectiva los autores observaron mejores resultados con esta técnica que con un procedimiento de Burch estándar para la uretra con baja presión; estos resultados fueron comparables con el éxito obtenido con un procedimiento de Burch estándar en pacientes con una uretra con presión normal (PMCU > 20 cm de H_2O). Con seguimientos más prolongados el procedimiento de Ball-Burch mantuvo mejores resultados que el procedimiento de Burch estándar en pacientes con una uretra con baja presión, con una tasa de curación de la IOE a 5 años documentada del 84% (Bergman y col., 1991; Elia y Bergman, 1995). Sin embargo, no hay estudios aleatorizados que aborden este tema y también se puede debatir si es posible extrapolar estos resultados para el empleo de esta técnica en pacientes con DIE, debido a las razones comentadas antes.

Reparación paravaginal/reparación del pilar vagino-obturador

Los orígenes de la reparación paravaginal provienen de George R. White, quien en 1909 describió la importancia de la "línea blanca" de la pelvis (arco tendinoso) como una estructura integral que sostiene la uretra proximal y la base de la vejiga a la pared de la pelvis y el desarrollo de desgarros en la fascia paravaginal que predisponían a la formación de cistoceles. White efectuaba la reparación paravaginal a través de un abordaje vaginal, pero predijo que sería más fácil si se llevara a cabo por vía abdominal (White, 1909, 1912). Más adelante, en su descripción original, Burch unió la pared vaginal al arco tendinoso en siete pacientes, solo para darse cuenta de que la inserción podía no ser segura y esto lo llevó a utilizar el ligamento de Cooper como sitio de inserción (Burch, 1961). En la década de 1970 Richardson y col. (1976) reintrodujeron el concepto de cistouretrocele con

defecto lateral como factor etiológico en la IOE anatómica y popularizaron la reparación paravaginal para su manejo, mientras que Turner-Warwick (1986) desarrolló su propia variante de la reparación paravaginal, a la que denominó *reparación del pilar vagino-obturador (PVO)*. Todos los procedimientos tienen en común la reinserción de la fascia cervicopubiana al arco tendinoso de la fascia pelviana.

Al igual que el procedimiento de MMK y de la colposuspensión de Burch, la paciente se ubica en posición de litotomía baja, como se describió antes. Si hay adherencias prevesicales y retropubianas, provenientes de una cistouretropexia anterior, se cortan con bisturí o tijera y la disección se facilita si el cirujano coloca dos dedos de la mano izquierda en la vagina. La vejiga y la uretra no se separan de sus inserciones vaginales. Se identifica la pared vaginal en la región del cuello vesical y se colocan tres puntos separados de ácido poliglicólico N° 1, separados por alrededor de 1 cm, que atraviesan la fascia paravaginal y la pared vaginal (sin mucosa vaginal), a partir de la unión uretrovesical ("punto clave") y a lo largo de alrededor de 3 cm proximal a la unión. Luego se pasan los puntos a través de la fascia obturatriz adyacente y del músculo subyacente en el sector del arco tendinoso de la fascia (fig. 31-3). Si el arco no se ve, se puede emplear el agujero obturador como punto de referencia: éste se ubica entre 1,5 y 2 cm por encima de la línea blanca.

Richardson y col. (1981) describieron una reinserción más extensa del surco vaginal externo, con su fascia suprayacente en el arco tendinoso de la fascia pelviana, desde la parte posterior del borde inferior de la sínfisis púbica hasta la espina isquiática, con seis a ocho puntos separados por 1 cm, mientras que el procedimiento del PVO de Turner-Warwick (1986) solo incorpora en la reparación los 4 cm inferiores de la vagina. Se pueden emplear puntos adicionales en el ligamento de Cooper (como en el procedimiento de Burch) para reforzar la reparación (Shull y Baden, 1989). Asimismo, la obliteración del fondo de saco de Douglas (culdoplastia) puede ser necesaria para evitar el enterocele (Shull y Baden, 1989; Turner-Warwick y Kirby, 1993).

El objetivo es obtener un eje uretral en posición anatómica que deje introducir con facilidad tres anchos de dedo entre la retrosínfisis y la uretra proximal, pero aporte una fijación segura y evite el descenso rotatorio. No debe haber restricciones en la función intrínseca del esfínter debido a fijación o a resistencia parauretrales, y no debe haber compresión uretral (Turner-Warwick y Kirby, 1993). Debido a esto, las dificultades miccionales posquirúrgicas son infrecuentes (Richardson y col., 1981; Turner-Warwick y Kirby, 1993).

Los informes de las evoluciones no son tan abundantes como los de procedimientos de MMK y de Burch. **Con seguimientos variables se han informado tasas de curación superiores al 90% para la reparación paravaginal** (Richardson y col., 1981; Shull y Baden, 1989), **mientras que se comunicaron tasas de curación de entre el 60 y el 85% para la reparación PVO, realizada en forma primaria o secundaria, respectivamente** (Turner-Warwick, 1986; German y col., 1994).

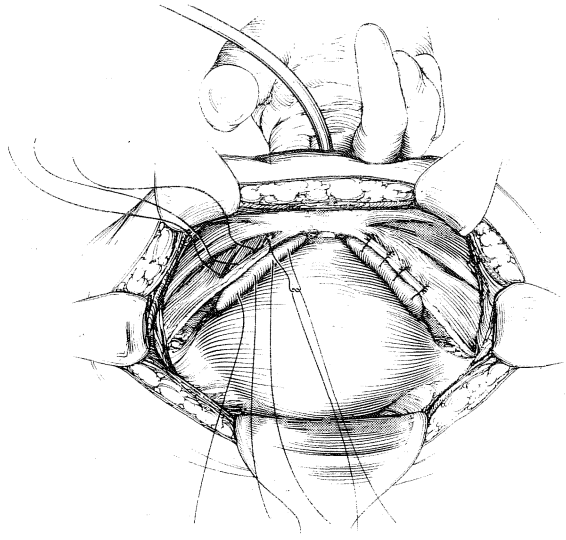


Fig. 31-3. Colocación de puntos para la reparación de la fascia paravaginal, se aproxima la pared vaginal al arco tendinoso sobre la pared lateral de la pelvis. La cantidad de puntos colocada a cada lado varía.

Suspensión retropúbica por vía laparoscópica

En 1991, Vancaille y Schuessler introdujeron el uso de las técnicas laparoscópicas para la suspensión retropúbica; en esencia, realizaron una uretropexia de MMK por vía laparoscópica y, desde entonces, las técnicas laparoscópicas se han aplicado tanto al procedimiento de Burch como a la reparación paravaginal. Se introdujeron modificaciones posteriores a las técnicas de suspensión con puntos, como el uso de mallas (Ou y col., 1993), grapas (Lyons, 1994) y selladores de fibrina (Kiilholma y col., 1995), pero todas adhieren a los mismos principios que sus contrapartes a cielo abierto. Las ventajas propuestas para el abordaje laparoscópico incluyen mejor visualización intraoperatoria, menor dolor posquirúrgico, menor tiempo de estadía hospitalaria y tiempos de recuperación más rápidos (Liu, 1993). Entre las desventajas se incluyen mayores dificultades técnicas con tiempos operatorios más prolongados y mayores costos de la cirugía (Paraíso y col., 1999).

El procedimiento se puede llevar a cabo en forma extraperitoneal o transperitoneal y cada uno tiene sus seguidores. Aunque la técnica extraperitoneal se puede asociar con tiempos operatorios más breves, disección más fácil y menos lesiones vesicales (Frankel y Kantipong, 1993; Raboy y col., 1995), el abordaje transperitoneal ofrece mayor espacio operatorio y posibilidad de realizar procedimientos intraperitoneales simultáneos y reparaciones de prolapso apical (Paraíso y col., 1999). Las especificaciones de los diferentes procedimientos superan el interés de este capítulo.

Las evoluciones a corto y mediano plazo con las suspensiones retropúbicas por vía laparoscópica están disponibles. En su revisión de 13 estudios sobre suspensiones retropúbicas por vía laparoscópica, Paraíso y col. (1999) hallaron tasas de curación que oscilaron entre el

69 y el 100%, con seguimientos de entre 1 y 36 meses. Éstas son comparables con los resultados de los procedimientos a cielo abierto, previamente comentados. **Tanto con las comparaciones retrospectivas** (Polascik y col., 1995) **como con las prospectivas aleatorizadas** (Summit y col., 2000) **entre las técnicas a cielo abierto y las laparoscópicas se obtuvieron tasas de éxito a corto plazo similares. Sin embargo, con seguimientos más prolongados, las suspensiones retropúbicas por vía laparoscópica parecen fracasar. En forma retrospectiva, el grupo de McDougall (1999) observó una tasa de curación de solo el 30% para la IOE y una tasa de curación/mejoría del 50% para un procedimiento de Burch por vía laparoscópica y un seguimiento de 45 meses, y ésta no fue diferente a la del procedimiento de Raz, mientras que Burton (1999), en un estudio aleatorizado que comparó el procedimiento de Burch por vía laparoscópica con el procedimiento de Burch a cielo abierto, observó significativamente más fracasos (subjetivos y objetivos) en el grupo de laparoscopia luego de un seguimiento a 5 años.** Ambos investigadores llegaron a la conclusión de que el procedimiento de Burch no es duradero. Por lo tanto, se necesitan estudios adicionales con seguimientos a largo plazo para obtener una conclusión apropiada acerca de los procedimientos laparoscópicos.

COMPLICACIONES DE LAS REPARACIONES RETROPÚBICAS

Al igual que en cualquier procedimiento quirúrgico abdominal o pelviano mayor, las complicaciones intraoperatorias y perioperatorias que pueden sobrevenir tras una suspensión retropúbica son sangrado, lesión de los órganos genitourinarios (vejiga, uretra, uréter), atelectasias e infección pulmonar, infección o dehiscencia de la herida, formación de abscesos y trombosis/embolia venosa. La incidencia de estos problemas es relativamente baja. **En su metanálisis, Leach y col. (1997) observaron una tasa de transfusión de entre el 3 y el 8% para las suspensiones retropúbicas, y no hallaron diferencias significativas en las tasas globales de complicaciones médicas y quirúrgicas entre las suspensiones retropúbicas, las suspensiones con aguja, la colporrafia anterior y los cabestrillos pubovaginales.** Mainprize y Drutz (1988), en su revisión de la literatura médica acerca del procedimiento de MMK (2.712 pacientes), observaron una tasa global de complicaciones del 21%, siendo las principales las complicaciones de la herida y las infecciones urinarias (5,5 y 3,9%, respectivamente). La lesión quirúrgica directa del tracto urinario solo se produjo en un 1,6% de los casos y las fístulas genitourinarias se observaron en un 0,3% del total. Son raras las obstrucciones ureterales tras la colposuspensión de Burch y suelen deberse al acomodamiento ureteral después de elevar la vagina y la base de la vejiga, aunque puede producirse la ligadura directa del uréter. Si se identifica en forma intraoperatoria, el mejor tratamiento es liberar la ligadura y colocar un tutor ureteral en forma temporaria.

Otras complicaciones más específicas de la suspensión retropúbica son dificultad miccional posquirúrgica, inestabilidad del detrusor y prolapso vaginal.

Dificultad miccional posquirúrgica

La dificultad miccional posquirúrgica se produce con frecuencia después de cualquier tipo de cistouretropexia y puede originarse en una disfunción preexistente del detrusor o quizá por la desnervación que se produce durante una disección perivesical extensa. En la mayor parte de los casos, sin embargo, esta complicación proviene de una corrección excesiva del eje uretral, debido a puntos colocados en forma inapropiada o excesivamente apretados. Los puntos también pueden atravesar y comprimir la uretra o distorsionarla.

Antes de la cirugía se pueden identificar los pacientes con riesgo elevado debido a sus antecedentes de disfunción miccional o de episodios de retención urinaria. De hecho, estos pacientes o en los que se documenta un vaciamiento vesical ineficaz, a través de una prueba de residuo urinario posmiccional, se deben someter a un estudio de micción urodinámico con el objetivo de determinar el problema. Las características urodinámicas prequirúrgicas que pueden predecir problemas de micción posteriores a la cistouretropexia son vejigas con gran capacidad, distensibilidad elevada y escasa sensibilidad. Las mujeres con este tipo de vejigas por lo general no pueden generar buenas contracciones durante la micción; orinan con flujos muy pobres y vacían la vejiga en forma ineficaz, con frecuencia mediante esfuerzos de Valsalva. Antes de la cirugía estas mujeres deben ser asesoradas con cuidado acerca de la probabilidad de dificultades miccionales posquirúrgicas y de la posible necesidad de autocateterismo intermitente. Su incontinencia debe poseer una magnitud suficiente para que su corrección supere el riesgo de la necesidad de autocateterismo.

Después de la cirugía, si el retorno de la micción normal se retrasa en forma significativa, un estudio urodinámico puede ayudar a determinar si la causa es una obstrucción en la salida o una disfunción del detrusor. Lamentablemente, **las mujeres con problemas miccionales posteriores a la cistouretropexia con frecuencia no presentan las características urodinámicas clásicas de obstrucción. Sin embargo, los antecedentes de síntomas miccionales posquirúrgicos y de síntomas de irritación vesical asociados de establecimiento reciente, junto con el hallazgo de una uretra retropúbica angulada y fija, por lo general indican que hay una obstrucción** (Carr y Webster, 1997). **En estos casos, la revisión de la cistouretropexia para liberar la uretra y colocarla en una posición más anatómica resuelve los síntomas miccionales en hasta el 90% de los casos** (Webster y Kreder, 1990; Nitti y Raz, 1994; Carr y Webster, 1997).

El metanálisis de Leach y col. (1997) destacó que el riesgo de retención urinaria temporaria durante más de 4 semanas después de la cirugía era del 5% para todas las suspensiones retropúbicas, el riesgo de retención permanente fue inferior al 5% y estos riesgos

no diferían en forma significativa de los de las suspensiones con aguja o de los cabestrillos pubovaginales. La revisión de la literatura de Mainprize y Drutz (1988) observó una incidencia de problemas miccionales posquirúrgicos del 3,6% después de un procedimiento de MMK, mientras que los informes de la literatura sobre procedimientos de Burch dan cuenta de una incidencia de trastornos miccionales posquirúrgicos que oscila entre un 3 y un 32% (Hilton y Stanton, 1983; Galloway y col., 1987; Eriksen y col., 1990; Alcalay y col., 1995; Colombo y col., 1996). Como la reparación paravaginal tiende a restaurar la anatomía normal, en teoría hay pocas probabilidades de efectuar una corrección excesiva del eje uretral, que se traduciría en un menor riesgo de obstrucción posquirúrgica. En el estudio de Richardson y col. (1981), el 80% de las pacientes pudo orinar en forma inmediata después de la reparación paravaginal y "todas las pacientes lograron una función vesical satisfactoria en el momento del alta". Sin embargo, se observó dificultad miccional temporaria en hasta el 17% de las pacientes después de un procedimiento del PVO (German y col., 1994) y se informó dificultad miccional crónica (> 2 años) en hasta el 11% de las pacientes tras una reparación paravaginal (Colombo y col., 1996).

Hiperactividad vesical

La hiperactividad vesical acompaña con frecuencia la IOE anatómica y se informó que su incidencia preoperatoria sería tan elevada como del 30% en pacientes sometidas a una primera corrección o a cirugías repetidas (McGuire, 1981). **La filosofía actual sugiere que la inestabilidad vesical preoperatoria no contraindica la cistouretropexia, siempre que también se demuestre IOE anatómica. En la mayor parte de los casos, los síntomas de hiperactividad se resuelven después de la reparación quirúrgica** (McGuire, 1988). **No obstante, la presencia de urgencia y de inestabilidad del detrusor antes de la cirugía aumenta el riesgo de urgencia posquirúrgica.** El metanálisis de Leach y col. (1997) halló que el riesgo de urgencia después de una suspensión retropúbica era del 66% si la urgencia y la inestabilidad del detrusor estaban presentes antes de la cirugía, del 36% si existía urgencia pero no inestabilidad documentada antes de la operación, y solo del 11% si no había urgencia ni inestabilidad antes de la operación. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de urgencia posquirúrgica entre las suspensiones retropúbicas, las suspensiones con aguja y los cabestrillos pubovaginales. Se observó urgencia posquirúrgica en solo el 0,9% de los procedimientos de MMK en el metanálisis de Mainprize y Drutz de 15 series (1988), aunque Parnell y col. (1982) comunicaron que el 28,5% de sus pacientes desarrolló "síntomas de irritación" de novo. El metanálisis de Jarvis (1994) sobre procedimientos de Burch halló que la incidencia de inestabilidad vesical de novo era del 3,4 al 18%, mientras se comunicó que la incidencia de urgencia posquirúrgica o de incontinencia de urgencia después de la reparación paravaginal/procedimiento del PVO era del 0 al 6% (Shull y Baden, 1989; German y col., 1994; Colombo y col., 1996).

En las pacientes en las que persisten los síntomas de inestabilidad vesical luego de la cirugía, el manejo debe incluir un tratamiento anticolinérgico y la modificación de la conducta. En casos intratables se pueden indicar técnicas quirúrgicas, como neuromodulación, cistoplastia de ampliación o miomectomía del detrusor.

Como se comentó antes, **los síntomas de inestabilidad vesical que surgen de novo después de la cistouretropexia se pueden relacionar con una obstrucción.** Esta premisa es respaldada por la frecuente coexistencia de estos síntomas con una alteración de la micción tras procedimientos de suspensión y por el hecho de que la uretrólisis, que libera la uretra de una posición obstruida, suele resolver ambos síntomas (Raz, 1981; Webster y Kreder, 1990). Se debe confeccionar una historia clínica miccional cuidadosa, y efectuar un examen físico atento, una cistoscopia y un estudio urodinámico; pero, como se comentó antes, **en definitiva, el diagnóstico de obstrucción se basará en el momento de instalación de los síntomas después del procedimiento de suspensión.**

Prolapso vaginal

Las suspensiones retropúbicas alteran la anatomía de la vagina y de la base de la vejiga; en consecuencia, el prolapso vaginal posquirúrgico es una complicación probable. Wiskind y col. (1992) observaron que el 27% de las pacientes sometidas a colposuspensión de Burch desarrollaba prolapso que requería cirugía: rectocele en el 22%, enterocele en el 11%, prolapso uterino en el 13% y cistocele en el 2%. **El procedimiento de Burch, debido a la elevación lateral de la vagina, puede agravar la debilidad de la pared vaginal posterior y predisponer a un enterocele.** La incidencia varía entre el 3 y el 17% (Burch, 1961, 1968; Galloway y col., 1987; Wiskind y col., 1992) y, debido a esto, a veces se considera la realización de una obliteración profiláctica del fondo de saco de Douglas cuando se efectúan suspensiones retropúbicas (Shull y Baden, 1989; Turner-Warwick y Kirby, 1993). Sin embargo, no se recomienda la histerectomía profiláctica simultánea, porque no mejora la evolución de la cistouretropexia y solo se debe llevar a cabo si hay una patología uterina simultánea (Milani y col., 1985; Langer y col., 1988).

Aunque tanto el procedimiento de Burch como la reparación paravaginal/PVO corrigen los cistouretroceles con defectos laterales, se observaron cistouretroceles recurrentes en el 11 y el 39% de los procedimientos de Burch y de las reparaciones paravaginales, respectivamente (Colombo y col., 1996). En la revisión de Mainprize y Drutz (1988), después de un procedimiento de MMK se observó cistocele posquirúrgico en solo el 0,4% de las pacientes. **Como las suspensiones retropúbicas son incapaces de corregir cistoceles con defectos centrales, se debe examinar con atención a las pacientes antes de la cirugía para descartar su presencia. Si hay un cistocele significativo, un abordaje vaginal (cabestrillo pubovaginal con una colporrafia anterior o sin ella) puede ser la mejor opción.**

COMPARACIONES ENTRE LOS PROCEDIMIENTOS PARA LA INCONTINENCIA

Antes de determinar qué procedimiento es el mejor, se deben evaluar varios temas con respecto a la comunicación de las evoluciones:

1. *Duración del seguimiento.* Se reconoce la necesidad de un seguimiento prolongado para evaluar el verdadero beneficio de un procedimiento de incontinencia. A corto plazo (< 2 años) la mayoría de los procedimientos son exitosos y las tasas de éxito entre ellos son similares (Leach y col., 1997). Sin embargo, con un seguimiento más largo (> 5 años) se manifiestan los fracasos y se descubre el verdadero beneficio de los mejores procedimientos. No obstante, muchos estudios informan resultados después de un seguimiento a corto plazo y, por lo tanto, los resultados se deben interpretar con precaución.
2. *El tema de la DIE.* Los estudios con seguimientos prolongados fueron realizados en un período previo a la introducción del concepto de DIE. En consecuencia, las pacientes con probabilidades de padecer DIE se incluían en estas series y sesgaban los resultados en forma negativa. Esto se podría equilibrar mediante la aleatorización de los grupos de tratamiento, pero esto se efectuaba en escasas ocasiones en esa época. Por lo tanto, los resultados a largo plazo comunicados podrían no ser comparables con las series actuales, en las que se excluye a las pacientes con DIE (o se incluyen si es apropiado).
3. *Definición de curación.* La definición de curación varía entre los estudios, ya que algunos autores informan curaciones solo de la IOE, mientras que otros definen la curación como una continencia posquirúrgica completa, que también implica la ausencia de incontinencia de urgencia. La evaluación de la curación puede variar; algunos autores informan curaciones subjetivas sobre la base de los antecedentes de la paciente, el cuestionario, los hábitos vesicales o el registro médico y otros usan medidas más objetivas, como examen de los apósitos, pruebas de esfuerzo o estudios urodinámicos.

Por último, se debe saber si el objetivo de la continencia completa es razonable, dado que la condición de IOE suele ser degenerativa y que la cirugía correctora no reemplaza los componentes defectuosos. Además, **incluso en mujeres sanas normales, la continencia urinaria incluye un espectro de sequedad, con alrededor del 40% de nulíparas de entre 30 y 49 años que experimentan cierto grado de incontinencia con el ejercicio** (Nygaard y col., 1990). Parece irracional esperar que una cirugía para un trastorno degenerativo logre resultados mejores que el estado no degenerativo.

Reparación retropúbica comparada con suspensión con aguja y reparación anterior

Tres revisiones de la literatura sobre los procedimientos de incontinencia hallaron que las suspensiones retropúbicas eran más efectivas que las suspensiones con aguja o las colporrafias anteriores (Jarvis, 1994; Black y Downs, 1996; Leach y col., 1997). **Las tasas de curación fueron de alrededor del 85% para las suspensiones retropúbicas, en comparación con el 50 al 70% para las suspensiones con aguja y las colporrafias anteriores.** Los resultados fueron más duraderos para las suspensiones retropúbicas y mejores si el procedimiento se realizaba en forma primaria.

Reparación retropúbica comparada con cabestrillo pubovaginal

En la mayor parte de los estudios de la literatura no se demostró una diferencia significativa en las tasas de curación entre las suspensiones retropúbicas (por lo general, un procedimiento de Burch) y los cabestrillos pubovaginales (Jarvis, 1994; Black y Downs, 1996; Leach y col., 1997). **Sin embargo, a menudo hay sesgos de selección porque el cabestrillo pubovaginal se suele reservar para pacientes con antecedentes de múltiples procedimientos para la incontinencia fallidos y se usa la presencia de DIE como contraindicación para la suspensión retropúbica.** En un estudio aleatorizado en pacientes con un procedimiento para la incontinencia fallido previo (reparación anterior) pero sin una uretra con baja presión (es decir, PMCU > 20 cm de H_2O), el grupo de Enzelsberger (1996) no halló diferencias significativas en la curación (subjetiva/objetiva) después de 32 a 48 meses entre el procedimiento de Burch y el cabestrillo de Lyodura. No obstante, los autores observaron significativamente mayor dificultad miccional posquirúrgica con el cabestrillo pubovaginal (13 contra 3%) y más prolapsos vaginales (enterocele/rectocele) con el procedimiento de Burch (13 contra 3%). En cambio, McLennan y Bent (1998) no encontraron diferencias significativas en las tasas de morbilidad y de complicaciones entre el procedimiento de Burch y el cabestrillo de fascia lata. El único estudio aleatorizado que evalúa estos procedimientos en pacientes con uretras con baja presión no halló diferencias significativas en la curación subjetiva u objetiva entre un procedimiento de Burch modificado (que anuda los puntos de suspensión con mayor firmeza que lo normal) y un cabestrillo de Gore-Tex®, aunque el seguimiento es demasiado corto (3 meses) para arribar a conclusiones racionales (Sand y col., 2000). Asimismo, no hay estudios aleatorizados de comparación entre las suspensiones retropúbicas y el cabestrillo pubovaginal que empleen la presión del punto de pérdida para diagnosticar una DIE; por lo tanto, no se pueden efectuar comentarios sobre este tema.

Colposuspensión de Burch comparada con procedimiento de Marshall-Marchetti-Krantz y con reparación paravaginal

Las comparaciones entre los procedimientos de MMK y de Burch por lo general arrojaron resultados similares. Jarvis, en su metanálisis de la literatura (1994), observó que las tasas globales de continencia eran del 89,6 y del 83,9% para los procedimientos de MMK y de Burch, respectivamente. Cuando este autor evaluó el efecto de la cirugía previa para la incontinencia,

las tasas de continencia fueron del 92,1 y del 94% en ausencia de antecedentes de cirugía, y del 84,5 y del 84% si había antecedentes de cirugía para la incontinencia, para los procedimientos de MMK y de Burch, respectivamente. Asimismo, Black y Downs (1996), en cinco estudios de revisión (uno aleatorizado) que comparaban en forma directa el procedimiento de MMK con el de Burch, no hallaron diferencias significativas en las tasas de curación entre ambos procedimientos, aunque el de Burch por lo general dio mejores resultados. Sin embargo, los autores destacaron que, en forma global, los estudios eran de mala calidad, con muestras muy pequeñas.

Además, muchos estudios antiguos no trataban de identificar y descartar la presencia de DIE, que podía sesgar sus resultados en forma negativa. Dos estudios aleatorizados que evaluaban la función esfinteriana con perfilometría de las presiones uretrales obtuvieron resultados conflictivos. El grupo de Quadri (1999) comparó el de MMK con el procedimiento de Burch en mujeres con uretras hipermóviles con baja presión (PMCU < 20 cm H_2O) y observaron un aumento significativo de las tasas de curación subjetiva y objetiva al año con el procedimiento de MMK; para facilitar la colocación de los puntos de MMK emplearon uretroscopia. En cambio, el grupo de Colombo (1994) excluyó a las mujeres con uretras con presión baja (PMCU < 30 cm de H_2O) y efectuó una cistostomía para facilitar la colocación de los puntos de MMK. Tras un seguimiento de entre 2 y 7 años (media, 3 años) los autores observaron tasas de curación subjetiva y objetiva más elevadas con el procedimiento de Burch, aunque las cifras no fueron estadísticamente significativas. Asimismo, significativamente más pacientes presentaron dificultades miccionales posquirúrgicas persistentes con el procedimiento de MMK (28 contra 8%)

La literatura sobre reparaciones paravaginales es escasa y la que trata sobre comparaciones con otros procedimientos es más escasa aún. El único estudio aleatorizado que comparó el procedimiento de Burch con una reparación paravaginal halló tasas de curación subjetiva y objetiva significativamente más elevadas con el procedimiento de Burch (Colombo y col., 1996). El seguimiento medio fue un poco superior a los 2 años y se excluyeron las pacientes con uretras con baja presión (PMCU < 20 cm de H_2O).

Hasta que se realicen estudios aleatorizados grandes con seguimientos prolongados, que empleen la presión del punto de pérdida para diagnosticar la DIE significativa, la cuestión de cuál es el mejor procedimiento seguirá sin resolverse.

BIBLIOGRAFÍA

Alcalay M, Mopga A, Stanton SL: Burch colposuspension: A 10- to 20-year follow-up. Br J Obstet Gynecol 1995;102:740-745.

Andersen T, Heisterberg L, Hebjorn S, et al: Suprapubic versus transurethral bladder drainage after colposuspension/vaginal repair. Acta Obstet Gynecol Scand 1985;64:139-143.

Appell RA: Retropubic procedures for female stress incontinence. In Webster GD, Kirby R, King L, Goldwasser B (eds): Reconstructive Urology. Oxford, England, Blackwell Scientific, 1993, pp 887-894.

Ball TL: Gynecologic Surgery and Urology, 2nd ed. St. Louis, CV Mosby, 1963, pp 165-209.

Bergman A, Koonings PP, Ballard CA: Negative Q-tip test as risk factor for failed incontinence surgery in women. J Reprod Med 1989a; 34:193.

Bergman A, Koonings PP, Ballard CA: Proposed management of low urethral pressure type of genuine stress incontinence. Gynecol Obstet Invest 1989b;27:155-159.

Bergman A, Koonings PP, Ballard CA: The Ball-Burch procedure for stress incontinence with low urethral pressure. J Reprod Med 1991; 36:137-140.

Bergman A, Matthews L, Ballard CA, Roy S: Suprapubic versus transurethral bladder drainage after surgery for stress urinary incontinence. Obstet Gynecol 1987;69:546-549.

Black NA, Downs SH: The effectiveness of surgery for stress incontinence in women: A systematic review. Br J Urol 1996;78:497-510.

Blaivas JG, Olsson CA: Stress incontinence: Classification and surgical approach. J Urol 1988;139:727.

Bowen LW, Sand PK, Ostergard DR, Franti CL: Unsuccessful Burch retropubic urethropexy: A case-controlled urodynamic study. Am J Obstet Gynecol 1989;160:452-458.

Burch JC: Urethrovaginal fixation to Cooper's ligament for correction of stress incontinence, cystocele, and prolapse. Am J Obstet Gynecol 1961;81:281-290.

Burch JC: Cooper's ligament urethrovesical suspension for stress incontinence. Am Obstet Gynecol 1968;100:764-774.

Burton G: A five-year prospective randomised urodynamic study comparing open laparoscopic colposuspension. (Abstract 42). Neurourol Urodyn 1999;18:295-296.

Carr LK, Webster GD: Voiding dysfunction following incontinence surgery: Diagnosis and treatment with retropubic or vaginal urethrolysis. J Urol 1997;157:821-823.

Clemens JQ, Stern JA, Bushman WA, Schaeffer AJ: Long-term results of the Stamey bladder neck suspension: Direct comparison with the Marshall-Marchetti-Krantz procedure. J Urol 1998;160:372-376.

Colombo M, Milani R, Vitobello D, Maggioni A: A randomized comparison of Burch colposuspension and abdominal paravaginal defect repair for female stress urinary incontinence. Am J Obstet Gynecol 1996;175:78-84.

Colombo M, Scalambrino S, Maggioni A, Milani R: Burch coloposuspension versus modified Marshall-Marchetti-Krantz urethropexy for primary genuine stress incontinence: A prospective, randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol 1994;171:1573-1579.

Czaplicki M, Dobronski P, Torz C, Borkowski A: Long-term subjective results of Marshall-Marchetti-Krantz procedure. Eur Urol 1998;34:118-123.

Drouin J, Tessier J, Bertrand PE, Schick E: Burch colposuspension: Long-term results and review of published reports. Urology 1999;54: 808-814.

Einhorning G: Simultaneous recording of intravesical and intraurethral pressure. Acta Chir Scand 1961;276:1-6.

Elia G, Bergman A: Genuine stress urinary incontinence with low pressure urethra: Five-year follow-up after the Ball-Burch procedure. J Reprod Med 1995;40:503-506.

Enzelsberger H, Helmer H, Schatten C: Comparison of Burch and lyodura sling procedures for repair of unsuccessful incontinence surgery. Obstet Gynecol 1996;88:251-256.

Eriksen BC, Hagen B, Eik-Nes SH, et al: Long-term effectiveness of the Burch colposuspension in female urinary stress incontinence. Acta Obstet Gynecol Scand 1990;69:45-50.

Frankel G, Kantipong M: Sixteen-month experience with video-assisted extraperitoneal laparoscopic bladder neck suspension. J Endourol 1993;9:259-264.

Galloway NTM, Davies N, Stephenson TP: The complications of colposuspension. Br J Urol 1987;60: 122-124.

German KA, Kynaston H, Weight S, Stephenson TP: A prospective randomized trial comparing a modified needle suspension procedure with the vagina/obturator shelf procedure for genuine stress incontinence. Br J Urol 1994;74:188-190.

Gleason DM, Reilly RJ, Pierce JA: Vesical neck suspension under vision with cystotomy enhances treatment of female incontinence. J Urol 1976;115:555-557.

Haab F, Zimmern PE, Leach GE: Female stress urinary incontinence due to intrinsic sphincteric deficiency: Recognition and management. J Urol 1996;156:3-17.

Hilton P, Stanton SL: A clinical and urodynamic assessment of the Burch colposuspension for genuine stress incontinence. Br J Obstet Gynaecol 1983;90:934-939.

Jarvis GJ: Stress incontinence. In Mundy AR, Stephenson TP, Wein AJ (eds): Urodynamics: Principles, Practice and Application. 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1994, pp 299-326.

Kiilholma P, Haarala M, Polvi H, et al: Sutureless colposuspension with fibrin sealant. Tech Urol 1995;2:441-444.
Langer R, Ron-E R, Neuman M, et al: The value of simultaeous hysterectomy during Burch colposuspension for stress urinary incontinence. Obstet Gynecol 1988;72:866-869.
Leach GE, Dmochowski RR, Appell RA, et al: Female stress urinary incontinence clinical guidelines panel summary report on surgical management of female stress urinary incontinence. J Urol 1997;158:875-880.
Lee RA, Symmonds RE, Goldstein RA: Surgical complications and results of modified Marshall-Marchetti-Krantz procedure for urinary incontinence. Obstet Gynecol 1979;53:447-450.
Liu CY: Laparoscopic retropubic colposuspension (Burch procedure)–a review of 58 cases. J Reprod Med 1993;38:526-530.
Lose G, Jorgensen L, Mortensen SO, et al: Voiding difficulties after colposuspension. Obstet Gynecol 1987;69:33-37.
Lyons TL: Minimally invasive retropubic urethropexy: The Nolan-Lyons modification to the Burch procedure. Gynecol Endosc 1994;3:40-42.
Mainprize TC, Drutz HP: The Marshall-Marchetti-Krantz procedure: A critical review. Obstet Gynecol Surv 1988;43:724-729.
Marchetti AA: The female bladder after correction for stress incontinence. Am J Obstet Gynecol 1949;58:1145.
Marshall FV, Marchetti AA, Krantz KE: The correction of stress incontinence by simple vesicourethral suspension. Surg Gynecol Obstet 1949;88:509-518.
McDougall EM, Heidorn CA, Portis AJ, Klutke CG: Laparoscopic bladder neck suspension fails the test of time. J Urol 1999;162:2078-2081.
McGuire EJ: Urodynamic findings in patients after failure of stress incontinence operations. Prog Clin Biol Res 1981:78:351-360.
McGuire EJ: Bladder instability in stress urinary incontinence. Neurourol Urodyn 1988;7:563.
McGuire EJ, Cespedes RD, O'Connell HE: Leak-point pressures. Urol Clin North Am 1996;23:253-262.
McLennan MT, Bent AE: Fascia lata suburethral sling vs. Burch retropubic urethropexy: A comparison of morbidity. J Reprod Med 1998;43:488-494.
Milani R, Scalambrino S, Quadri G, et al: Marshall-Marchetti-Krantz procedure and Burch colposuspension in the surgical treatment of female urinary incontinence. Br J Obstet Gynecol 1985;92:1050-1053.
Nitahara KS, Aboseif S, Tanagho EA: Long-term results of colpocystourethropexy for persistent or recurrent stress urinary incontinence. J Urol 1999;162:138-141.
Nitti VW, Raz S: Obstruction following anti-incontinence procedures: Diagnosis and treatment with transvaginal urethrolysis. J Urol 1994;152:93-98.
Nygaard I, DeLancey JO, Arnsdorf L, Murphy E: Exercise and incontinence. Obstet Gynecol 1990;75:848-851.
Ou SC, Presthus J, Beadle E: Laparoscopic bladder neck suspension using hernia mesh and surgical staples. J Laparoendosc Surg 1993;3:563-566.
Paraiso MFR, Falcone T, Walters MD: Laparoscopic surgery for genuine stress incontinence. Int Urogynecol J 1999;10:237-247.
Park GS, Miller EJ Jr: Surgical treatment of stress urinary incontinence: A comparison of the Kelly plication, Marshall-Marchetti-Krantz, and Pereyra procedures. Obstet Gynecol 1988;71:575-579.
Parnell JP, Marshall VF, Vaughn ED: Primary management of urinary stress incontinence by the Marshall-Marchetti-Krantz vesicourethropexy. J Urol 1982;127:679-682.
Penson DF, Raz S: Why anti-incontinence surgery succeeds or fails. In Raz S (ed): Female Urology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 435-442.
Polascik TJ, Moore RG, Rosenberg MT, Kavoussi LR: Comparison of laparoscopic and open retropubic urethropexy for treatment of stress urinary incontinence. Urology 1995;45:647-652.
Quadri G, Magatti F, Belloni C, et al: Marshall-Marchetti-Krantz urethropexy and Burch colposuspension for stress urinary incontinence in women with low pressure and hypermobility of the urethra: Early results of a prospective randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol 1999;181:12-18.
Raboy A, Hakim LS, Ferzli G, et al: Extraperitoneal endoscopic vesicourethral suspension. J Laparoendosc Surg 1995;3:505-508.
Raz S: Modified bladder neck suspension for female stress incontinence. Urology 1981;17:82-85.
Richardson AC, Edmonds PB, Williams NL: Treatment of stress urinary incontinence due to paravaginal fascial defect. Obstet Gynecol 1981;57:357-362.
Richardson AC, Lyon JB, Williams NL: A new look at pelvic relaxation. Am J Obstet Gynecol 1976;126:568-573.
Sand PK, Bowen LW, Panganiban R, Ostergard DR: The low pressure urethra as a factor in failed retropubic urethropexy. Obstet Gynecol 1987;69:399-402.
Sand PK, Winkler H, Blackhurst DW, Culligan PJ: Prospective randomized study comparing modified Burch retropubic urethropexy and suburethral sling for treatment of genuine stress incontinence with low-pressure urethra. Am J Obstet Gynecol 2000;182:30-34.
Shull BL, Baden WF: A six year experience with paravaginal defect repair for stress urinary incontinence. Am J Obstet Gynecol 1989;160:1432-1440.
Staskin DR, Zimmern PE, Hadley HR, Raz S: The pathophysiology of stress incontinence. Urol Clin North Am 1985;12:271-278.
Summitt RL, Lucente V, Karram MM, et al: Randomized comparison of laparoscopic and transabdominal Burch urethropexy for the treatment of genuine stress incontinence. Obstet Gynecol 2000;95(4 Suppl l):S2.
Symmonds RE: The suprapubic approach to anterior vaginal relaxation and urinary stress incontinence. Clin Obstet Gynecol 1972;15:1107-1121.
Tanagho EA: Colpocystourethropexy: The way we do it. J Urol 1978;116:751-753.
Tanagho EA: Colpocystourethropexy. In Raz S (ed): Female Urology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 319-324.
Turner-Warwick R: The Turner-Warwick vagino-obturator shelf urethral-repositioning procedure. In Debruyne FMJ, Van Kerrebroeck PE-VA (eds): Practical Aspects of Urinary Incontinence. Dordrecht, The Netherlands, Martinus Nijhoff, 1986, pp 100-104.
Turner-Warwick R, Kirby RS: Principles of sphincteroplasty. In Webster GD, Kirby R, King L, Goldwasser B (eds): Reconstructive Urology. Oxford, England, Blackwell Scientific, 1993, pp 657-686.
Vancaillie TG, Schuessler W: Laparoscopic bladderneck suspension. J Laparoendosc Surg 1991;1:169-173.
Webster GD, Kreder KJ: Voiding dysfunction following cystourethropexy: Its evaluation and management. J Urol 1990;144:670-673.
White GR: Cystocele, a radical cure by suturing lateral sulci of vagina to white line of pelvic fascia. JAMA 1909;53:1707-1711.
White GR: An anatomic operation for the cure of cystocele. Am J Obset Dis Women Child 1912;65:286.
Wiskind AK, Creighton SM, Stanton SL: The incidence of genital prolapse after the Burch colposuspension. Am J Obstet Gynecol 1992;167:399-405.
Zorzos I, Paterson PJ: Quality of life after a Marshall-Marchetti-Krantz procedure for stress urinary incontinence. J Urol 1996;155:259-262.

32
CABESTRILLOS PUBOVAGINALES

Edward J. McGuireu
y J. Quentin Clemens

Reseña histórica

Clasificación urodinámica y radiológica de la incontinencia de esfuerzo

Estudios videourodinámicos
Incontinencia de esfuerzo tipo III
Disfunción intrínseca del esfínter

Otras indicaciones para cabestrillos además de la incontinencia femenina de esfuerzo
Afecciones neurógenas
Cabestrillos masculinos
Pérdida de tejido o erosión uretral asociada con insuficiencia uretral total

Indicaciones de cabestrillos en mujeres con incontinencia de esfuerzo

Deficiencia intrínseca del esfínter. Tratamientos alternativos
Agentes formadores de volumen en la uretra
Esfínter urinario artificial

Evaluación preoperatoria
Función vesical
Vejiga con baja distensibilidad
Evaluación de la función de continencia uretral
Determinación de la presión del punto de pérdida con Valsalva

Técnica que emplea la aponeurosis del recto
Pasos preliminares
Abordaje abdominal
Desarrollo de túneles retropúbicos
Abordaje vaginal
Colocación y fijación del cabestrillo
Determinación de la tensión del cabestrillo
Cuidado posoperatorio

Otras técnicas de cabestrillo
Técnicas que emplean tejidos autólogos
Técnicas que emplean tejidos no autólogos
Técnicas que emplean materiales sintéticos
Técnicas de fijación alternativas

Evolución
Evaluación de la evolución
Evolución-revisión de la literatura
Cabestrillos con otros procedimientos

Complicaciones
Osteítis-osteomielitis del pubis
Materiales sintéticos para los cabestrillos

RESEÑA HISTÓRICA

Los procedimientos de colocación de cabestrillos para la incontinencia de esfuerzo no son operaciones nuevas. Los cirujanos alemanes, incluido Goebell (1910) Stoekel (1921) y Frangenheim (1914), utilizaban cabestrillos para la incontinencia de orina de esfuerzo. Más adelante, Millin y Read (1946), Aldridge (1942) y Studdiford (1944) informaron buenos resultados con procedimientos de colocación de cabestrillos de fascia, para la incontinencia de esfuerzo. Ridley (1966) presentó una serie grande de pacientes con incontinencia de esfuerzo recurrente y primaria tratados con cabestrillos de fascia y tanto Hodgkinson (1982) como Green (1968) los emplearon para tratar pacientes con incontinencia de esfuerzo cuando habían fallado otros procedimientos. En la mayoría de los casos los cabestrillos se reservaban para pacientes en los que fallaron uno o más procedimientos quirúrgicos anteriores en lugar de utilizarlos para indicaciones específicas, como hipermovilidad, mala función uretral o incontinencia de esfuerzo asociada con prolapso vaginal (Beck y col., 1974; Parker y col., 1979).

CLASIFICACIÓN URODINÁMICA Y RADIOLÓGICA DE LA INCONTINENCIA DE ESFUERZO

Jeffcoat y Roberts (1952), hasta cierto punto, y luego Green (1962) clasificaron en forma sistemática la incontinencia de esfuerzo de acuerdo con los hallazgos radiológicos. Green (1962) describió las variedades tipos I y II de incontinencia de esfuerzo sobre la base del grado de movilidad uretral. El autor empleó radiografías estáticas tomadas en reposo y durante los esfuerzos para realizar esta descripción y seleccionó un procedimiento quirúrgico basado en esa evaluación. Green (1962), Hodgkinson (1965) y otros autores observaron que el procedimiento ginecológico tradicional para la incontinencia de esfuerzo, la operación de Kelly (Kelly, 1913), no era un buen método para la mayoría de los casos y sugirieron que una suspensión retropúbica sería un procedimiento quirúrgico alternativo mejor.

Hay estudios actuales que revelan que los procedimientos retropúbicos son mejores en términos de evolución objetiva y subjetiva, en comparación con la reparación anterior tradicional (Bergman y Elia, 1995). Un problema con estos ensayos es que los dos procedimientos se emplean con frecuencia para tratar patologías diferentes y, por lo tanto, es un poco difícil de compararlos en las poblaciones de pacientes en las que no se clasifica la afección de orina de esfuerzo (Harris y col., 1995; Cosisiki-Marand y col., 1996; Kammerer-Doak y col., 1999).

Asimismo, en algunas pacientes los procedimientos retropúbicos *de hecho* fracasan, pero puede ocurrir que el problema no sea la operación sino la patología a tratar. Por ejemplo, Mutlu y col. (1997) estudiaron las evoluciones después de la suspensión de Burch, y observaron tasas de fracaso mucho más elevadas en pacientes con cistoceles de mayor grado. Tamussino y col. (1999) clasificaron la afección a tratar en forma retrospectiva con una evaluación clínica y urodinámica detallada en una población con incontinencia de esfuerzo, y luego registraron la evolución con suspensión con aguja, colporrafia anterior y colposuspensión. Las evoluciones variaron tanto de acuerdo con la patología tratada como con la operación.

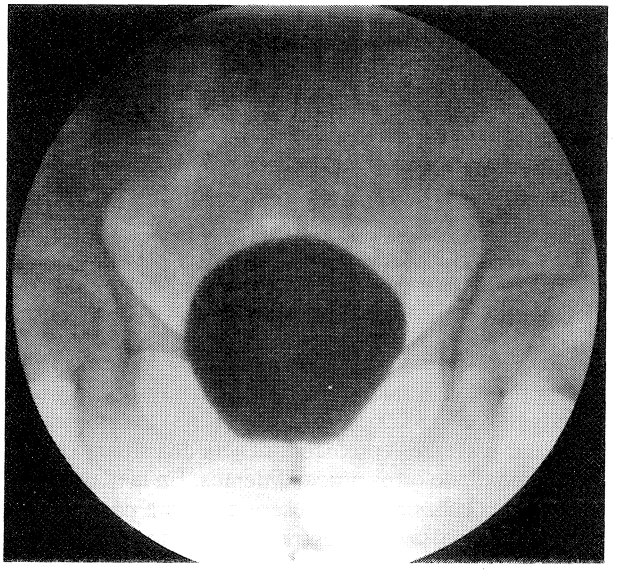


Fig. 32-1. Incontinencia de esfuerzo tipo III. El cuello de la vejiga estaba un poco abierto durante el reposo. Con la maniobra de Valsalva no se observa movilidad uretral y la presión puntual de pérdida fue de 60 cm de H_2O.

ESTUDIOS VIDEOURODINÁMICOS

Incontinencia de esfuerzo tipo III

Los estudios videourodinámicos ofrecen un detalle más preciso de los tipos específicos de disfunción uretral asociados con pérdida involuntaria de orina. **La incontinencia de esfuerzo tipo III, una extensión de los tipos I y II de Green, corresponde a la incontinencia de esfuerzo asociada con movilidad uretral escasa o nula pero con una uretra proximal abierta no funcional** (fig. 32-1). Por lo general, la incontinencia de esfuerzo tipo III se asocia con pérdida de orina bastante grave, aunque el grado no mantiene una relación específica con el tipo de incontinencia (Amundsen y col., 1999). La definición precisa de la incontinencia de esfuerzo tipo III no se estableció por completo. **Mediante evaluación videourodinámica, se define como un cuello vesical y una uretra proximal abiertos en reposo o como una uretra que pierde con una presión abdominal baja** (McGuire y col., 1996c; English y col., 1999). La movilidad de la uretra es una variable independiente, incluso a pesar de que, cuando se describió por primera vez, la incontinencia de esfuerzo tipo III se asociaba con una uretra fija, inmóvil, "bien sostenida", rígida y abierta, una patología que Robertson (1976) denominó "uretra en chimenea" (McGuire y col., 1976).

Disfunción intrínseca del esfínter

Otros autores definieron una afección similar a la incontinencia de esfuerzo tipo III, denominada *deficiencia intrínseca del esfínter* (DIE) o uretra con presión baja, caracterizada por una presión máxima de cierre uretral (PMCU; presión máxima de la uretra menos presión del detrusor) baja (Sand y col., 1987). El valor de la PMCU define la mayor presión de la uretra sobre la de la vejiga. **Por lo general, se acepta una PMCU menor que 20 cm de H_2O como indicación de DIE** (Summitt y col., 1990). En consecuencia, es probable que la DIE y la incontinencia de esfuerzo tipo III sean trastornos diferentes. Esta última representa un esfínter proximal mal cerrado, identificado mediante estudio urodinámico, prueba de presión del punto de pérdida, o ambos, y la DIE corresponde a una "uretra con baja presión", donde las presiones se miden en la "zona de alta presión" mediouretral. Hay cierta evidencia de que las pacientes con incontinencia de esfuerzo tipo III, DIE o ambas patologías tienden a presentar fracasos en las operaciones de suspensión dirigidas a tratar la incontinencia de esfuerzo asociada con hipermovilidad uretral (Sand y col., 1987; Kayigil y col., 1999).

OTRAS INDICACIONES PARA CABESTRILLOS ADEMÁS DE LA INCONTINENCIA FEMENINA DE ESFUERZO

Afecciones neurógenas

Además de la información que sugiere que la DIE, la incontinencia de esfuerzo tipo III o ambas son patologías que pueden ser resistentes a los procedimientos quirúrgicos tradicionales, hay otros ejemplos de pérdida de la función de cierre de la uretra proximal, en las que hay incontinencia grave que no se resuelve, estimulada por la presión abdominal. Con estudios urodinámicos, el aspecto y la función de la uretra en estas afecciones son similares, si no idénticos, a los observados en la incontinencia de esfuerzo tipo III. **La mayoría de los niños y los adultos mielodisplásicos (85%) tiene un trastorno nervioso congénito asociado con una pérdida total de la función de cierre de la uretra proximal** (McGuire, 1988b) (fig. 32-2). Como grupo, por ejemplo la población mielodisplásica tiene más problemas de incontinencia que las personas con lesiones de la médula espinal (Peeker y col., 1997). En ocasiones los pacientes desarrollan una pérdida de la función de la uretra proximal después de una **resección abdominoperineal** debido a un carcinoma de recto, después de una **histerectomía radical** debido a un carcinoma de cuello, luego de una **fractura de pelvis** y en asociación con una **lesión de la médula espinal a la altura de D12-L1** (McGuire, 1980; Mundy, 1982; Woodside y McGuire, 1979; Blaivas y Barbalias, 1983). En la mayoría de las circunstancias hay una función demostrable del mecanismo esfinteriano distal voluntario en la evaluación videourodinámica, pero a pesar de esto se observa incontinencia de esfuerzo grave (fig. 32-3). Para algunos tipos de incontinencia de esfuerzo asociados con insuficiencia esfinteriana grave, solo un cabestrillo, un echarpe de fascia o un esfínter artificial parecen operar en forma eficaz (Parulkar y Barrett, 1990; Fontaine y col., 1997; Gosalbez y Castellan, 1998a y 1998b; Barthold y col., 1999).

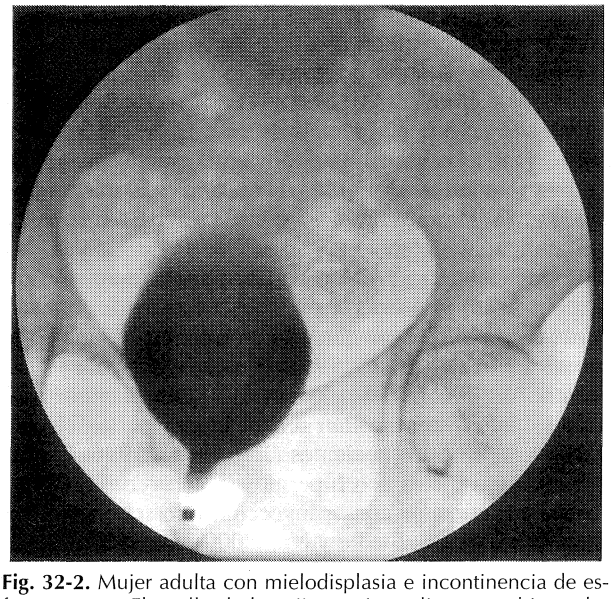


Fig. 32-2. Mujer adulta con mielodisplasia e incontinencia de esfuerzo grave. El cuello de la vejiga está ampliamente abierto durante el reposo.

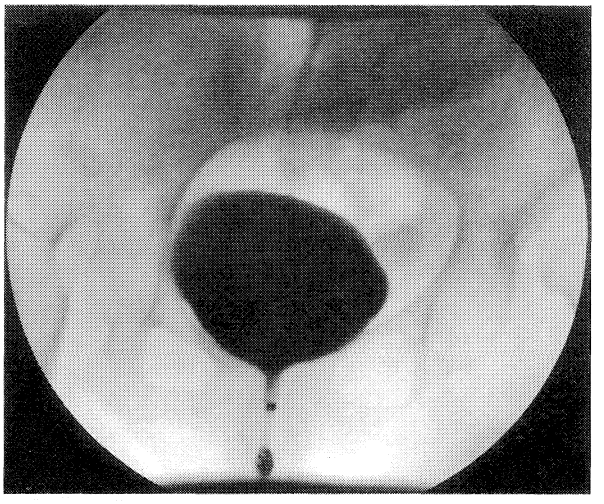


Fig. 32-3. Hombre adulto con mielodisplasia e incontinencia de esfuerzo. El estudio videourodinámico muestra el control voluntario del esfínter uretral externo con una presión del punto de pérdida abdominal de 50 cm de H_2O.

Cabestrillos masculinos

Se emplearon cabestrillos con éxito en hombres y niños mielodisplásicos. La mayoría de los cirujanos actuales usa un echarpe o cruza el cabestrillo frente a la uretra para lograr mayor coaptación (Kakizaka y col., 1995; Gosalbez y Castellan, 1998a; Barthold y col., 1999). Los cabestrillos también se emplearon con resultados variables en hombres con incontinencia asociada con cirugía prostática radical. En el último caso se colocan a través de la vía perineal (Schaeffer y col., 1998). Se efectuó una cantidad limitada de estos procedimientos, pero los informes iniciales sobre evolución son buenos.

Pérdida de tejido o erosión uretral asociada con insuficiencia uretral total

La pérdida total de la función uretral se produce en pacientes tratados durante períodos prolongados con sondas de Foley, después de complicaciones quirúrgicas y, en ocasiones, luego de radioterapia y quimioterapia para neoplasias pelvianas locales (fig. 32-4). El diagnóstico no suele ser un problema. En estos casos, se puede combinar una reconstrucción uretral con un colgajo de relleno adiposo labial de Martius y un cabestrillo. Al igual que en hombres, cuando sea posible, los extremos del cabestrillo se deben cruzar frente a la uretra (Blaivas, 1989; Chancellor y col., 1994; Leng y McGuire, 1999).

INDICACIONES DE CABESTRILLOS EN MUJERES CON INCONTINENCIA DE ESFUERZO

La incontinencia de esfuerzo recurrente después de uno o más procedimientos, en especial cuando el proce-

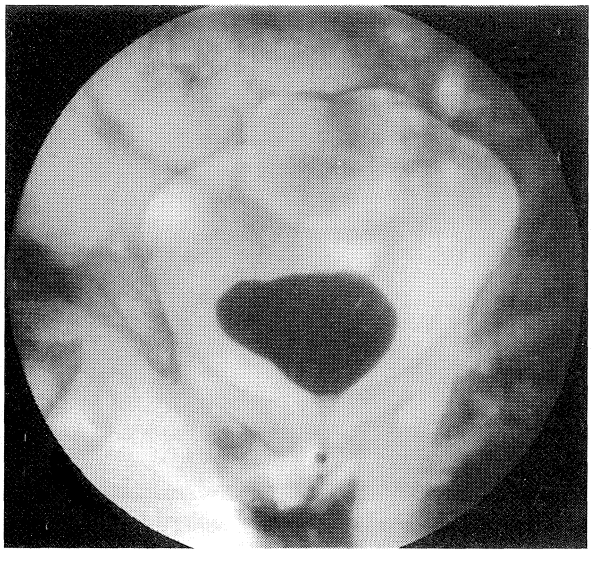


Fig. 32-4. Pérdida total de la función uretral después del uso prolongado de una sonda de Foley en una mujer parapléjica. La presión del punto de pérdida abdominal fue inferior a 30 cm de H_2O.

dimiento más reciente fue una suspensión retropúbica, era la indicación habitual de los cabestrillos antes de la descripción de la uretra con baja presión o con una función deficiente (Beck y col., 1974; Parker y col., 1979; Beck y Lai, 1982). **En la actualidad la incontinencia de esfuerzo asociada con una uretra con baja presión, definida por la evaluación de los perfiles de presión uretral o con una función deficiente, definida por la medición de la presión abdominal requerida para conducir la orina a través de la uretra, se acepta como indicación de colocación de cabestrillo** (Masson y Govier, 2000). Estos trastornos parecen más frecuentes en pacientes con fracasos en cirugías anteriores para la incontinencia de esfuerzo pero en los que se produce disfunción intrínseca del esfínter y ésta se puede identificar en forma objetiva (Cummings y Boullier, 1997).

Las indicaciones adicionales de los procedimientos de colocación de cabestrillo son incontinencia de esfuerzo asociada con divertículos uretrales o cuando la afección se desarrolla después de la reparación de un divertículo uretral (Swierzewski y McGuire, 1993; Faerber, 1998). Algunos cirujanos usan cabestrillos para casi todos los tipos de incontinencia urinaria (Zaragoza, 1996; Carr y col., 1997; Chaikin y col., 1998). Un empleo más amplio de los cabestrillos derivó de los buenos resultados informados cuando se utilizaron para la incontinencia neurógena, en procedimientos reconstructivos y en casos muy complejos de incontinencia recurrente después de numerosos procedimientos quirúrgicos anteriores (Kadar y Nelson, 1984; Blaivas, 1989; Hassouna y Ghoneim, 1999; Chancellor y col., 1994; McGuire y O'Connell, 1995; Mason y Roach, 1996; Haab y col., 1997; Leng y McGuire, 1999). Estos datos de los cabestrillos en casos complejos se compararon con evoluciones menos favorables informadas en varios procedimientos para casos primarios de incontinencia de esfuerzo (Peattie y Stanton, 1989; Trockman y Leach, 1996; Clemens y col., 1998; Das, 1998; Fischer-Rasmussen, 1998; Kondo y col., 1998; Schultheiss y col., 1998b).

DEFICIENCIA INTRÍNSECA DEL ESFÍNTER. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

Además de con los cabestrillos, la incontinencia femenina de esfuerzo tipo III se puede tratar con inyecciones de agentes formadores de volumen en la uretra o mediante la colocación de esfínteres urinarios artificiales. Cada uno de estos procedimientos también se efectúa con frecuencia para tratar DIE masculina después de prostatectomía. Su empleo en hombres se comenta en el capítulo 28, Incontinencia posprostatectomía.

Agentes formadores de volumen en la uretra

Los agentes formadores de volumen en la uretra se emplearon durante muchos años para el tratamiento de la incontinencia de orina femenina. Estos agentes se inyectan en los tejidos periuretrales con la paciente bajo anestesia local. La mejoría resultante en la coaptación de la mucosa uretral causa un incremento de la resistencia uretral a la presión abdominal como fuerza expulsiva (McGuire, 1994). Se inyectaron varios materiales, incluidas sustancias autólogas (grasa, músculo, condrocitos), politetrafluoroetileno (PTFE, pasta de Teflón), microimplantes de silicona, polidimetilsiloxano (Macroplastique®), perlas cubiertas de carbono pirolítico (Durasphere®) y colágeno unido con glutaraldehído bovino. En la actualidad el colágeno bovino es el agente utilizado con más amplitud, debido su eficacia, su biocompatibilidad y a la falta de migración de las partículas. La Food and Drug Administration aprobó su uso en octubre de 1993.

Los mejores resultados con las inyecciones de colágeno se observan en pacientes con incontinencia de esfuerzo y escasa o nula movilidad uretral (Appell, 1994; Faerber, 1996; Kreder, 1996). Estas pacientes pueden presentarse después de una cirugía para incontinencia o de radioterapia pelviana previa, pero con frecuencia ninguno de los dos factores está presente. Las inyecciones de colágeno son en especial atractivas en este caso porque la colocación de cabestrillos pubovaginales en una uretra inmóvil requiere mayor grado de tensión en el mismo para lograr la continencia y, en consecuencia, aumenta la probabilidad de retención urinaria. No se dispone de datos sobre evolución en el largo plazo para la terapia de inyección de colágeno, pero con frecuencia se informan tasas de curación/mejoría que oscilan entre un 70 y un 90% a los 2 o 3 años (Cross, 1998b; Richardson y col., 1995; Herschorn, 1996; Swami y col., 1997). Para mantener estos resultados, se necesitan reinyecciones periódicas en el 10 al 50% de las pacientes (Herschorn, 1996; Cross, 1998b). Los sujetos con hipermovilidad uretral también pueden beneficiarse con la inyección (Herschorn, 1996; Foote y col., 2000; Steele y col., 2000), aunque las tasas de continencia son inferiores a las de las suspensiones retropubianas o de los cabestrillos. No obstante, en pacientes de edad avanzada o en las malas candidatas a la ciru-

gía, la terapia de inyecciones puede ser la mejor opción. Las complicaciones de las inyecciones son menores y transitorias, e incluyen urgencia urinaria de novo (12 al 28%), retención urinaria (2 al 8%), hematuria (3 al 5%) y cistitis (3 al 5%) (Cross, 1998b; Stothers, 1998). Alrededor del 2,5% de las pacientes manifiesta reacción de hipersensibilidad al colágeno bovino (Appell, 1994) y, en consecuencia, es necesario un resultado negativo en la prueba cutánea antes de la inyección.

Esfínter urinario artificial

Debido a las numerosas opciones terapéuticas disponibles para la incontinencia femenina de esfuerzo, la colocación de un esfínter urinario artificial (EUA) se realiza con escasa frecuencia en mujeres. En una serie contemporánea grande de atención terciaria de la Mayo Clinic, solo 41 de 458 (9%) pacientes sometidos a la colocación de EUA eran mujeres (Leibovich y Barrett, 1997). Las indicaciones posibles para este tratamiento en mujeres son disfunción vesical neurógena con una presión del punto abdominal de pérdida baja, DIE grave tipo cañón de pipa después de numerosos intentos en el tratamiento quirúrgico anterior, y pérdida de la función uretral secundaria a anomalías congénitas o a traumatismos. Éstas son situaciones clínicas complejas en las que la etiología de la incontinencia suele ser multifactorial. **Es esencial una evaluación urodinámica cuidadosa, que es preferible practicarla con video, e identificar y tratar las alteraciones de la distensibilidad y la hiperactividad del detrusor.** Cuando esto se llevó a cabo, se puede aumentar la resistencia a la salida en forma segura con un cabestrillo pubovaginal o un EUA. Si se desea preservar la micción voluntaria, se recomienda la segunda opción debido al riesgo de retención urinaria asociada con los cabestrillos en estas situaciones (Webster y col., 1992). Los resultados son paralelos a los de los hombres, con tasas de continencia informadas de entre un 80 y un 90%, y tasas de revisión de entre un 20 y un 30% (Webster y col., 1992; Richard y col., 1996; Heitz y col., 1997).

EVALUACIÓN PREOPERATORIA

Se evalúa tanto la función uretral como la vesical y se realiza una búsqueda de las afecciones asociadas con incontinencia de esfuerzo, por ejemplo, prolapso vaginal. La incontinencia de esfuerzo se puede identificar en forma objetiva mediante la observación de la salida de orina a través del meato durante el examen pelviano o por la prueba de esfuerzo en posición sentada o de pie cuando se pide a las pacientes que tosan o hagan un esfuerzo, y se obtiene una evidencia visible de pérdida (Shull y col., 1999). La pérdida observada se relaciona en forma temporaria con el verdadero aumento de la presión intraabdominal, mientras que, en raros casos, una contracción del detrusor puede generarse por un incremento abrupto de la presión abdominal. En ese caso la verdadera pérdida se produce un poco después de alcanzar el pico de presión abdominal (Couillard y Webster, 1995; Shull y col., 1999). Lamentablemente, este tipo de retraso temporal también se produce cuando hay un cistocele grande o hipermovilidad uretral considerable (Gardy y col., 1991). En consecuencia, un período de retraso entre el pico de presión abdominal y la pérdida de orina verdadera no prueba que una contracción del detrusor es la causa de la pérdida. Los ginecólogos usaron la prueba del hisopo para determinar el grado de movilidad uretral y de descenso rotatorio durante el esfuerzo. No se mide la presión abdominal verdadera alcanzada, por lo que la prueba es cualitativa (Fedorkow y col., 1995). **No hay una relación absoluta entre el grado de movimiento uretral y la severidad de los síntomas de la incontinencia de esfuerzo** (Cross y col., 1997).

Función vesical

Tradicionalmente, se efectuaron esfuerzos para descartar incontinencia motora de urgencia con cistometría de sustracción de dos canales (Abrams, 1984; Stanton, 1991). Si ésta no revelaba una contracción vesical inestable, se podía establecer el diagnóstico presuntivo de *incontinencia de esfuerzo genuina*. **En la actualidad está claro que no es lo mismo la afección clínica de incontinencia motora de urgencia y una contracción inestable del detrusor en un cistometrograma con provocación** (Griffiths, 1998; Zinner, 1998). En la incontinencia motora de urgencia el control del reflejo del detrusor es defectuoso. Los individuos con esta patología son sorprendidos por la contractilidad vesical súbita, asociada con urgencia, que se produce con advertencia escasa o nula (McGuire, 1988a). En la mayor parte de las personas éste es un problema ocasional con un patrón de contractilidad vesical impredecible por completo aleatorio, que es muy difícil de controlar, en parte debido a su establecimiento tan súbito (O'Donnell y Burch, 1991). Una vejiga (detrusor) inestable es la que puede mostrar contracciones en forma objetiva en el cistometrograma, en contra de los deseos del paciente. Griffiths (1998) observó que el hallazgo de una vejiga inestable era solo una observación urodinámica y no una patología o un diagnóstico clínico. **Muchas personas con incontinencia motora de urgencia no muestran una contracción inestable del detrusor cuando se evalúan con cistometrograma**; en consecuencia, hay mucha discrepancia entre las dos poblaciones, la que padece síntomas de incontinencia motora de urgencia y la que presenta una vejiga inestable en la evaluación cistométrica (Porru y Usai, 1994). Sin embargo, la incontinencia motora de urgencia es un problema frecuente en pacientes con incontinencia de esfuerzo.

La frecuencia de la incontinencia de esfuerzo en una población va del 12%, cuando la patología se define a través de cistometría, al 33 a 65%, si se identifica solo a través de los síntomas típicos (Cardozo y col., 1979; McGuire y Savastano, 1985; Steel y col., 1986; Morgan y col., 2000). En un estudio retrospectivo de mujeres con procedimientos quirúrgicos fallidos para la incontinencia de esfuerzo, se halló una incidencia elevada inesperada de inestabilidad del detrusor (Bates y col., 1973). Otros estudios parecían confirmar estas impresiones iniciales y surgió una creencia general de que

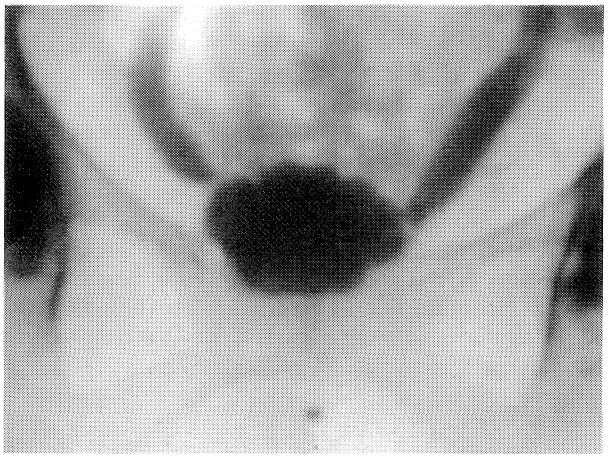


Fig. 32-5. Vejiga trabeculada poco distensible en una mujer con insuficiencia renal dependiente de diálisis e incontinencia de esfuerzo tipo III. En este caso la incontinencia se debe a la presión del detrusor en lugar de a la presión abdominal. En la preparación para el trasplante la mujer se sometió a cistoplastia de ampliación, con resolución posterior de la incontinencia.

la inestabilidad del detrusor era la causa principal del fracaso de la cirugía para la incontinencia de esfuerzo (Cardozo y col., 1979). Esto, en definitiva desembocó en esfuerzos por "descartar" problemas de control del detrusor en mujeres con incontinencia de esfuerzo sintomática. Como la definición de incontinencia motora de urgencia varía, los estudios acerca de la influencia de esta patología sobre la evolución de la cirugía para la incontinencia de esfuerzo son difíciles de interpretar. Sin embargo, cuando los estudios son prospectivos, **la resolución satisfactoria de la incontinencia de esfuerzo se asocia con frecuencia con la resolución simultánea de los síntomas de incontinencia motora de urgencia** (Kooning y col., 1988; Langer y col., 1988; Cross y col., 1998a; Morgan y col., 2000). En casi todos los estudios publicados se demostró esta tendencia: si el procedimiento logra la resolución de la incontinencia de esfuerzo, los síntomas de incontinencia motora de urgencia también mejoran. En cambio, si la cirugía tiene una tasa de fracaso elevada, la incontinencia motora de urgencia no desaparece (Peattie y Stanton, 1989). Aunque los estudios prospectivos no muestran una influencia negativa sobre los resultados asociada con la identificación preoperatoria de la inestabilidad del detrusor, **no está claro cuál es el efecto de la incontinencia motora de urgencia sobre la evolución. En la mayor parte de las series se informó que entre un 7 y un 15% de las pacientes desarrolla síntomas de incontinencia motora de urgencia de comienzo reciente luego de la cirugía y que un 25% de las que presentan síntomas de incontinencia motora de urgencia antes de la cirugía aún los posee después de ella** (Raz y col., 1992; Morgan y col., 2000). El problema es que no parece haber ningún método para identificar con certeza, antes de la cirugía, a las pacientes en las que persistirán los síntomas de incontinencia de urgencia o se desarrollarán de novo después de una operación para la incontinencia de esfuerzo.

Hay otro problema a partir de datos que dependen de cómo se identifican las pacientes con incontinencia motora de urgencia. Si se emplea una definición urodinámica estricta, una cantidad de pacientes que en realidad tiene incontinencia motora de urgencia se seleccionará como del "grupo sin inestabilidad del detrusor". Luego, esto oscurece el efecto real de la incontinencia motora de urgencia sobre la evolución, porque el problema de hecho, existe en ambos grupos. Por ejemplo, en un estudio retrospectivo sobre la evolución tardía después de las cirugías de colposuspensión, Alcalay y col. (1995), observaron que la inestabilidad del detrusor identificada antes de la cirugía no influía sobre la evolución a los 10 a 20 años. Emplearon una definición urodinámica muy estricta para la inestabilidad del detrusor, por lo que una cantidad de mujeres desconocida, pero importante, que también presentaron incontinencia motora de urgencia, estaba en el "grupo sin inestabilidad del detrusor". Hasta cierto punto, este sesgo funciona en todas las poblaciones con incontinencia de esfuerzo, debido a que (en la actualidad) no hay manera de identificar con certeza a todas las pacientes con incontinencia motora de urgencia o de comprobar que en realidad tienen este problema. Entonces, es probable que estas pacientes con incontinencia motora de urgencia verdadera o sin ella sean seleccionadas en el grupo incorrecto, un problema que hace que su efecto verdadero sea en realidad difícil de determinar.

Vejiga con baja distensibilidad

Una vejiga con baja distensibilidad es la que aumenta su presión en forma anormal con los incrementos de volumen. Esto crea una situación en la que, en cierto punto, la presión vesical y la de la uretra proximal se igualan. En ese punto hay incontinencia de esfuerzo tipo III, pero la fuerza expulsiva es, en realidad, la presión del detrusor y no la abdominal (O'Connell y McGuire, 1996) (fig. 32-5). **Un tratamiento que aumente la resistencia uretral no tendrá efecto alguno sobre la pérdida excepto que también se trate la fuerza que conduce la pérdida, esto es, la presión del detrusor.** Las vejigas con baja distensibilidad se pueden desarrollar como un efecto tardío de la radioterapia, en ocasiones, después de un drenaje crónico prolongado con sonda, de una uropatía obstructiva (estructural o neurógena) y de síndromes de descentralización vesical, como los asociados en ocasiones con cirugías radicales pelvianas (Flood y col., 1995; McGuire y O'Connell, 1995; Leng y McGuire, 1999). **Un cistometrograma es un método sensible y preciso para determinar si hay una vejiga con baja distensibilidad.** Si se identifica, esta patología se debe tratar antes de comenzar el tratamiento de la disfunción uretral (Leng y col., 1999).

Evaluación de la función de continencia uretral

Hay controversias acerca de cómo identificar mejor la incontinencia de esfuerzo y la DIE o los diversos tipos de disfunción uretral dentro del diagnóstico más amplio de incontinencia de esfuerzo. Los ginecólogos tienden a usar la perfilometría de presiones uretrales, mientras que

los urólogos emplean la presión del punto de pérdida (Hilton y Stanton, 1983a, Wolters y Methfessel, 1996; Bump y col., 1997; Cummings, 1997; Elser y col., 1999). Las dos mediciones no se correlacionan muy bien (Bump y col., 1995; Sultana, 1995; Swift y Ostergard, 1995a). Hay un problema en esta área en que las comparaciones entre la PMCU y la presión del punto de pérdida con Valsalva (PPPV) se efectuaron en poblaciones de mujeres con supuesta "incontinencia de esfuerzo genuina". En la actualidad no hay un método estándar establecido para efectuar este diagnóstico. Con frecuencia, una u otra prueba, la PMCU o la PPPV, son parte del proceso diagnóstico (Bump y col., 1997; Swift y Ostergard, 1995b). La PPPV, por lo menos, se correlacionó con los hallazgos videourodinámicos (McGuire y col., 1993b; Wan y col., 1993; Faerber y Vashi, 1998). En un artículo de revisión Lose (1997) observó que las mediciones de la presión uretral no eran útiles para diagnosticar la incontinencia de esfuerzo ni se correlacionaban con su severidad, y aunque fueran anormales antes de la cirugía, no regresaban a la normalidad después del tratamiento.

Hay gran superposición de valores del perfil de presiones uretrales entre las mujeres con incontinencia de esfuerzo y sin ella (Khullar y Cardozo, 1998), mientras que Nitti y Coombs (1996) pudieron correlacionar la severidad de los síntomas de incontinencia de esfuerzo con PPPV en un grupo de mujeres. Siltberg y col. (1996) demostraron que la presión del punto de pérdida con la tos era útil para evaluar pacientes con incontinencia de esfuerzo y que reflejaba con exactitud los efectos del tratamiento. Aunque la transmisión de la presión a la uretra superior mejora después de la cirugía exitosa, Swift y col. (1996) hallaron que las relaciones de la transmisión de la presión eran difíciles de duplicar en la misma paciente. Los datos de los perfiles de presión uretral se emplearon para seleccionar a las pacientes para un procedimiento de colocación de cabestrillos de varios tipos sobre la base de la información retrospectiva (Sand y col., 1987). En estos estudios se sugirió que las personas con una PMCU baja tendrán una tasa de fracaso elevada después de procedimientos de suspensión retropúbica. Sin embargo, por lo menos dos grupos evaluaron en forma prospectiva si una "uretra con presión baja" era un factor de riesgo para el fracaso de una cirugía de suspensión para curar la incontinencia de esfuerzo. **Las pacientes con una "uretra con presión baja" no presentaron una tasa de fracaso más elevada que las que carecían de ese problema** (Maher y col., 1999; Sand y col., 2000). Aunque las presiones uretrales no se emplean en la actualidad para establecer si hay incontinencia de esfuerzo, los ginecólogos siguen usando los datos de la PMCU para identificar deficiencias intrínsecas del esfínter y planificar un procedimiento quirúrgico apropiado para esa patología (Bump y col., 1995).

Determinación de la presión del punto de pérdida con Valsalva

Se empleó la medición de la presión abdominal requerida para forzar la orina hacia el exterior de la uretra (denominada en forma variable presión del punto de pérdida abdominal o PPPV) para determinar la debilidad relativa del esfínter uretral. Como se describió originalmente, el método se combinaba con fluoroscopia, de modo que la pérdida se pudiera identificar con radiología. Dentro de límites amplios, una uretra con una función muy escasa no podrá resistir incluso ante presiones abdominales muy bajas, mientras que una uretra mejor resistirá presiones más elevadas y una normal no tendrá pérdidas (McGuire y col., 1993b). En términos conceptuales la medición se relaciona con la determinación de la presión del detrusor durante la micción, mientras que la presión del detrusor (Pdet) refleja en forma instantánea la resistencia uretral y no la fuerza del detrusor.

Las presiones del punto de pérdida varían de acuerdo con la posición del individuo, el tamaño de la sonda, el volumen de la vejiga y el esfuerzo subjetivo. Como se describió por primera vez, se empleaba una sonda de tres vías 10 Fr, las pacientes estaban de pie sobre la mesa de fluoroscopia y la vejiga se llenaba con 200 a 300 mL de líquido. La sonda de tres vías se colocaba de modo que la apertura para el llenado se ubicara en la vejiga, junto con una apertura del medidor de presión y la tercera apertura, también para medición de presión, se colocaba en la zona de alta presión mediouretral. Con esa técnica se halló que la prueba era reproducible y se correlacionaba con los hallazgos videourodinámicos que se obtenían al mismo tiempo (McGuire y col., 1993b). La medición de la presión vesical total tiene una ventaja. Si hay distensibilidad anormal, ésta se puede identificar (Wan y col., 1993). Otros autores miden la presión abdominal en el recto o la vagina durante el esfuerzo o la tos (Haab y col., 1997a, Haab y col., 1996). Se observó que la presión del punto de pérdida inducida por la tos (PPPIT), descrita por Siltberg y col. (1996, 1998) es útil para determinar la incontinencia de esfuerzo y los cambios inducidos por la cirugía.

Aunque las presiones del punto de pérdida se emplearon para diagnosticar la incontinencia de esfuerzo, su precisión para esta función nunca se evaluó en una población grande. Por ejemplo, el prolapso vaginal interfiere con la evaluación de la presión del punto de pérdida, en apariencia debido a que la presión abdominal se disipa en el prolapso y esto hace que la función de la uretra parezca mejor. Ghoniem y col. (1994) describieron un método para reducir un cistocele y luego realizar una prueba de presión del punto de pérdida. En ausencia de prolapso, la evaluación de la presión del punto de pérdida puede ser valiosa para establecer a qué presión se produce la pérdida. La selección de las pacientes cuya función uretral es tan mala que solo se puede reparar con un procedimiento quirúrgico compresivo no siempre requiere un estudio urodinámico, en especial, videourodinámico, pero las pruebas son bastante útiles en casos en que la insuficiencia uretral no es tan evidente y en los que la distensibilidad vesical podría constituir un problema. Hay datos que sugieren que la identificación prospectiva de las pacientes con presión del punto de pérdida baja o con incontinencia de esfuerzo tipo III con pruebas videodinámicas define un subgrupo con una tasa elevada de malos resultados después de las operaciones convencionales para la incontinencia de esfuerzo (Kondo y col., 1988; Kayigil y

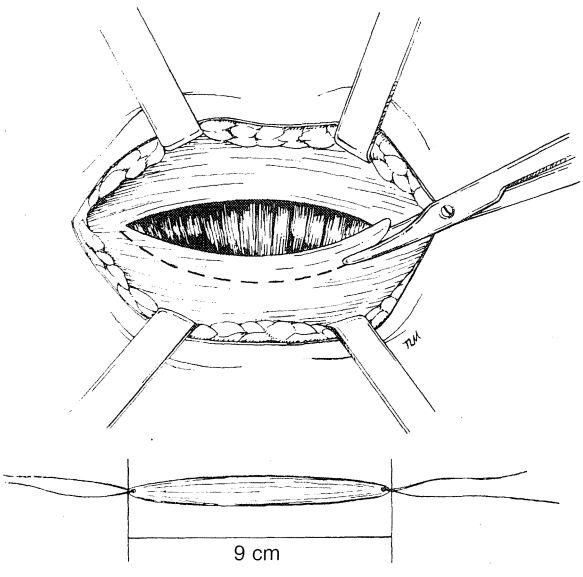


Fig. 32-6. Se obtiene un cabestrillo de entre 6 y 9 × 1,5 cm de una hoja de la aponeurosis del recto y se coloca un punto en cada extremo.

col., 1999). No hay datos prospectivos similares con información de la PMCU (Maher y col., 1999; Sand y col., 2000).

TÉCNICA QUE EMPLEA LA APONEUROSIS DEL RECTO

Pasos preliminares

Se administra anestesia general o regional según la preferencia del anestesiólogo y de la paciente. Se suministra una sola dosis de un antibiótico de amplio espectro, como cefazolina, por vía parenteral. Si la paciente tenía colocada una sonda uretral, se administran ampicilina y gentamicina en lugar de cefazolina. La paciente se coloca en posición de litomía dorsal modificada con estribos Allen Universal (Edgewater Medical Systems, Cleveland, Ohio). Los estribos se pueden bajar para el tiempo abdominal del procedimiento y elevar para el vaginal. Se colocan refuerzos de espuma para evitar la presión excesiva sobre las pantorrillas. Se desinfectan el abdomen y la vagina, y se coloca un solo campo y una sonda uretral 16 Fr, con el balón inflado con 10 mL de líquido, que se clampea con una pinza Kelly. Se permite el llenado leve de la vejiga para comprobar la presencia de hematuria luego del pasaje de los puntos del cabestrillo. Se efectúa un examen vaginal exhaustivo.

Abordaje abdominal

Primero se obtiene el colgajo de aponeurosis, para disminuir al mínimo la pérdida de sangre de la incisión vaginal. Se realiza una incisión transversal de 8 cm alrededor de 3 cm por encima de la sínfisis pubiana. Se expone la aponeurosis del recto en toda la longitud de la incisión y se efectúa una incisión transversal de entre 6 y 8 cm, y entre 3 y 4 cm por encima de la sínfisis. Se atraen las hojas de la aponeurosis con pinzas Kocher y se separa el músculo subyacente de la aponeurosis con electrobisturí. El cabestrillo se suele obtener de la hoja inferior de la aponeurosis, pero también se puede utilizar la superior. **Una aponeurosis fibrosa y engrosada se puede usar como cabestrillo siempre que se pueda pasar por la incisión vaginal hacia el espacio retropubiano.** Se emplea un bisturí para efectuar una incisión en la línea media de la aponeurosis, de modo que el ancho del cabestrillo mida entre 1 y 1,5 cm. La incisión se continúa hacia los lados con tijera y los extremos del cabestrillo se afinan para medir entre 0,5 y 1 cm. Los extremos se seccionan en ángulo recto. Las dimensiones definitivas del cabestrillo son de entre 6 y 8 cm × 1,5 cm (fig. 32-6). Los puntos se colocan perpendiculares a la dirección de sus fibras, a alrededor de 0,5 cm desde los extremos, y toman todo el espesor del cabestrillo. Se anudan los puntos, se dejan largos y se coloca el cabestrillo en una fuente con solución fisiológica para su uso posterior.

Se puede emplear una variedad de tipos de materiales de sutura cuando se efectúa un cabestrillo pubovaginal. Los autores suelen utilizar material reabsorbible tipo Vicryl® 0 (poliglactina 910, Ethicon, Somerville, New Jersey), debido a que se cree que los puntos no cumplen función alguna para mantener la continencia después del período posoperatorio inmediato. Esta creencia la respaldan los resultados excelentes de esta técnica en el largo plazo (Morgan y col., 2000) y que el corte de los puntos a través de una incisión retropubiana no alivia la obstrucción del tracto de salida uretral posoperatoria. Asimismo, el material de sutura permanente puede servir como nido inflamatorio o ser una fuente de molestias. **Hasta el presente, no hay comparaciones directas con respecto al uso de material de sutura reabsorbible y no reabsorbible para los cabestrillos pubovaginales. Tampoco se evaluó en forma sistemática el efecto de la longitud del cabestrillo.** Los 6 a 9 cm empleados por los autores son adecuados para que ambos extremos del cabestrillo crucen la fascia endopelviana, donde se puede fijar gracias a la cicatrización posterior. Blaivas tiene experiencia amplia con aponeurosis del recto con longitud completa (15 cm) con resultados excelentes en el largo plazo (Chaikin y col., 1998). También se describieron cabestrillos tipo "parches" (Karram y Bhatia, 1990; Chopra y col., 1995), pero la evolución en el largo plazo después de esta técnica no está disponible.

Desarrollo de túneles retropúbicos

En su inserción en el pubis, el músculo recto se separa hacia adentro hasta identificar el espacio triangular justo por fuera del músculo. Se realiza un orificio en la fascia transversalis con maniobras romas con un dedo para acceder al espacio retropúbico. Si la paciente se sometió a una suspensión del cuello vesical retropúbica o transvaginal con anterioridad, este plano puede presentar bastante fibrosis y el acceso mediante maniobras romas será imposible. En esta situación se puede utilizar directamente una tijera de Metzenbaum curva sobre la cara su-

perior del pubis para obtener el acceso. Luego se pasa un dedo justo adyacente al pubis con suavidad y se separa la vejiga hacia adentro hasta hallar la fascia endopelviana. Se coloca una compresa de gasa húmeda en la herida abdominal.

Abordaje vaginal

Se ajustan los estribos de Allen para elevar las piernas de la paciente. Se coloca un separador vaginal graduado de Scherbeck (Aesculap, San Francisco, California) y se toma la pared vaginal anterior a mitad de camino entre el meato uretral y el cuello de la vejiga con una o dos pinzas de Allis largas para efectuar una separación hacia arriba. Si es necesario se pueden coser los labios mayores hacia afuera o se puede colocar un separador de Gelpy. La posición de Trendelenburg moderada y el uso de un fronto-luz ofrecen visualización óptima de la pared vaginal anterior. Se puede inyectar solución fisiológica en el plano submucoso para ayudar en la disección, aunque los autores rara vez hallan que esto sea necesario. Se pueden emplear varias incisiones (mediana, en forma de U invertida, paralela longitudinal, en forma de H) mientras se obtenga una exposición adecuada de la uretra proximal y el cuello de la vejiga. Para realizar tan solo un procedimiento de cabestrillo pubovaginal, los autores prefieren una incisión en forma de U invertida debido a la exposición adecuada que se logra sin necesidad de ayudantes. Se diseca la mucosa vaginal de la fascia blanca periuretral subyacente con bisturí y tijeras de Church. **Por lo general el sangrado intenso se puede evitar si se mantiene un plano superficial con respecto a la fascia periuretral**, aunque en pacientes jóvenes o en las sometidas a cirugías vaginales previas el sangrado puede ser inevitable. La disección superficial también evita la lesión de la uretra o la vejiga. Una vez realizados los colgajos mucosos laterales adecuados, se colocan las puntas de la tijera Metzenbaum dentro de los ramos isquiopubianos en el borde superior de la disección y se perfora la fascia endopelviana en dirección superoexterna (fig. 32-7). La tijera se abre con amplitud para facilitar el pasaje del cabestrillo, y la disección roma con el dedo amplía la apertura hacia el espacio retropúbico. Se efectúa una palpación simultánea con el dedo desde las incisiones abdominal y vaginal para confirmar que la vejiga esté en una posición interna segura. **Todo tejido interpuesto sobre el nivel de la fascia endopelviana con frecuencia corresponde a la vejiga, fija al pubis.** Se puede intentar una movilización interna delicada, pero una disección roma enérgica por lo general lesionará la vejiga.

Colocación y fijación del cabestrillo

Se pasa una pinza de Crawford desde la parte superior a través del orificio en la fascia transversalis, por fuera del músculo recto (fig. 32-8). **La punta de la pinza debe estar en contacto con el pubis todo el tiempo para asegurar que no halla una lesión vesical inadvertida.** Si se efectuó una suspensión previa del cuello vesical, la vejiga puede presentar adherencias firmes a la pared pelviana lateral y la pinza puede pasar a través del espacio

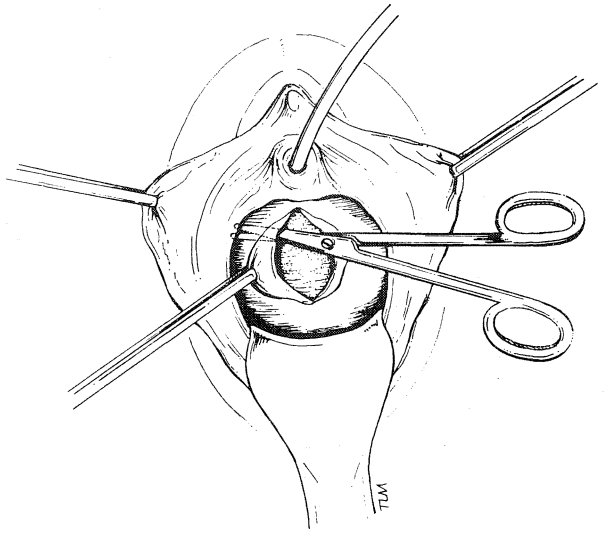


Fig. 32-7. La entrada en el espacio retropúbico por fuera de la fascia periuretral se logra desde la incisión vaginal. Se debe destacar que las puntas de la tijera pasan hacia el interior del espacio retropúbico con la tijera casi paralela al periné.

subperióstico. El uso de un pasa-ligaduras de Stamey (Piling Company, Fort Washington, Philadelphia) podría facilitar el pasaje del cabestrillo en estos casos difíciles. Se coloca un dedo índice en el ángulo de la incisión, justo por fuera de la uretra y se toca la punta de la pinza, para guiarla a través de la fascia endopelviana y dentro de la vagina. Se libera el clampeo de la sonda Foley y se drena la vejiga en forma parcial en busca de hematuria. Si se

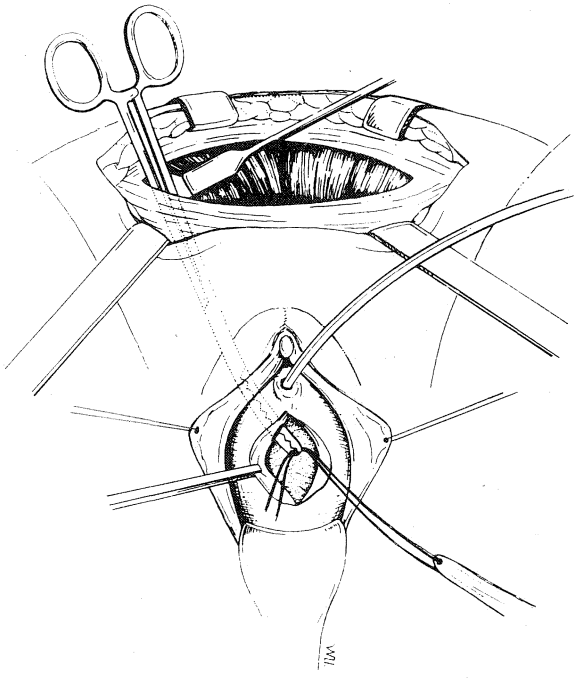


Fig. 32-8. Una pinza curva larga se introduce desde la incisión abdominal (a través de la solución de continuidad triangular por fuera del músculo recto abdominal) hacia la incisión vaginal, donde toma los puntos del cabestrillo.

sospecha una lesión vesical, se efectúa una cistoscopia con un lente de 70°. La pinza debe permanecer en su sitio de modo que cualquier lesión se evidencie por cistoscopia. Las lesiones vesicales se producen cerca de la cúpula de la vejiga, en horas 11 y 1. En caso de que se produzca una lesión pequeña en la vejiga, se retira la pinza y se vuelve a pasar, para luego confirmar el pasaje extravesical por cistoscopia, y se completa el procedimiento. Las lesiones más grandes se deben reparar antes de continuar el procedimiento.

Después de confirmar un pasaje seguro de la pinza, se toman los puntos del cabestrillo y se tira de ellos a través de la incisión abdominal. Se sentirá cierto grado de resistencia a medida que pasa el cabestrillo a través de la apertura en la fascia endopelviana. Se centra el cabestrillo y se sutura a la fascia periuretral con poligalactina 3-0. Se pueden emplear entre uno y cuatro puntos para fijar el cabestrillo en su sitio; los autores hallaron que uno suele ser suficiente. **El cabestrillo se debe ubicar a la altura del cuello de la vejiga y de la uretra proximal y ambos extremos del cabestrillo deben hallarse en el espacio retropúbico.** La ubicación precisa del cabestrillo en el cuello de la vejiga no suele ser un problema porque la movilidad está limitada por la incisión y por los puntos en la fascia endopelviana perforada. Se cierra la mucosa vaginal con un punto continuo de material crómico 3-0 o similar.

Determinación de la tensión del cabestrillo

Se pasan los puntos del cabestrillo a través de la hoja inferior de la aponeurosis del recto con una pinza de punta aguda y se cierra la aponeurosis del recto con un punto 0 continuo de poligalactina. Se retira el separador vaginal y se evalúa el grado de movilidad de la uretra. Los puntos se anudan a la aponeurosis del recto con la menor cantidad de tensión que evite el movimiento de la uretra. Por lo general, esto deja espacio suficiente para pasar con facilidad dos dedos entre el nudo y la aponeurosis. Se infiltran los tejidos subcutáneos con anestésico local y se aproxima la fascia de Scarpa con puntos separados de material de sutura reabsorbible. Se cierra la piel con un punto subdérmico continuo de material reabsorbible. Se coloca la sonda uretral para que drene por gravedad y un tapón vaginal humedecido con povidona yodada (Betadine®).

Se describieron numerosas técnicas para evaluar el grado apropiado de tensión de los puntos durante la colocación del cabestrillo pubovaginal. En la descripción inicial del procedimiento, que efectuaron McGuire y Lytton (1978), se utilizaban determinaciones intraoperatorias de la presión de la uretra para ajustar la tensión del cabestrillo, pero se descubrió que esto no tenía valor para predecir la continencia o la obstrucción. Rovner y col. (1997) describieron una técnica en la que se colocaba la cubierta del cistoscopio a través de la uretra y se inclinaba entre 20° y 30° del plano horizontal mientras se anudaban los puntos. En 160 pacientes sometidas al procedimiento de cabestrillo en la pared vaginal no se produjeron retenciones urinarias permanentes inesperadas. Nguyen y col. (1999) describieron una variación de esta técnica con un hisopo intrauretral para medir el grado de angulación. Otras técnicas más complejas fueron la medición de la tensión del material de sutura con una escala de resorte y la evaluación de la posición del cuello de la vejiga por ecografía intraoperatoria (Kondo y col., 1989; Yamada y col., 1990).

La debilidad de estos enfoques estandarizados es que **el grado de tensión del cabestrillo necesaria para lograr la continencia es diferente en distintos tipos de pacientes.** Las que presentan hipermovilidad de la uretra y un grado razonable de función uretral (PPPV > 90) requieren cabestrillos que aumenten el sostén uretral; éstos pueden ser bastante holgados. Los cabestrillos para las pacientes con prolapso pelviano de alto grado e incontinencia de esfuerzo oculta tampoco requieren tensión. Para una DIE más grave (PPPV < 90) con fibrosis periuretral y perivesical, como ocurre con frecuencia después de una suspensión del cuello de la vejiga previa, es necesario cierto grado de tensión en el material de sutura para evitar la movilidad uretral y lograr la continencia. Cuando la función uretral es muy deficiente (PPPV < 60) y la movilidad es mínima, es necesario un cabestrillo compresivo. Por lo general, estas características se observan en pacientes con mielodisplasia o en las que se sometieron a muchos intentos previos fallidos de tratar su incontinencia por cirugía. En estos casos los puntos del cabestrillo se pueden cruzar en el espacio retropúbico antes de pasarlos a través de la aponeurosis del recto. Cuando se anudan, los puntos cruzados ejercen una fuerza más circunferencial sobre la uretra y un efecto compresivo. En pacientes que desean preservar su micción voluntaria, se puede emplear esta técnica para disminuir al mínimo el riesgo de retención urinaria al evitar una tensión excesiva hacia arriba sobre los puntos. Es evidente que **lograr una cantidad de tensión correcta en el cabestrillo requiere un enfoque individualizado para cada paciente**; el uso de una sola técnica "sin tensión" en todos los casos logrará resultados subóptimos.

Cuidado posoperatorio

Se emplea ketorolac intravenoso con un complemento de narcóticos por vía oral y parenteral para controlar el dolor. No se administran antibióticos posquirúrgicos en forma sistemática. Se reinicia la dieta general la noche posterior a la cirugía. Se retira el tapón vaginal el primer día posoperatorio. Cuando la paciente deambula (por lo general, más tarde el primer día después de la operación), se retira la sonda uretral. Si se produjo una lesión vesical intraoperatoria se mantiene el catéter uretral, se efectúa una cistografía entre el quinto y el séptimo día y se retira la sonda si no hay pérdidas. Se le enseña a la paciente a realizar cateterismo intermitente con un catéter acodado de 14 Fr para evaluar el volumen residual posmiccional cada 4 horas y según necesidad. Este catéter se emplea para evitar traumatismos en la pared uretral posterior. Se puede suspender el cateterismo cuando los volúmenes residuales disminuyeron lo suficiente (< 100 mL).

Si la paciente es incapaz de realizar cateterismo intermitente o no está dispuesta a hacerlo, se puede colocar un catéter suprapúbico por vía percutánea en el momento de la cirugía y se puede medir el volumen residual posmic-

cional mediante la liberación de su clampeo. No obstante, no estamos a favor de este enfoque porque el drenaje suprapúbico se puede asociar con un incremento de los síntomas vesicales posoperatorios. Asimismo, el drenaje suprapúbico prolongado por vía percutánea con frecuencia no se puede efectuar debido a la torsión y el mal funcionamiento de los catéteres percutáneos pequeños y muchas de estas pacientes en definitiva requieren cateterismo intermitente a pesar de no estar dispuestas a ello en un principio. En nuestra experiencia la duración media del cateterismo intermitente fue de 8 días, con un 98% de las pacientes con micción espontánea a los 3 meses (Morgan y col., 2000). Las pacientes suelen egresar del hospital el primero o el segundo día luego de la cirugía, aunque las de edad avanzada y las que se someten a procedimientos simultáneos pueden requerir un tiempo de recuperación intrahospitalario adicional. Se indica evitar actividades enérgicas, en especial, inclinarse y levantar pesos, durante 6 semanas. Las relaciones sexuales se pueden reiniciar después de 3 a 4 semanas. Se programa una consulta de control entre 3 y 4 semanas después del procedimiento.

OTRAS TÉCNICAS DE CABESTRILLO

Técnicas que emplean tejidos autólogos

Echarpes uretrales. Walker y col. (1995) describieron un injerto libre de aponeurosis del recto, que se aplica en forma circunferencial alrededor del cuello de la vejiga en niños con incontinencia debido a una disfunción vesical neurógena. El echarpe funciona como el manguito de un esfínter urinario artificial, que proporciona compresión en lugar de elevación. En una comparación directa posterior de los cabestrillos de aponeurosis del recto con los procedimientos de echarpe, realizada por Barthold y col. (1999), se demostraron resultados equivalentes después de ambos procedimientos. En un esfuerzo por aumentar más el grado de coaptación uretral, se construyeron echarpes miofasciales pediculados de recto abdominal en mujeres y niños con incontinencia de esfuerzo refractaria (Wall y col., 1996; Kolligian y col., 1998). Los resultados de estas técnicas a corto plazo fueron satisfactorios, pero es necesario un seguimiento más prolongado para una evaluación adecuada.

Autólogo de fascia lata. La fascia lata se puede obtener para su uso como material para el cabestrillo en lugar de la aponeurosis del recto. El empleo de esta técnica permite que el cirujano obtenga una porción grande de fascia, que no está comprometida por cicatrización debido a cirugías anteriores. Asimismo, se realiza una incisión abdominal más pequeña para el pasaje del cabestrillo en comparación con la efectuada para obtener una banda de aponeurosis del recto. Las desventajas de esta técnica son un campo operatorio más amplio, la probable morbilidad de la incisión en el muslo externo y el requisito de cambiar la posición de la paciente tras la obtención de la aponeurosis.

El injerto se obtiene del **tracto iliotibial** que es el componente engrosado de la fascia lata que corre desde la cresta ilíaca hasta el epicóndilo externo de la tibia. Las técnicas de obtención específicas varían, pero todas implican la exposición de la fascia a través de **incisiones cutáneas ubicadas entre el trocánter mayor y el epicóndilo externo del fémur**. Se realizan incisiones longitudinales paralelas en la fascia, a 2 cm de distancia entre sí y se obtiene la banda con denudador aponeurótico o con tijera de Metzenbaum. No es necesario cerrar la solución de continuidad en la fascia lata. Se reaproximan con cuidado los tejidos subcutáneos y la piel, y se envuelve la pierna con un vendaje compresivo. Si hay sangrado excesivo, se puede colocar un drenaje. El resto del procedimiento es similar a la técnica del cabestrillo de aponeurosis del recto. El vendaje compresivo y los drenajes se retiran el día posterior a la cirugía.

Cabestrillo con pared vaginal. Descrito por primera vez por Raz y col. en 1989, el cabestrillo con pared vaginal usa la mucosa vaginal en la línea media y las estructuras de sostén periuretrales subyacentes para formar el cabestrillo. En consecuencia, la duración en el largo plazo de esta técnica depende de la integridad de los tejidos periuretrales. Después de lograr una exposición apropiada de la pared vaginal anterior se efectúa una incisión rectangular para aislar un segmento de la mucosa que cubre el cuello de la vejiga y la uretra. Se ingresa en el espacio retropubiano en forma bilateral y se liberan la uretra y el cuello de la vejiga de las adherencias. Se colocan los puntos a través del borde externo del rectángulo de la pared vaginal tomando todas las capas de los tejidos de sostén de la fascia subyacente, pero sin tomar la mucosa. Los puntos se transfieren a través de una incisión suprapúbica pequeña y se anudan sobre la aponeurosis del recto. La descripción inicial de la técnica incluía el entierro del rectángulo de la pared vaginal debajo de la línea de puntos vaginal (Raz y col., 1989). En época reciente, se modificó la técnica de modo que no se entierre la mucosa vaginal (Stothers y col., 1998). Para ello se realiza una incisión en forma de U invertida, se colocan los puntos en el borde externo de la U y se tira de ellos dentro de la incisión abdominal, para luego cerrar la incisión antes de anudar los puntos sobre la aponeurosis del recto.

Técnicas que emplean tejidos no autólogos

En un esfuerzo por disminuir la morbilidad quirúrgica y el tiempo de internación, en época reciente se emplearon varios tejidos como sustitutos de la fascia autóloga. Hasta el presente, el tejido empleado con mayor frecuencia fue el aloinjerto de fascia lata. Esta fascia proviene de bancos de tejido autorizados luego de que los donantes se evalúan en busca de sepsis, cáncer, drogadicción, hepatitis, enfermedades vasculares del colágeno, rabia, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y sífilis (Ruiz y col., 2000). Se realizan numerosas pruebas inmunitarias y moleculares en el tejido para descartar HIV, hepatitis y otras enfermedades. Se prepara la fascia de acuerdo con el protocolo específico de cada banco de tejidos, pero todos implican tratamiento con solvente, deshidratación, irradiación, secado en frío o todos los métodos. El injerto resultante es estéril y acelular, y está disponible en varios tamaños. Se necesita rehidratación durante 15 a 20 minu-

tos antes de su uso. Los cirujanos ortopedistas, los oftalmólogos y los neurocirujanos emplearon aloinjertos similares durante muchos años y **se demostró bien su seguridad en el uso clínico**.

También se comercializó una variedad de otros preparados para su uso como cabestrillo. Éstos son dermis de ser humano, duramadre y pericardio, además de una variedad de tejidos porcinos, bovinos y de conejo. Todos se preparan en forma similar al aloinjerto de fascia lata para lograr injertos acelulares y estériles. Los diferentes tejidos varían en espesor, resistencia a la tensión, tiempo de rehidratación y costo. **Es posible que el método específico de preparación del tejido, el tipo de tejido empleado para el cabestrillo o ambos tengan efectos significativos sobre la respuesta del huésped al tejido y la evolución quirúrgica definitiva**, pero estos temas aún no se evaluaron.

Con respecto a la técnica quirúrgica, la única diferencia entre la colocación de cabestrillos de autoinjertos y de aloinjertos es el uso de una incisión mediana suprapúbica más pequeña para el último. Como consecuencia de esto, los puntos del cabestrillo atraviesan la aponeurosis del recto y se anudan cerca de la línea media, en lugar de por fuera de los músculos rectos. El uso de una incisión más pequeña también puede lograr un tiempo operatorio más corto y menos molestias posquirúrgicas, aunque estos beneficios se deben comparar con el aumento del costo del aloinjerto.

Técnicas que emplean materiales sintéticos

Cabestrillo de material sintético. Se describieron muchos cabestrillos de materiales sintéticos en la literatura. La técnica quirúrgica es en esencia la misma que para los de fascia lata cadavérica, salvo que se emplea material sintético en lugar de tejido de donante. **Estos cabestrillos no corren riesgo de transmisión de enfermedades pero son más propensos a la erosión y la infección.** Los materiales sintéticos más frecuentes que se emplearon son malla de polipropileno monofilamento, cinta de polipropileno, malla de poliéster multifilamento, PTFE, elastómero de silicona y poliéster tramado inyectado con colágeno.

Malla de polipropileno monofilamento (Marlex®; CR Bard, Cranston, Richmond). Morgan y col. (1970) de la Toronto University emplearon mallas de Marlex para los cabestrillos durante 30 años. Su técnica comienza con la movilización completa del cuello de la vejiga a través de un abordaje transabdominal y transvaginal combinado. Luego se coloca una banda ancha de malla en el cuello de la vejiga y se sutura al ligamento de Cooper. Las descripciones de esta técnica acentúan la importancia de una tensión mínima o nula sobre el cuello de la vejiga para evitar la erosión (Morgan y col., 1995).

Cinta de polipropileno monofilamento. En 1996, Ulmsten y col. (1996) describieron un procedimiento en el que se coloca una tira de malla de polipropileno debajo de la uretra con el paciente bajo anestesia local. Esta técnica luego se denominó procedimiento de *cinta vaginal libre de tensión* (TVT). Se realiza una incisión vaginal y se pasa cada extremo del cabestrillo en el espacio retropúbico y a través de la pared abdominal con trocares preensamblados. Se incluye la malla en una cubierta que permita ajustar su posición. Se le pide a la paciente que realice una maniobra de Valsalva para determinar el grado de tensión del cabestrillo que impida la pérdida. Cuando se logra un grado de tensión apropiado, se retira la cubierta y se fija la malla en su lugar sin requerir puntos.

Malla de poliéster multifilamento (tereftalato de polietileno) (Mersilene®, Ethicon, Inc., Somerville, New Jersey). El Mersilene se empleó por primera vez como cabestrillo suburetral en 1962 (Williams y TeLinde, 1962). Estos cabestrillos iniciales tenían forma de cinta angosta y se asociaban con tasas inaceptables de erosión (Melnick y Lee, 1976). Más adelante, Moir (1968) introdujo la malla de Mersilene como un "cabestrillo tipo hamaca". Nichols (1973) difundió más este procedimiento. Los detalles pertinentes de esta técnica son el uso de un trozo de malla con toda la longitud (alrededor de 30 cm), que se introduce desde la incisión vaginal, hacia el espacio retropúbico a través de incisiones inguinales bilaterales. Se sutura el cabestrillo a la aponeurosis del recto en forma directa.

Politetrafluoroetileno (Gore-Tex®; W.L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, Arizona). Sobre la base de su uso exitoso en procedimientos de cirugía vascular, se introdujo el PTFE como material para cabestrillos suburetrales (Horbach y col., 1988). Se describieron tanto cabestrillos con toda la longitud como en "parches". La técnica de toda la longitud implica plicatura de la fascia periuretral sobre la uretra proximal, fijación del cabestrillo en la fascia periuretral, pasaje a través de una sola incisión suprapubiana y ajuste de los extremos en forma directa en la aponeurosis del recto (Horbach y col., 1988). La técnica del "parche" es similar, excepto que se emplea un parche de PTFE de 4 × 1,5 cm y los puntos suspensores se anudan sobre la aponeurosis del recto (Statskin y col., 1997).

Elastómero de silicona (Silastic®; Dow Corning Corporation, Midland, Michigan). Stanton y col. (1985) describieron el uso de un cabestrillo de silicona de 19 × 1 cm, que se ensamblaba con el ligamento ileopectíneo en forma bilateral. Esta técnica no ganó una amplia aceptación debido a las tasas elevadas de extracción y revisión (Korba y col., 1989; Chin y Stanton, 1995; Duckett y Constantine, 2000).

Poliéster tramado inyectado con colágeno (ProteGen®; Boston Scientific, Natick, Massachusetts). Los cabestrillos de poliéster tramado inyectado con colágeno se fabricaron para disminuir al mínimo la posibilidad de infección mientras que proporcionan sustrato para el crecimiento interno del tejido. Se comercializaban como parte de un equipo de cabestrillo pubovaginal preempacado y se fijaban al pubis con materiales que los anclaban al hueso y con puntos no reabsorbibles. **Estos cabestrillos se retiraron del mercado debido a una tasa elevada inaceptable de erosión vaginal y uretral** (Ahmed y col., 1999; Kobashi y col., 1999; Clemens y col., 2000).

Técnicas de fijación alternativas

La fijación del cabestrillo de fascia, ya sea autóloga o de donante, por lo general se produce en forma espontá-

nea y con bastante rapidez, donde el dispositivo atraviesa la fascia endopelviana cerca del arco tendinoso de la fascia pelviana (Morgan y col., 2000). Es posible una estabilización temprana con material de sutura reabsorbible, que suele pasar y anudarse sobre la aponeurosis del recto, a ambos lados o en forma conjunta sobre la aponeurosis en la línea media. Algunos cirujanos usan material de sutura monofilamento sintético, pero las ventajas de este último no son evidentes a partir de los datos sobre resultados. Los cabestrillos muy largos se pueden conducir a través de la aponeurosis del recto y se pueden fijar allí con puntos, pero tampoco se demostró que esto sea más efectivo.

Muchos autores describieron la fijación al hueso (Appell, 1997; Madjar y col., 1998). Se comunicaron varios elementos para anclar en el hueso, con el propósito de fijar el material de suspensión uretral en el pubis. Estas estructuras pequeñas parecidas a tornillos se colocan perforando el hueso con las suturas adosadas. Luego se pueden emplear las suturas para fijar las bandas de fascia, la fascia de donante o los materiales sintéticos a un sitio seguro en el hueso (Hom y col., 1998; Madjer y col., 1998). Morgan (1970) y Morgan y col. (1985) describieron un material de Marlex para un cabestrillo, que simplemente colocaban detrás de la uretra sin tensión ni puntos de fijación. Este concepto precedió al TVT por muchos años. El TVT también solo se coloca en su sitio, pero se ejerce cierta tensión mínima sobre el material del cabestrillo durante la operación, de acuerdo con la prueba de esfuerzo (Ulmsten y col., 1996; Klutke y col., 2000). Aunque el grado de compresión de estos dispositivos es muy leve, de hecho alteran la dinámica de la función uretral en forma precisa y confiable en la mayoría de las pacientes con incontinencia de esfuerzo, en las que la DIE evidente no es el problema causal.

EVOLUCIÓN

Evaluación de la evolución

En la literatura no se definen bien los resultados definitivos de los tratamientos quirúrgicos y de otros tratamientos para la incontinencia de orina en mujeres. Las razones de esto son cuatro: mala clasificación prequirúrgica de las pacientes, ausencia de grupo control, ausencia de una definición uniforme de "curación" y mala clasificación de los fracasos.

Clasificación prequirúrgica de las pacientes. Con algunas excepciones, se considera que las poblaciones seleccionadas para intervenciones quirúrgicas debido a incontinencia de esfuerzo sufren una sola patología genérica (Nitti y col., 1993; Morgan y col., 1995; Young y col., 1995; Levin y col., 1998; Theodorau y col., 1998; Dainer y col., 1999; Fitzgerald, 1999b; Ulmsten y col., 1999). En consecuencia, se establece un diagnóstico "clínico" de incontinencia de esfuerzo y se aplica un solo tratamiento quirúrgico. En estos estudios se ignoran numerosas variables de confusión, como prolapso pelviano, grado de movilidad y función uretral (PPPV), parámetros de almacenamiento de la uretra (distensibilidad, hiperactividad del detrusor, presencia de incontinencia de urgencia) y patologías uretrales coincidentes (p. ej., divertículos, fístulas). Estos factores pueden ejercer un efecto significativo sobre la evolución de la cirugía y las comparaciones de los distintos procedimientos que no tienen en cuenta estas variables poseen valor escaso. **Para clasificar en grado suficiente la patología tratada con respecto a un procedimiento específico, son esenciales datos clínicos, urodinámicos y radiológicos completos.** Solo de esta manera se puede identificar el procedimiento más apropiado para una paciente dada.

Grupo control. Los informes sobre resultados después del tratamiento de la incontinencia asumen que la tasa de incontinencia normal es nula y, en consecuencia, cualquier grado de incontinencia se considera un fracaso del procedimiento quirúrgico. Sin embargo, en grandes estudios poblacionales se demostró una tasa de prevalencia para la incontinencia de entre un 15 y un 30%, con pérdidas "molestas" en alrededor del 10% (Herzog y col., 1988; Brocklehurst, 1993; McGrother y col., 1998). Asimismo, la mayor parte de las mujeres en estos estudios no consultó por incontinencia. Aunque esto podría reflejar vergüenza o falta de educación por parte de algunas de ellas, es evidente que muchas no se sienten lo bastante molestas debido a su incontinencia como para considerarla un problema. En consecuencia, los estándares de "éxito" después de las intervenciones para tratar la incontinencia son más elevados que los presentes en la población general. Esta observación puede explicar en parte la discrepancia entre la satisfacción de la paciente y las tasas de continencia en los estudios basados en cuestionarios. Aunque las tasas de "incontinencia" oscilan entre un 12 y un 53%, las de satisfacción son mucho más altas (Trockman y col., 1995; Hassouna y Ghoneim, 1999; Morgan y col., 2000). Hasta el presente, en ningún estudio prospectivo sobre resultados del tratamiento de la incontinencia se incluyó un grupo "control" de mujeres continentes, en el que se evaluara la incidencia de incontinencia de comienzo reciente durante un período equivalente. Como información basal, se debe considerar la prevalencia y la incidencia acumulada de incontinencia en una base grande de población cuando se juzga que los procedimientos realizados en mujeres sometidas a cualquier tratamiento para la incontinencia de esfuerzo fueron fallidos.

Definición de curación. A diferencia de muchas enfermedades, en las que los resultados son medidos en forma objetiva (p. ej., muerte, valores de laboratorio, mediciones radiológicas), los de la continencia son subjetivos intrínsecamente. Como consecuencia, **con frecuencia el acuerdo entre las diferentes mediciones de los resultados empleados para evaluar el estado de continencia en una paciente determinada es escaso.** Por ejemplo, cuando se comparan las evaluaciones sobre continencia posoperatoria con las realizadas por cirujanos por medio de una revisión retrospectiva de los registros, se observan discrepancias considerables, con una tasa de continencia menor que la obtenida con la primera forma (Sirls y col., 1995; Trockman y col., 1995; Govier y col., 1997). Asimismo, hay diferencias bien notables entre los diagnósticos tentativos a los que se arriba mediante una revisión de

puntajes con signos y síntomas subjetivos y un diagnóstico clínico al que se llega con una evaluación física y urodinámica exhaustiva (Sandvik y col., 1995; Cundiff y col., 1997b; Amundsen y col., 1999; Jonger y Brouwer, 1999). Con frecuencia los síntomas que sugieren incontinencia motora de urgencia no se confirman en la evaluación clínica y urodinámica. Los síntomas de incontinencia de esfuerzo, aunque específicos, no son muy sensibles.

Como es difícil obtener una definición clara de continencia, se emplearon numerosos métodos para evaluar los resultados posoperatorios después del tratamiento de la incontinencia. Los estudios iniciales solo se basaban en análisis de revisiones retrospectivas de los registros. Cuando se evidenció la debilidad de este enfoque se emplearon cuestionarios basados en pacientes. Muchos de éstos solo eran ideados por el cirujano tratante sin validación. Un umbral para el uso de apósitos, como menos de dos por día, se definía en forma arbitraria como "éxito". En época más reciente se desarrollaron instrumentos para medir la calidad de vida, aprobados y específicos para cada patología, para examinar el impacto de la incontinencia sobre la calidad de vida de la paciente. No obstante, estos instrumentos no evalúan el grado de incontinencia por sí solo. En un intento por obtener información más objetiva, se emplearon pruebas de los apósitos, registros miccionales y evaluaciones urodinámicas. Sin embargo, hay muchas técnicas para cada evaluación. En particular, la evaluación urodinámica varía bastante; la literatura ginecológica destaca las mediciones de la perfilometría de las presiones uretrales, mientras que los urólogos informan hallazgos de la presión del punto de pérdida abdominal, con monitoreo fluoroscópico o sin él. Como en la actualidad no hay un examen estándar que determine el éxito después de la cirugía para la incontinencia, la literatura incluye numerosos informes con tasas de éxito definidas en cada caso. Esto hace que las comparaciones entre los diferentes procedimientos sea difícil o imposible.

Clasificación de los fracasos quirúrgicos. Los estudios basados solo en la revisión de registros o en cuestionarios a las pacientes para evaluar los resultados usan el antecedente de "sensación de humedad" de una paciente como evidencia de fracaso. Sin embargo, **la incontinencia recurrente y el fracaso quirúrgico no son sinónimos**. Por ejemplo, una paciente con incontinencia de esfuerzo tipo III sometida a un procedimiento de cabestrillo pubovaginal puede desarrollar recurrencia de la incontinencia 5 años después. La paciente puede padecer incontinencia de orina de esfuerzo recurrente; en forma alternativa, pudo haber desarrollado incontinencia de urgencia de comienzo reciente. El primer caso es un fracaso quirúrgico, mientras que el segundo no lo es. Lo mismo ocurre para la incontinencia recurrente después de un procedimiento de Burch para una uretra hipermóvil. La pérdida se puede deber a una incontinencia de orina de esfuerzo tipo II (fracaso quirúrgico) o a una incontinencia de orina de esfuerzo tipo III de comienzo reciente (patología nueva). Asimismo, estas afecciones (incontinencia de esfuerzo o de urgencia, incontinencia de orina de esfuerzo tipos II o III) no siempre se pueden diferenciar en forma adecuada con los antecedentes y el examen físico en forma aislada (Kirschner-Hermanns y col., 1998; Amundsen y col., 1999). En consecuencia, la aparición de incontinencia después de la cirugía no establece por sí sola que falló el procedimiento quirúrgico y es probable que los estudios basados en los antecedentes de "sensación de humedad" de las pacientes sobreestimen la tasa verdadera de fracasos quirúrgicos. En cambio, los protocolos que emplean una evaluación urodinámica para determinar las tasas de fracaso deberían incluir estudios posoperatorios de pacientes "continentes", de modo que se confirme la continencia con una evaluación urodinámica (y no solo con antecedentes).

Evolución-revisión de la literatura

En el cuadro 32-1 se resumen los resultados de las series contemporáneas. Los detalles de éstos y otros informes publicados se presentan en el texto siguiente.

Cabestrillos autólogos de aponeurosis del recto. Esta técnica se describió hace más de 20 años y su eficacia se confirmó con datos de gran cantidad de pacientes (McGuire, 1978; McGuire y col., 1987). Los resultados de series contemporáneas recientes confirmaron que el cabestrillo autólogo con aponeurosis del recto es una técnica confiable y eficaz para todos los tipos de incontinencia de orina de esfuerzo. Morgan y col. (2000) comunicaron los resultados de 247 mujeres consecutivas sometidas a la colocación de cabestrillos autólogos de aponeurosis del recto. Se realizaron procedimientos vaginales simultáneos en 119 pacientes (48%). El seguimiento se realizó a través de un instrumento aprobado para medir la calidad de vida específico para la patología y por la revisión de los registros. Se obtuvo una tasa de respuesta del 95% y se informó continencia completa en el 88% de los casos luego de una media de 51 meses de seguimiento. El tiempo promedio de cateterización uretral fue de 8 días, y 5 pacientes (2%) requirieron uretrólisis debido a retención urinaria persistente.

La tasa de continencia para las pacientes con incontinencia tipo II fue un poco más elevada que la de las mujeres con incontinencia tipo III (91 y 84%, respectivamente). Chaikin y col. (1998) publicaron una serie grande similar de 251 pacientes, con una mediana de seguimiento de 3,1 años. Éstas incluían todos los tipos de incontinencia de esfuerzo (tipos I al III) y poseían factores que complicaban la patología, como prolapso pelviano de grado avanzado, fístulas uretrovaginales y divertículos uretrales. La evaluación posquirúrgica incluyó un cuestionario con síntomas convencionales, un registro de las micciones y una prueba de los apósitos. Se logró el seguimiento de las 251 pacientes y se informó una tasa de curación/mejoría del 92%. Con el uso del análisis de Kaplan-Meier, la tasa de curación para los casos "simples" se acercó al 100%, mientras que la de los casos "complejos" fue del 80%. Se desarrolló retención urinaria permanente en 4 pacientes (2%).

Hassouna y Ghoneim (1999) enviaron por correo una modificación del cuestionario sobre calidad de vida validado a 112 mujeres sometidas a procedimientos consecutivos de colocación de cabestrillos pubovaginales de aponeurosis del recto. Todas las pacientes tenían incontinen-

Cuadro 32-1. *Resultados de las series contemporáneas sobre cabestrillos*

Autor	Año	Técnica	Otros procedimientos (%)	Pacientes (Nº)	Tipo 2	Tipo 3	Nº evaluado	Seguimiento (meses)	Evaluación	Continencia (%)	Erosión/infección (%)	Retención (%)
Morgan y col.	2000	ARAu	48	247	133	114	235	51	C	92	0	1
Chaikin y col.	1998	ARAu	NI	251	NI	NI	251	37	C, PA, RM	92	0	2
Hassouna y Ghoneim	1999	ARAu	60	112	0	112	78	41	C	78	NI	0
Zaragoza	1996	ARAu	0	60	38	22	60	25	RR	95	0	0
Haab y col.	1997b	ARAu o FLAu	0	40	0	40	37	48	C	46	0	8
Kaplan y col.	1996	ARAu o CPV	0	79	0	79	79	23	RR	96	0	1
Govier y col.	1997	FLAu	NI	32	0	32	32	14	RR	87	0	6
							30		C	70		
Raz y col.	1996	CPV	0	163	65	95	160	17	C	97	1	0
Su y col.	1999	CPV	0	23	NI	NI	23	15	PA	35	0	0
Lobel y Sand	1997	CPV	89	90	NI	NI	90	27	RR	70	4	1
Litwiller y col.	1997	CPV	20	51	35	35	42	31	C	74	2	12
Wright y col.	1998	ARAu	24	33	0	33	33	16	C	94	0	3
		FLAl	34	59	0	59	59	9,6	C	98	0	2
Ruiz y col.	2000	FLAl	38	105	0	105	105	18	RR	93	0	1
Fitzgerald y col.	1999b	FLAl	0	35	NI	NI	32	> 3	U	69	0	NI
Carbone y col.	2000	FLAl + AH	0	154	NI	NI	154	11	RR	90	0	NI
Morgan y col.	1995	Marlex	0	88	NI	NI	88	50	C	85	0	2
Ulmsten	1999	TVT	0	50	NI	NI	50	> 36	C, PA	86	0	0
Olsson y col.	1999	TVT	20	51	NI	NI	51	> 36	C, PA	90	0	0
Guner y col.	1994	Mersilene	0	24	NI	NI	24	24	RR	96	0	0
Young y col.	1995	Mersilene	65	110	NI	NI	83	16	RR	95	3	5
Weinberger y Ostergard	1995	G-c	29	108	NI	NI	62	38	U	61	22	17
									C	73		
Errando y col.	1996	G-c	0	33	NI	NI	33	13	RR	72	6	9
Yamada y col.	1998	G-p	0	48	48	0	38	66	C	84	6	9
Choe y Staskin	1999	G-p	0	141	29	59	90	51	C	89	3	0
Barbalias y col.	1997b	ARAu	0	32	0	32	32	30-38	RR	66	0	0
		G-c	0	16	0	16	16	30-38	RR	88	12	0

FLAl, fascia lata alogénica; FLAu, fascia lata autóloga; ARAu, aponeurosis del recto autóloga; AH, anclaje al hueso; RR, revisión de los registros; G-c, Gore-Tex completo; G-p, Gore-Tex en parche; NI, no informado; PA, prueba de los apósitos; C, cuestionario; TVT, cinta vaginal libre de tensión; U, estudio urodinámico; RM, registro miccional; CPV, cabestrillo de pared vaginal.FLAl, fascia lata alogénica; FLAu, fascia lata autóloga; ARAu, aponeurosis del recto autóloga; AH, anclaje al hueso; RR, revisión de los registros; G-c, Gore-Tex completo; G-p, Gore-Tex en parche; NI, no informado; PA, prueba de los apósitos; C, cuestionario; TVT, cinta vaginal libre de tensión; U, estudio urodinámico; RM, registro miccional; CPV, cabestrillo de pared vaginal.

cia de esfuerzo tipo III preoperatoria sobre la base de hallazgos videourodinámicos y un 60% se sometió a cirugía vaginal reconstructiva simultánea. Setenta y ocho pacientes completaron el cuestionario (70%). Luego de un seguimiento medio de 3,4 años, 61 (78%) informaron que estaban curadas o habían mejorado y un 60% no requería apósitos. Ninguna desarrolló retención urinaria permanente. Zaragoza (1996) comunicó los resultados de 60 cabestrillos pubovaginales consecutivos colocados en un hospital comunitario. De las 60 mujeres, 38 (63%) tenían el diagnóstico de incontinencia tipo II y 22 (37%) el de incontinencia tipo III. Con el análisis de revisión de los registros, se informó una tasa de continencia del 95% y una de retención urinaria del 0% luego de 25 meses de seguimiento. Se debe destacar que no se comunicaron casos de erosiones vaginales o uretrales, o infecciones del injerto en estas cuatro series.

Cabestrillos autólogos de fascia lata. En 1988 Beck y col. informaron los resultados de cabestrillos autólogos de fascia lata colocados en 170 pacientes durante un período de 22 años. La selección de las pacientes para la cirugía se basó en los antecedentes de una cirugía anterior contra la incontinencia fallida, en la demostración de pérdidas inducidas por los esfuerzos en el examen físico y en la perfilometría de las presiones uretrales. La tasa de curación informada con la revisión retrospectiva de los registros fue del 92%. No se comunicó el seguimiento medio, pero solo 17 de las 170 pacientes se controlaron durante más de 2 años. El tiempo promedio hasta lograr una micción posquirúrgica exitosa (volúmenes residuales posmiccionales bajos y ausencia de necesidad de cateterismo posterior) fue de 59 días y 5 pacientes se debieron someter a uretrólisis. Govier y col. (1997) comunicaron una serie más contemporánea de 32 pacientes con incontinencia de orina de esfuerzo tipo III confirmada, sometidas a la colocación de cabestrillos autólogos de fascia lata. En una revisión retrospectiva de los registros luego de un intervalo de seguimiento mediano de 14 meses se demostró una tasa de curación del 87% (sin apósitos) y según un cuestionario simultáneo basado en las pacientes

se obtuvo una tasa de curación del 70% (sin apósitos). Una paciente (6%) requirió uretrólisis. No se produjeron erosiones ni infecciones de los injertos en estos informes.

Cabestrillos de pared vaginal. Raz y col. (1996) informaron los resultados de 163 pacientes consecutivas sometidas a la colocación de cabestrillos aislados de pared vaginal anterior. Con un cuestionario obtenido de 160 pacientes (98%) se obtuvo una tasa de curación del 97% luego de una mediana de seguimiento de 17 meses. En el análisis de Kaplan-Meier no se demostraron diferencias en los resultados entre las pacientes con incontinencia tipos II ($n = 65$) y III ($n = 95$). No se observaron casos de retención urinaria permanente; 2 pacientes desarrollaron infección de los puntos que necesitaron su eliminación.

La técnica del cabestrillo de pared vaginal se basa en la capacidad de los tejidos vaginales periuretrales de servir como cabestrillo. En consecuencia, si la integridad de la fascia en esta área está comprometida, el cabestrillo puede fallar. No es sorprendente, entonces, que algunos autores tengan un resultado menos promisorio con este procedimiento. Litwiller y col. (1997) realizaron una encuesta telefónica para evaluar la satisfacción de las pacientes y las tasas de éxito en 51 pacientes después de la colocación de cabestrillos de pared vaginal. Catorce tenían incontinencia tipo III, 16, tipo II, y 21, tipo II/III combinada. Diez pacientes (20%) se sometieron a procedimientos simultáneos. De las 51 pacientes, se contactaron 42 (82%). Luego de una media de seguimiento de 31 meses, se informó un mejor control urinario en 31 (74%) y 23 (55%) no requirieron protección debido a humedad. Los mejores resultados se observaron en pacientes con incontinencia tipo II aislada (92% de continencia), seguidos por los de las pacientes con incontinencia tipo III aislada (75%) y por los de las que presentaban ambas afecciones (62%). Cinco pacientes (12%) desarrollaron retención urinaria y 1 (2%) presentó un absceso de los puntos que requirió drenaje.

Lobel y Sand (1997) presentaron los resultados de procedimientos consecutivos en 90 mujeres sometidas a la colocación de cabestrillo de pared vaginal, de las que el 89% se sometió a cirugías pelvianas simultáneas. La evaluación urodinámica posquirúrgica se basó en los hallazgos de la perfilometría de presiones uretrales. El análisis de revisión de los registros a los 26 meses de seguimiento reveló una tasa de curación "completa o casi completa" del 70%. No se produjeron retenciones urinarias permanentes, aunque 1 paciente necesitó autocateterismo intermitente durante 1 año antes de orinar en forma adecuada. Cuatro pacientes (4%) requirieron la eliminación de puntos de Gore-Tex infectados. Su y col. (1999) compararon los resultados de 23 cabestrillos de pared vaginal consecutivos con los obtenidos después de 42 cabestrillos de PTFE realizados antes. No se clasificó el tipo de incontinencia de esfuerzo preoperatoria con urodinamia. Luego de una mediana de seguimiento de 15 meses, la tasa de curación objetiva con el cabestrillo de pared vaginal (sobre la base de una prueba del apósito de 1 hora y de pruebas urodinámicas) fue del 35% y la tasa de curación subjetiva (sobre la base de cuestionarios a las pacientes) fue del 61%. Los resultados correspondientes con el cabestrillo de PTFE fueron del 88 y el 93%, respectivamente, aunque la duración del seguimiento no se informó para este grupo.

Procedimientos de cabestrillos autólogos de tejido combinado. Haab y col. (1997a) informaron los resultados de 40 procedimientos de cabestrillos pubovaginales con aponeurosis del recto (13 pacientes) o con fascia lata autóloga (27 pacientes). Se documentó incontinencia de esfuerzo tipo III en todas las pacientes. Treinta y siete (93%) respondieron un cuestionario posquirúrgico con una media de seguimiento de 48 meses. Si se emplea una definición estricta de curación (sequedad total), se considera una tasa de continencia del 46%. Sin embargo, de acuerdo con los antecedentes, el 73% de las pacientes se curó de su incontinencia de esfuerzo y el 81% se sintió satisfecho con la cirugía. Kaplan y col. (1996) realizaron una comparación retrospectiva no aleatorizada de 79 mujeres consecutivas con incontinencia de esfuerzo tipo III, sometidas a la colocación de cabestrillos autólogos de aponeurosis del recto o de la pared vaginal anterior durante un intervalo de 45 meses. Mediante una revisión de los registros, la tasa de continencia para todo el grupo de 79 mujeres fue del 96% a los 23 meses de seguimiento medio. Las 43 pacientes iniciales de la serie recibieron cabestrillos de aponeurosis y las siguientes 36 recibieron cabestrillos de la pared vaginal. Se produjeron dos fracasos en el grupo de cabestrillos de aponeurosis (de 43 pacientes) y 1 fracaso en el grupo de pared vaginal (de 36 pacientes). No se informó la duración del seguimiento para estos subgrupos, pero se esperaría un seguimiento significativamente más breve para el grupo de cabestrillos de pared vaginal debido al diseño del estudio. En este último grupo la estadía hospitalaria, el tiempo de cateterismo y el uso de analgésicos fueron menores, pero estas diferencias pueden reflejar cambios en los patrones de atención en lugar de diferencias verdaderas en las evoluciones entre ambos procedimientos.

Cabestrillos alogénicos de fascia lata. El uso de fascia lata alogénica para la cirugía de cabestrillos pubovaginales se describió por primera vez a mediados de la década de 1990 (Handa y col., 1996; Labasky y Soper, 1997). Wright y col. (1998) publicaron los primeros resultados a gran escala de la técnica e informaron una serie de 92 mujeres con incontinencia de esfuerzo tipo III sometidas a cabestrillos por autoinjerto ($n = 33$) o por aloinjertos ($n = 59$). Los parámetros prequirúrgicos para ambos grupos fueron similares. Las evoluciones se analizaron con un cuestionario y con la revisión de los registros, que demostraron tasas de continencia del 94 y el 98% para los grupos de fascia autóloga y alogénica, respectivamente. Sin embargo, el seguimiento fue significativamente menor para el grupo de fascia alogénica (9,6 contra 16 meses). Luego, estos mismos autores actualizaron su serie de cabestrillos de fascia alogénica (Ruiz y col., 2000). Tras una media de seguimiento de 18 meses, los autores informaron una tasa de continencia del 93% en 105 pacientes. Una desarrolló retención urinaria que requirió uretrólisis y no se produjeron erosiones uretrales ni vaginales.

Al igual que con los cabestrillos de pared vaginal, los resultados con los de fascia alogénica son mixtos. Fitzgerald y col. (1999b) informaron una tasa de falla del ma-

terial superior al 20% en 35 pacientes después de cabestrillos de aloinjerto. En un informe posterior justo después de 11 meses de seguimiento, Carbone y col. (2000) informaron una tasa de fracaso elevada del 10% en 154 mujeres en las que se colocaron cabestrillos pubovaginales anclados al hueso. Aunque estas diferencias en los resultados pueden estar relacionadas con diferencias en la técnica quirúrgica, la heterogeneidad de tejidos alogénicos también podría ser responsable. La capacidad de una banda de fascia cadavérica preparada de funcionar como un cabestrillo adecuado puede estar afectada por variables, como la calidad del tejido del donante y los métodos de preparación del tejido en el banco. Es necesario examinar mejor estas variables y otras para optimizar los resultados con esta técnica.

Cabestrillos de Marlex®. Desde su descripción original del procedimiento del cabestrillo de Marlex en 1970, Morgan publicó dos informes de seguimiento (Morgan y col., 1985, 1995). La serie inicial de 1985 presentó los resultados de 290 pacientes seleccionadas sobre la base de un antecedente de incontinencia de esfuerzo recurrente y hallazgos en el examen físico compatibles con un defecto en el cierre uretral. En las 208 pacientes con por lo menos 5 años de seguimiento, la tasa de éxito fue del 77% (sin apósitos en la revisión de los registros). Las 82 pacientes con entre 1 y 4 años de seguimiento presentaron una tasa de éxito del 93%. Doce pacientes (4%) desarrollaron retención urinaria, tratada con resección transuretral anterior del cuello de la vejiga (Morgan y col., 1985). Se produjeron 12 erosiones uretrales, la mayoría en pacientes que se sometieron a la colocación de un cabestrillo en el momento de la reparación de una fístula uretrovaginal. En 1995 se publicó una serie de 88 pacientes (Morgan y col., 1995). Los criterios de selección fueron similares a los del estudio anterior y los resultados se evaluaron con cuestionarios. Con una media de seguimiento de 50 meses, el 75% de las pacientes informó curación completa de su incontinencia de esfuerzo. Dos desarrollaron retención urinaria y no se produjeron erosiones uretrales o vaginales.

Cinta vaginal libre de tensión. Desde la descripción original del procedimiento de TVT realizada por Ulmsten en 1996, en numerosos estudios posteriores se mostraron tasas excelentes de continencia en el corto plazo con esta técnica (Nilsson, 1998; Ulmsten y col., 1998; Wang y Lo, 1998). En dos artículos se comunicaron resultados con seguimientos más prolongados. Olsson y Kroon (1999) obtuvieron cuestionarios sobre calidad de vida y pruebas de los apósitos durante 48 horas, provenientes de 51 pacientes sometidas a procedimientos de TVT. Todas las pacientes se controlaron durante por lo menos 36 meses y el 90% se curó de su incontinencia por completo. Ulmsten y col. (1999) publicaron un estudio similar de 50 mujeres con un seguimiento mínimo de 36 meses. Las evoluciones se evaluaron con una prueba de los apósitos durante 24 horas, cuestionarios sobre calidad de vida y pruebas de provocación con esfuerzos y se comunicó una tasa de curación del 86%. Hasta la fecha, no se produjeron casos de erosiones uretrales ni vaginales o de retención urinaria después de un procedimiento de TVT.

Cabestrillos de malla de mersilene. La mayor parte de las series con cabestrillos de malla de mersilene se publicó hace más de 15 años (Nichols, 1973; Kersey, 1983; Iosif, 1985). Se publicaron dos informes contemporáneos desde 1990. Guner y col. (1994) colocaron cabestrillos de malla de mersilene en 24 pacientes con incontinencia de esfuerzo e hipermovilidad uretral en la prueba del hisopo. Luego de una media de 24 meses de seguimiento, la tasa de curación subjetiva basada en la revisión de los registros fue del 96%. No se informaron erosiones o casos de retención urinaria. Young y col. (1995) comunicaron los resultados después de la colocación de cabestrillos de mersilene en 110 pacientes consecutivas. Las pacientes se seleccionaron para el procedimiento si presentaban incontinencia de esfuerzo asociada con un procedimiento anterior contra la incontinencia fallido, una uretra con baja presión o una presión intraabdominal elevada en forma crónica. Se realizaron procedimientos simultáneos en el 65% de las pacientes. El análisis de las revisiones de los registros realizado en 83 de las 110 pacientes (75%) mostró una tasa de curación del 95% con un seguimiento medio corto de 16 meses. Cuatro de las 110 pacientes desarrollaron retención urinaria permanente y 3 requirieron una nueva cirugía debido a erosiones de los cabestrillos o a fístulas que drenaban en forma persistente.

Cabestrillos de politetrafluoroetileno (Gore-Tex®). Horbach y col. describieron los cabestrillos de Gore-Tex por primera vez en 1988 y la técnica se empleó en varios centros médicos desde entonces. Weinberger y Ostergard (1995) publicaron su experiencia con cabestrillos completos en 108 pacientes, que se seleccionaron sobre la base de la demostración objetiva de incontinencia de esfuerzo. De las 108 pacientes, 62 (57%) se controlaron durante por lo menos 1 año y estuvieron de acuerdo en regresar para realizarse un estudio urodinámico. De éstas, 24 presentaron evidencias de incontinencia de esfuerzo persistente en el estudio urodinámico luego de una media de seguimiento de 38 meses, con una tasa de curación objetiva del 61%. La tasa de curación subjetiva, basada en entrevistas telefónicas, fue un poco más elevada (73%). Veintidós de las 98 pacientes (23%) contactadas por teléfono se sometieron al retiro del cabestrillo debido a infección, erosión o dolor. En un informe posterior de estas mismas 98 mujeres se mostró una duración media del cateterismo posoperatorio de más de 10 semanas, con 17 (17%) que desarrollaron retención urinaria permanente con necesidad de cateterismo o retiro del cabestrillo (Weinberger y Ostergard, 1996). Errando y col. (1996) publicaron sus resultados con cabestrillos de Gore-Tex completos, colocados en 33 mujeres con incontinencia recurrente después de procedimientos contra la incontinencia que fracasaron. Luego de un seguimiento a corto plazo (13 meses), se logró el éxito (definido como continencia sin retención urinaria) en el 72% de las pacientes. Se retiraron dos cabestrillos debido a infección o a erosión y 3 pacientes se sometieron a cirugía debido a obstrucción del tracto de salida. Hay dos estudios a largo plazo sobre cabestrillos en parches de Gore-Tex. Yamada y col. (1998) realizaron este procedimiento en 48 pacientes con incontinencia de esfuerzo tipo II. El diagnóstico de incontinencia tipo II se basó en la presencia de hipermovilidad uretral en el examen pelviano y en un cuello vesical cerrado en reposo en la cistouretrografía, pero no

se determinaron las presiones del punto de pérdida abdominales. Las respuestas a los cuestionarios de 38 pacientes con un seguimiento de por lo menos 24 meses mostraron una tasa de curación del 84%; la media de seguimiento para estas pacientes fue de 66 meses. Se produjo una erosión del cabestrillo y ningún caso de retención urinaria permanente. Choe y Staskin (1999) informaron los resultados de cabestrillos en parches realizados en 141 mujeres consecutivas; 51 de ellas (36%) se perdieron durante el seguimiento y se comunicaron los resultados en las 90 restantes. De éstas, 2 presentaban incontinencia de esfuerzo tipo I, 29 tenían incontinencia de esfuerzo tipo II y 59, la de tipo III en el estudio videourodinámico prequirúrgico. La media de seguimiento fue de 51 meses y el 89% de las pacientes se curó sobre la base de un cuestionario aprobado. Seis pacientes requirieron incisión transvaginal del cabestrillo debido a obstrucción o a retención, y se retiraron 5 cabestrillos por infección o erosión.

Barbalias y col. (1997a) realizaron un estudio comparativo prospectivo y aleatorizado con cabestrillos de Gore-Tex completos colocados en 16 pacientes y con cabestrillos autólogos de aponeurosis del recto colocados en 32 pacientes. Todas padecían incontinencia de esfuerzo tipo III, aunque este diagnóstico se estableció sobre la base de perfilometría de las presiones uretrales en lugar de hacerlo con las determinaciones de la presión del punto de pérdida. La duración del seguimiento osciló entre 30 y 38 meses para todas las pacientes y la continencia se evaluó con la revisión de los registros. En el grupo de Gore-Tex, la tasa de continencia fue del 88% y se produjeron dos erosiones uretrales. La tasa de continencia del grupo de cabestrillos de aponeurosis fue del 66% y no se observaron erosiones.

Cabestrillos con otros procedimientos

Cabestrillos y cistoceles. Los cistoceles se asocian con frecuencia con incontinencia de orina de esfuerzo (Gardy y col., 1991). Asimismo, las mujeres con continencia normal y cistoceles grandes pueden transformarse en incontinentes después de reducir el prolapso (Richardson y col., 1983; Chaikin y col., 2000). Es probable que esto se deba a que la vejiga prolapsada estrangula la uretra o absorbe parte de la presión abdominal, disminuyendo la fuerza neta expulsiva conducida a través de la uretra (Bergman y col., 1988; Gardy y col., 1991). Estudios urodinámicos cuidadosos dan evidencia de disfunción uretral manifiesta o subclínica (hipermovilidad uretral pronunciada, cuello vesical abierto, pérdida inducida por Valsalva) en casi todas las pacientes con cistoceles grados III o IV (McGuire y col., 1991). Hay controversias sobre si las pacientes con deficiencias en el sostén uretral sin incontinencia de esfuerzo se deben someter a un procedimiento para la incontinencia de esfuerzo. Sin embargo, está claro que **las pacientes con incontinencia demostrable antes o después de la reducción del prolapso se deben someter a la colocación de cabestrillos o a suspensión del cuello de la vejiga en el momento de la reparación del cistocele.** La colocación de un cabestrillo pubovaginal en el momento de la colporrafia anterior corrige tanto el defecto central como el paravaginal lateral, que aparecen con frecuencia en cistoceles grandes con bases amplias. Con esta técnica, Cross y col. (1997) informaron una tasa de recurrencia del cistocele del 8% y una tasa de continencia del 89% luego de un seguimiento medio de 20 meses en 36 mujeres con cistoceles grados III y IV e incontinencia de esfuerzo. Chaikin y col. (2000) obtuvieron resultados similares con esta técnica en 14 mujeres con prolapsos grados III y IV e incontinencia de esfuerzo que solo se evidenciaron tras la reducción del prolapso. Luego de una media de 44 meses de seguimiento, la tasa de recurrencia del cistocele fue del 7% y la tasa de continencia fue del 86%.

Cabestrillos y divertículos uretrales. Se informaron tasas de incontinencia de entre un 32 y un 71% en pacientes con divertículos uretrales (Bass y Leach, 1991; Swierzewski y McGuire, 1993). Ambos hallazgos pueden producirse después un procedimiento de suspensión del cuello vesical fallido, donde la tracción lateral de los puntos separa la fascia periuretral, formando un seudodivertículo y generando DIE (Leng y McGuire, 1998). **Estas pacientes se manejan mejor con la reparación del divertículo con la posterior colocación de un cabestrillo pubovaginal.** Cuando se emplea esta técnica, se puede esperar una tasa de curación del 90% para ambas afecciones (Swierzewski y McGuire, 1993; Faerber, 1998).

Cabestrillos y uretras femeninas destruidas. La destrucción de la uretra femenina puede producirse como consecuencia de cirugías uretrales anteriores, necrosis compresiva debido a obstrucción del canal de parto, erosión por sondas permanentes en pacientes debilitadas o traumatismos pelvianos. En el examen físico, toda la uretra posterior está descamada y el meato uretral se ubica a la altura del cuello de la vejiga. Blaivas y Heritz (1996) describieron una técnica de reconstrucción uretral para esta patología, que también aborda la incontinencia. Se construye una neouretra a partir de colgajos vaginales con base externa, que se refuerzan con un relleno de grasa labial de Martius. Se coloca un cabestrillo de aponeurosis del recto sobre el colgajo de Martius a la altura de la uretra proximal antes de cerrar la mucosa vaginal. Luego se anuda el cabestrillo en la línea media en forma holgada sobre la aponeurosis del recto. Luego de una media de seguimiento de 4 años, esta técnica permitió reparaciones exitosas en 42 de las 49 pacientes tratadas (Blaivas y Heritz, 1996).

COMPLICACIONES

Osteítis-osteomielitis del pubis

Se informó osteítis y osteomielitis del pubis en los casos en que se empleaban dispositivos de fijación al hueso como parte de una suspensión uretral o en los que se utilizaban materiales sintéticos para un cabestrillo (Sexton y col., 1993; Fitzgerald y col., 1999a). Fitzgerald utilizó anclajes al hueso para fijar los puntos del cabestrillo en la pared vaginal. Matkov y col. (1998) comunicaron que la osteomielitis fue una complicación tardía de la suspensión del cuello vesical por vía percutánea, que incorporó

anclajes al hueso. Wheeler (1994) informó un caso de osteomielitis del pubis después de una suspensión uretral de Stamey. Esto, en definitiva, sugiere que el problema no es tan solo el resultado de los anclajes en el hueso o de los diversos materiales del cabestrillo.

Materiales sintéticos para los cabestrillos

Se emplearon varios materiales para los cabestrillos entre los que se incluyen PTFE de silicona, polipropileno y fibra de poliéster tramado (Mersilene). Chin y Stanton (1995) informaron los resultados con los cabestrillos de silicona. De 88 mujeres, 10 de las cuales tenían una respuesta inestable del detrusor al llenado antes de la cirugía, el 69% se "curó" a los 3 meses, pero el 29% padecía de inestabilidad evidente del detrusor o un aumento importante en ese momento. Asimismo, 14 cabestrillos (16%) se retiraron luego de un período relativamente corto debido a erosión (10 cabestrillos) o a obstrucción que no respondía al tratamiento (4 cabestrillos). El PTFE expandido se usó bastante como cabestrillo. En los informes iniciales se sugirieron muy buenos resultados con el material (Staskin y col., 1997). Yamada y col. (1998) informaron una tasa de satisfacción subjetiva del 86% después de un período de seguimiento breve.

Sin embargo, Barbalias y col. (1997a) observaron una tasa de curación del 83% luego de 30 meses de seguimiento, pero las 2 pacientes presentaron erosión del cabestrillo y éste se debió retirar. Errando y col. (1996) informaron una tasa de éxito del 72% en pacientes con incontinencia de esfuerzo recurrente con un cabestrillo de PTFE. Luego, se retiraron 21 de los 33 cabestrillos debido a erosión, a obstrucción que no respondía al tratamiento o a otras disfunciones de la micción. Weinberger y Ostergard (1995) comunicaron los resultados de cabestrillos de PTFE en 62 mujeres y hallaron que un 61% se curó, pero que el 33% desarrolló incontinencia de urgencia de novo y el 40%, complicaciones de la herida. El 22% de los cabestrillos se debió retirar. En un estudio posterior Weinberger y Ostergard (1996) observaron que la duración media del drenaje con sonda en las pacientes con cabestrillos de PTFE fue de 10,7 semanas y que 8 pacientes continuaron con autocateterismo intermitente más allá de ese momento, a la vez que 15 continuaron con disfunción miccional grave.

Bent y col. (1994) describieron una tasa elevada de complicaciones locales asociadas con cabestrillos de PTFE. De las 115 pacientes, se retiraron 23 cabestrillos. El examen histológico reveló reacción e infección con cocos grampositivos dentro del material del cabestrillo. DeBodinance y col. (1994) observaron los "riesgos" de usar un cabestrillo de PTFE y describieron una tasa de curación del 66%, pero el material fue mal tolerado en 23 de 77 casos (33%). Debido al período breve de seguimiento en estas series y a los informes de reacciones tardías prolongadas a los refuerzos de Dacron® y a otros materiales extraños hasta 12 meses después del procedimiento (Pohl, 1997), parece prudente evitar este tipo de materiales para los cabestrillos.

Richardson y col. (1983) observaron una tasa de reacción tardía del 50% a los refuerzos de Dacron empleados para mejorar el desplegamiento de tejido en el momento de un procedimiento de suspensión con aguja, pero el seguimiento fue relativamente breve. Se cree que ciertos tipos de materiales sintéticos están menos predispuestos a problemas. Zoedler (1968) empleó nailon para los cabestrillos y la reconstrucción uretral sin problemas informados relacionados con infección, obstrucción o erosión. Sin embargo, Iosif (1985), comunicó una comparación entre duramadre liofilizada y el procedimiento "plástico" de Zoedler. El material sintético se asoció con infección, erosión y reacciones inflamatorias retropúbicas con mucha mayor frecuencia que el tejido de duramadre. Morgan (1970) informó buenos resultados con una banda de Marlex solo colocada debajo de la uretra sin tensión. Debido a los resultados excelentes en la evolución con el TVT, donde se aplica escasa tensión, y a la baja tasa de complicaciones en la serie con Marlex de Toronto, puede ser que la tensión sea una explicación válida para los problemas que se manifiestan con los materiales sintéticos empleados para los cabestrillos. Sin embargo, hay series recientes bien controladas sobre fascia autóloga y de donante usadas para los cabestrillos en pacientes con incontinencia de orina de esfuerzo tipos II y III (en su mayor parte del tipo III). En las 654 pacientes, se informaron resultados de cinco centros con un seguimiento que osciló entre 30 y 51 meses. No se comunicaron erosiones, fístulas en la pared vaginal o desarrollo de tejido de granulación vaginal en las pacientes. Se produjo retención prolongada en el 2,3% y se desarrolló incontinencia de urgencia de novo en el 6% (Westney y McGuire, 2000). Algunas de las pacientes con cabestrillos tenían una disfunción uretral compleja, y se había aplicado cierta tensión en estos casos. Además, los cabestrillos se emplearon como parte de reconstrucciones uretrales complejas y en personas con disfunciones uretrales neuropáticas, donde se aplicó tensión considerable sobre el mismo (Flood y col., 1995). En estos grupos está disponible un seguimiento muy prolongado y la erosión y la reacción tisular no fueron un problema. Muchas de estas pacientes se manejan con cateterismo intermitente y esto no parece un problema con los cabestrillos de fascia.

BIBLIOGRAFÍA

Abrams P: Bladder instability: Concept, clinical applications, and treatment. Scand J Urol Nephrol 1984:87:7-12.

Ahmed MM, Hai MA, Ibrahim SA, et al: Outcomes following polypropylene mesh pubovaginal slings for stress urinary incontinence. (Abstract.) J Urol 1999;161(Suppl):106.

Alcalay M, Monga A, Stanton SL: Burch culposuspension: A 10-20 year follow-up. Br J Obstet Gynaecol 1995;102:740-745.

Aldridge AA: Transplantation of fascia for relief of urinary stress incontinence. Am J Obstet Gynecol 1942;44:398-403.

Amundsen C, Lau W, English SF, McGuire EJ. Do urinary symptoms correlate with urodynamic findings? J Urol 1999;161:1871-1874.

Appell RA: Collagen injection therapy for urinary incontinence. Urol Clin North Am 1994;21: 177-182.

Appell RA: The use of bone anchoring in the surgical management of female stress urinary incontinence. World J Urol 1997;15:300-305.

Barbalias GA, Liatsikos EN, Athanassopoulos A, et al: Gore-Tex sling urethral suspension in type III female urinary incontinence: Clinical results and urodynamic changes. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 1997a;8:344-350.

Barbalias GA, Liatsikos E, Barbalias D: Use of slings made of indigenous and allogenic material (Gore-Tex) in type III urinary incontinence and comparison between them. Eur Urol 1997b;31:394-400.
Barthold JS, Rodriguez E, Freedman AL, et al: Results of the rectus fascial sling and wrap procedure for the treatment of neurogenic sphincteric incontinence. J Urol 1999;161:272-274.
Bass S, Leach GE: Surgical treatment of concomitant urethral diverticulum and stress incontinence. Urol Clin North Am 1991;18:365.
Bates CP, Loose H, Stanton SL: The objective study of incontinence after repair operations. Surg Gynecol Obstet 1973;136:17-21.
Beck RP, Grove D, Arnush D, Harvey J: Recurrent stress incontinence treated by the fascia lata sling. Am J Obstet Gynecol 1974;120:613-621.
Beck RP, Lai AR: Results in treating 88 cases of recurrent urinary stress incontinence with the Oxford fascia lata sling procedure. Am J Obstet Gynecol 1982;142:549-557.
Beck RP, McCormick S, Nordstrom L: The fascia lata sling procedure for treating recurrent genuine stress incontinence of urine. Obstet Gynecol 1988;72:699-703.
Bent AE, Ostergard DR, Zwick-Zaffuto M: Tissue reaction to expande polytetrafluoroethylene suburethral sling for urinary incontinence: Clinical and histologic study. Am J Obstet Gynecol 1994;171:1159-1162.
Bergman A, Elia G: Three surgical procedures for genuine stress incontinence: Five-year follow-up of a prospective randomized study. Am J Obstet Gynecol 1995;173:66-71.
Bergman A, Koonings PP, Ballard CA: Predicting postoperative urinary incontinence development in women undergoing operation for genitourinary prolapse. Am J Obstet Gynecol 1988;158:1171.
Blaivas JG: Vaginal flap urethral reconstruction: An alternative to bladder flap neoureithra. J Urol 1989;141:542-545.
Blaivas JG, Barbalias GA: Characteristics of neural injury after abdominal-perineal resection. J Urol 1983;129:84-87.
Blaivas JG, Heritz DM: Vaginal flap reconstruction of the urethra and vesical neck in women: A report of 49 cases. J Urol 1996;155:1014-1017.
Brocklehurst JC: Urinary incontinence in the community: an analysis of the MORI poll. BMJ 1993;306:832-835.
Brubaker L: Suburethral sling release. Obstet Gynecol 1995;86:686-688.
Bump RC, Coates KW, Cundiff GW, et al: Diagnosing intrinsic sphincteric deficiency: Comparing urethral closure pressure, urethral axis, and Valsalva leak point pressures. Am J Obstet Gynecol 1997;177: 303-310.
Bump RC, Elser DM, Theofrastous JP, McClish DK: Valsalva leak point pressures in women with genuine stress incontinence: Reproducibility, effect of catheter caliber, and correlations with other measures of urethral resistence. Continence Program for Women Research Group. Am J Obstet Gynecol 199S; 173:551-557.
Carbone JM, Kavaler E, Raz S: Disappointing early results with bone-anchored, cadaveric fascia pubovaginal sling. J Urol 2000;163 (Suppl): 166.
Cardozo LD, Stanton SL, Williams JE: Detrusor instability following surgery for genuine stress incontinence. Br J Urol 1979;51:204-207.
Carr LK, Walsh PJ, et al: Favorable outcome of pubovaginal slings for geriatric women with stress incontinence. J Urol 1997;157:125-128.
Chaikin DC, Blaivas JG, Rosenthal JE, et al: Results of pubovaginal sling for stress incontinence: A prospective comparison of 4 instruments for outcome analysis. J Urol 1999;162:1670-1673.
Chaikin DC, Groutz A, Blaivas JG: Predicting the need for anti-incontinence surgery in continent women undergoing repair of severe urogenital prolapse. J Urol 2000;163:S31-S34.
Chaikin DC, Rosenthal J, Blaivas JG: Pubovaginal fascial sling for all types of stress urinary incontinence: Long-term analysis. J Urol 1998; 160:1312-1316.
Chancellor MB, Erhard MJ, Kiilholma PJ, et al: Functional urethral closure with pubovaginal sling for destroyed female urethra after long-term urethral catheterization. Urology 1994;43:499-505.
Chin YK, Stanton SL: A follow-up of Silastic sling for genuine stress incontinence. Br J Obstet Gynecol 1995;102:143-147.
Choe JM, Staskin DR: Gore-Tex patch sling: 7 years later. Urology 1999;54:641-646.
Chopra A, Raz S, Stothers L: Technique of rectangular fascial sling. In Raz S (ed): Female Urology. New York, Springer-Verlag, 199S, pp 392-394.
Clemens JQ, DeLancey JO, Faerber GJ, et al: Urinary tract erosions following synthetic pubovaginal slings: diagnosis and management strategy. Urology 2000;56:589-594.
Clemens JQ, Stern JA, Bushman WA, Schaeffer AJ: Long-term results of the Stamey bladder neck suspension: Direct comparison with the Marshall-Marchetti-Krantz procedure. J Urol 1998;160:372-376.
Cosiski-Marand HR, Moreira de Andrade J, Matheus de Sala M, et al: Evaluation of long-term results of surgical correction of stress urinary incontinence. Gynecol Obstet Invest 1996;41:214-219.
Couillard DR, Webster GD: Detrusor instability. Urol Clin North Am 1995;22:593-612.
Cross CA, Cespedes RD, McGuire EJ: Treatment results using pubovaginal slings in patients with large cystoceles and stress incontinence. J Urol 1997;158:431-434.
Cross CA, Cespedes RD, McGuire EJ: Our experience with pubovaginal slings in patients with stress urinary incontinence. J Urol 1998a; 159:1195-1198.
Cross CA, English SF, Cespedes RD, McGuire EJ: A follow-up on transurethral collagen injection therapy for urinary incontinence. J Urol 1998b;159:106-108.
Cross CA, Manhot L, English S, et al: Urinary incontinence questionnaires: Do they correlate with urodynamic findings? J Urol 1998c; 159:829:1195-1198.
Cummings JM: Leak point pressures in female stress urinary incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 1997;8:153-155.
Cummings JM, Boullier JA, Parra RO, Wozniak-Petrofsky J: Leak point pressures in women with urinary stress incontinence: Correlation with patient history. J Urol 1997;157:818-820.
Cundiff GW, Harris RL, Theofrastous JP, Bump RC: Pressure transmission ratio reproducibility in stress continent and stress incontinent women. Neurourol Urodyn 1997a;16:161-166.
Cundiff GW, Harris RL, Coates KW: Clinical predictors of urinary incontinence in women. Am J Obstet Gynecol 1997b;177:262-270.
Dainer M, Hall CD, Bhatia NN: The Burch procedure, a comprehensive review. Obstet Gynecol Survey 1999;54:49-60.
Das S: Comparative outcome analysis of laparoscopic colposuspension, abdominal colposuspension and vaginal needle suspension for female urinary incontinence. J Urol 1998;160:368-371.
Debodinance P, De Bievre P, Parmentier R, et al: The "hazards" of using a Gore-Tex sling in the treatment of stress urinary incontinence. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 1994;23:926-928.
Duckett JRA, Constantine G: Complications of silicone sling insertion for stress urinary incontinence. J Urol 2000;163:1835-1837.
Elser DM, London W, Fantl JA, et al: A comparison of urethral profilometry using microtip and fiberoptic catheters. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 1999;10:371:4.
English SF, Amundsen CL, McGuire EJ: Bladder neck competency at rest in women with incontinence. J Urol 1999;161:578-580.
Errando C, Batista JE, Arano P: Polytetrafluoroethylene sling for failure in female stress incontinence surgery. World J Urol 1996;14(Suppl 1): 48-50.
Faerber GJ: Endoscopic injection therapy in elderly women with type I stress urinary incontinence. J Urol 1996;155:512-514.
Faerber GJ: Urethral diverticulectomy and pubovaginal sling for simultaneous treatment of urethral diverticulum and intrinsic sphincter deficiency. Tech Urol 1998;4:192-197.
Faerber GJ, Vashi AR: Variations in Valsalva leak point pressure with increasing vesical volume. J Urol 1998;159:1909-1911.
Fedorkow DM, Sand PK, Retzky SS, Johnson DC: The cotton swab test: Receiver-operating characteristic curves. J Reprod Med 1995; 40:42-46.
Fischer-Rasmussen W: Bladder neck transvaginal needle suspension for stress urinary incontinence: Practicable methods but not optimal results. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1998;168:38-43.
Fitzgerald MP, Gitelis S, Brubaker L: Pubic osteomyelitis and granuloma after bone anchor placement. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 1999a;10:346-348.
Fitzgerald MP, Mollenhauer J, Brubaker L: Failure of allograft suburethral slings. BJU Int 1999b;84:785-788.
Flood HD, Malhotra SJ, O'Connell HE, et al: Long-term results and complications using augmentation cystoplasty in reconstructive urology. Neurourol Urodyn 1995;14:297-309.
Fontaine E, Bendaya S, Desent JF, et al: Combined modified rectus fascia sling and augmentation ileocystoplasty for neurogenic incontinence in women. J Urol 1997;157:109-112.

Foote JE, Bent A, Siegel S, et al: Contigen implant in the treatment of types I and II stress urinary incontinence. (Abstract.) J Urol 2000; 163(Suppl):75.
Frangenheim P: Zur operativen behandlung der Inkontunenz der mannlichen Harnrohe. U Deutsche Gesell Chir, 43rd Congress 1914;149: 138-156.
Gardy M, Kozminski M, DeLancey J, et al: Stress incontinence and cystoceles. J Urol 1991;145:1211-1213.
Ghoneim GA, Walters F, Lewis V: The value of the vaginal patch test in large cystoceles. J Urol 1994;152:931-943.
Goehll R. Zur operativen Beseitgung der angeborenen Incontinentia Vesicae. Dtschr Gynakol Urol 1910;2:187-191.
Gosalbez R, Castellan M: Defining the role of the bladder neck sling in the surgical treatment of urinary incontinence in children with neurogenic incontinence. World J Urol 1998a;16:285-291.
Gosalbez R Jr, Castellan YN: Urinary incontinence in myelodysplastic children: What is the role of the bladder neck sling? Arch Esp Urol 1998b;51:595-603.
Govier FE, Gibbons RP, Correa RJ, et al: Pubovaginal slings using fascia lata for the treatment of intrinsic sphincter deficiency. J Urol 1997;157:117-121.
Green TH: Development of a plan for the diagnosis and treatment of stress incontinence. Am J Obstet Gynecol 1962;83:632-638.
Green TH: The problem of urinary stress incontinence in the female. Obstet Gynecol Surv 1968;23:603-608.
Griffiths D: Clinical aspects of detrusor instability and the value of urodynamics: A review of the evidence. Eur Urol 1998:34(Suppl 1): 13-15.
Guner H, Yildiz A, Erdem A, et al: Surgical treatment of urinary stress incontinence by a suburethral sling procedure using a Mersilene mesh graft. Gynecol Obstet Invest 1994;37:52-55.
Haab F, Dmochowski R, Zimmern P, Leach GE: The variability of the leakage pressure threshold due to exertion: "the Valsalva leak point pressure" as a function of the filling volume in the bladder. Prog Urol 1997a:7:422-425.
Haab F, Trockman BA, Zimmern PE, Leach GE: Results of pubovaginal sling for the treatment of intrinsic sphincteric deficiency determined by questionnaire analysis. J Urol 1997b;158:1738-1741.
Haab F, Zimmern PE, Leach GE: Female stress urinary incontinence due to intrinsic sphincteric deficiency: Recognition and management. J Urol 1996; 156:3-17.
Handa VL, Jensen JK, Germain MM, Ostergard DR: Banked human fascia lata for the suburethral sling procedure: A preliminary report. Obstet Gynecol 1996;88: 1045.
Harris RL, Yancey CA, Wiser WL, et al: Comparison of anterior colporrhaphy and retropubic urethropexy for patients with genuine stress urinary incontinence. Am J Obstet Gynecol 1995;173:1671-1674.
Hassouna ME, Ghoneim GM: Long-term outcome and quality of life after modified pubovaginal sling for intrinsic sphincter deficiency. Urology 1999;53:287-291.
Heitz M, Olianas R, Schreiter F: Therapy of female urinary incontinence with the AMS 800 artificial sphincter: Indications, outcome, complications and risk factors. Urologe [A] 1997;36:426-431.
Herschorn S, Steele DJ, Radomski SB: Follow-up of intraurethral collagen for female stress urinary incontinence. J Urol 1996;156:1305-1309.
Herzog AR, Fultz N, Brock BM, Diokno A: Urinary incontinence and psychological distress among older adults. Psychol Aging 1988;3: 115-119.
Hilton P, Stanton SL: Urethral pressure measurements by neurotransducer: The results in symptom free women and in those with genuine stress incontinence. Br J Obstet Gynaecol 1983a;90:919-933.
Hilton P, Stanton SL: A clinical and urodynamic assessment of Burch colposuspension for genuine stress incontinence. Br J Obstet Gynaecol 1983b;90:934-939.
Hodgkinson CP: Stress urinary incontinence. Surg Gynecol Obstet 1965;120:595-60.
Hodgkinson CP: Recurrent stress incontinence. In Slate WB (ed): Disorders of the Female Urethra and Urinary Incontinence. Baltimore. Williams & Wilkins. 1982, pp 213-224.
Hom D, Desautel MG, Lumerman JH, et al: Pubovaginal sling using polypropylene mesh and Vesica bone anchors. Urology 1998;51:708-713.
Horbach NS, Blanco JS, Ostergad DR: A suburethral sling procedure with PTFE for the treatment of genuine stress incontinence in patients with low urethral closure pressure. Obstet Gynecol 1988;71:648-652.
Iosif CS: Sling operation for urinary incontinence. Acta Obstet Gynecol Scand 1985;64:187-190.
Jeffcoat TNA. Roberts H: Observations on stress incontinence of urine. Am J Obstet Gynecol 1952;64:721-738.
Jonger VH, Brouwer WK: Comparison of the modified Pereyra procedure using permanent suture material in Burch urethropexy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999;84:7-11.
Kadar N, Nelson JH Jr: Sling operation for total incontinence following radical vulvectomy. Obstet Gynecol 1984;64(Suppl 3):85S-87S.
Kakizaka H, Shibatu T, Shinno Y, et al: Fascial sling for the management of urinary incontinence due to sphincter incompetence. J Urol 1995;153:644-647.
Kammerer-Doak DN, Dorin MH, Rogers RG, Cousin M: A randomized trial of Burch retropubic urethropexy and anterior colporrhaphy for stress urinary incontinence. Obstet Gynecol 1999;93:75-78.
Kaplan SA, Santarosa RP, Te AE: Comparison of fascial and vaginal wall slings in the management of intrinsic sphincter deficiency. Urology 1996;47:885-889.
Karram MM, Bhatia NN: Patch procedure: Modified transvaginal fascia lata sling for recurrent or severe stress urinary incontinence. Obstet Gynecol 1990;75:461-463.
Kayigil O, Iftekhar Ahmed S, Metin A: The coexistence of intrinsic sphincter deficiency with type II stress incontinence. J Urol 1999;162: 1365-1366.
Kelly HA: incontinence of urine in women. Urol Cutan Rev 1913;17: 291-287.
Kersey J: The gauze hammock sling operation in the treatment of stress incontinence. Br J Obstet Gynecol 1983;90:945-949.
Khullar V, Cardozo L: The urethra (UPP, MUPP, instability, LPP). Eur Urol 1998;34(Suppl 1):20-22.
Kirschner-Hermanns R, Scherr PA, Branch LG, et al: Accuracy of survey questions for geriatric urinary incontinence. J Urol 1998;159: 1903-1908.
Klutke JJ, Carlin BI, Klutke CG: The tension-free vaginal tape procedure: Correction of stress incontinence with minimal alteration in proximal urethral mobility. Urology 2000;55:512-514.
Kobashi KC, Dmochowski R, Mee SL, et al: Erosion of woven polyester pubovaginal sling. J Urol 1999;162:2070-2072.
Kolligian ME, Palmer LS, Cheng EY, et al: Myofascial wrap to treat intractable urinary incontinence in children. Urology 1998;52:1122-1127.
Kondo A, Kato K, Gotoh M, et al: Quantifying thread tension is of clinical use in Stamey bladder neck suspension: Analysis of clinical parameters. J Urol 1989;141:38-42.
Kondo A, Kato K, Gotoh M, et al: The Stamey and Gittes procedures: Long-term follow-up in relation to incontinence type and patient age. J Urol 1998;160:756-758.
Koonings P, Bergman A, Ballard C: Combined detrusor instability and stress incontinence. Where is the primary pathology? Gynecol Obstet Invest 1988;26:250-256.
Korda A, Peat B, Hunter P: Experience with Silastic slings for female urinary incontinence. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1989;29:150-154.
Kreder KJ, Austin JC: Treatment of stress urinary incontinence in women with urethral hypermobility and intrinsic sphincter deficiency. J Urol 1996;156:1995-1998.
Labasky RF, Soper T: Reduction of patient morbidity and cost using frayed cadaveric fascia lata for the pubovaginal sling. (Abstract.) J Urol 1997;157:459.
Langer R, Ron El R, Newman M, et al: Detrusor instability following colposuspension for stress incontinence. Br J Obstet Gynaecol 1988; 95:607-610.
Leibovich BC, Barrett DM: Use of the artificial urinary sphincter in men and women. World J Urol 1997;15:316-319.
Leng WW, Blalock HJ, Fredriksson WH, et al: Enterocystoplasty or detrusor myectomy? Comparison of indications and outcomes for bladder augmentation. J Urol 1999;161:758-763.
Leng WW, McGuire EJ: Management of female urethral diverticula: A new classification. J Urol 1998;160:1297-1300.
Leng WW, McGuire EJ: Reconstructive surgery for urinary incontinence. Urol Clin North Am 1999;26:61-80.
Levin S, Bennet AE, Levin D, et al: Minimally invasive surgical treatment of female stress incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 1998;9:405-408.
Litwiller SE, Nelson RS, Fone PD, et al: Vaginal wall sling: Long-term outcome analysis of factors contributing to patient satisfaction and surgical success. J Urol 1997;157:1279-1282.

Lobel RW, Sand PK: Long-term results of vaginal wall suburethral sling. (Abstract.) J Urol 1997;157(Suppl):459.
Lose G: Urethral pressure measurement. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1997;166:39-42.
Madjar S, Beyar M, Nativ O: Pubic bone anchoring in the treatment of women with stress urinary incontinence: New applications to an old concept. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 1998;9:416-418.
Maher CF, Dwyer PL, et al: Colposuspension or sling for low urethral pressure stress incontinence? Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 1999;10:384-389.
Mason RC, Roach M: Modified pubovaginal sling for treament of intrinsic sphincteric deficiency. J Urol 1996;156:1991-1994.
Masson DB, Govier FE: Modified Pereyra bladder neck suspension in patients with intrinsic sphincter deficiency and bladder neck hypermobility: Patient satisfaction with a mean follow-up of 4 years. Urology 2000;55:217-221.
Matkov TC, Hejna MJ, Coogan CL: Osteomyelitis as a complication of Vesica percutaneous bladder neck suspension. J Urol 1998;160:1427.
McGrother C, Resnick M, Yalla SV, et al: Epidemiology and etiology of incontinence in the elderly. World J Urol 1998;16(Suppl):3-9.
McGuire EJ: Neurovesical dysfunction after abdominoperineal resection. Surg Clin North Am 1980;60:1207-1213.
McGuire EJ: Bladder instability and stress incontinence. Neurourol Urodyn 1988a;7:563-567.
McGuire EJ: Myelodysplasia. Semin Neurol 1988b;8:145-149.
McGuire EJ: Idiopathic detrusor instability. In Kursh E, McGuire EJ (eds): Female Urology. Philadelphia, JB Lippincott, 1994, pp 95-101.
McGuire EJ, Appell RA: Transurethral collagen injection for urinary incontinence. Urology 1994;43:413-415.
McGuire EJ, Bennett CJ, Konnak JA, et al: Experience with pubovaginal slings for urinary incontinence at the University of Michigan. J Urol 1987;138:525-526.
McGuire EJ, Bloom DA, Ritchey ML: Stress leak point pressure: A diagnostic tool for incontinent children. J Urol 1993a;150:700-702.
McGuire EJ, Cespedes RD, Cross CA, O'Connell HE: Videourodynamic studies. Urol Clin North Am 1996a;23:309-321.
McGuire EJ, Cespedes RD, O'Connell HE: Leak-point pressures. Urol Clin North Am 1996b;23:253-262.
McGuire EJ, Fitzpatrick CC, Wan J, et al: Clinical assessment of urethral sphincter function. J Urol 1993b;150:1452-1464.
McGuire EJ, Gardy M, Elkins T, DeLancey JOL: Treatment of incontinence with pelvic prolapse. Urol Clin North Am 1991;18:349-353.
McGuire EJ, Gormly EA: Clinical assessment of urethral sphincter and conduit function by measurement of the abdominal and detrusor pressure required to induce leakage. In Raz S (ed): Female Urology, Philadelphia, WB Saunders, 1994, pp 345-350.
McGuire EJ, Lytton B: Pubovaginal sling procedure for stress incontinence. J Urol 1978;119:82-84.
McGuire EJ, Lytton B, Pepe V, Kohorn EI: Stress urinary incontinence. Obstet Gynecol 1976;47:255-260.
McGuire EJ, O'Connell HE: Surgical treatment of intrinsic sphincter deficiency: Slings. Urol Clin North Am 1995;23:297-309.
McGuire EJ, Savastano JA: Stress incontinence and detrusor instability. Neurourol Urodyn 1985;4:313-316.
Melnick I, Lee RE: Delayed transection of urethra by Mersilene tape. Urology 1976;8:580-581.
Millin T, Read CD: Stress incontinence of urine in the female. Postgrad Med 1948:24:3-13.
Moir JC: The gauze-hammock operation. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1968:75:1.
Morgan JE: A sling operation using Marlex polypropylene mesh for treatment of recurrent stress incontinence. Am J Obstet Gynecol 1970;106:369-377.
Morgan JE, Farrow GA, Stewart FE: The Marlex sling operation for the treatment of recurrent stress urinary incontinence: A 16-year review. Am J Obstet Gynecol 1985;151:224-226.
Morgan JE, Heritz DM, Stewart FE, et al: The polypropylene pubovaginal sling for the treatment of recurrent stress urinary incontinence. J Urol 1995;154:1013-1014.
Morgan TO Jr, Westney OL, McGuire EJ: Pubovaginal sling: 4-year outcome analysis and quality of life assessment. J Urol 2000;163: 1845-1848.
Mundy AR: The anatomical explanation for bladder dysfunction rectal and uterine surgery. Br J Urol 1982;54:501-503.
Mutlu N, Kazadu M, Culha M, et al: Bladder neck culposuspension: Comparison of early and late results. Melenia Medica Polona 1977; 29:8-10.
Nguyen A, Mahoney S, Minor L, Ghoniem G: A simple method of adjusting sling tension. J Urol 1999;162:1674-1676.
Nichols DH: The Mersilene mesh gauze hammock for severe urinary stress incontinence. Obstet Gynecol 1973;41:88-93.
Nilsson CG: The tension-free vaginal tape procedure (TVT) for treatment of female urinary incontinence. Acta Obstet Gynecol Scand 1998;77(Suppl 168):34-37.
Nitti VW, Bregg KT, Sussman EM, Raz S: The Raz bladder neck suspension in patients 65 years old and older. J Urol 1993;149:802-807.
Nitti VW, Coombs AJ: Correlation of Valsalva leak point pressure with subjective degree of incontinence in women. J Urol 1996;155:281-285.
O'Connell HE, McGuire EJ: Evaluation of female urinary incontinence. Medscape Womens Health 1996;1:3.
O'Donnell PD, Beck C: Incontinence volume patterns in elderly inpatient men. Urology 1991;38:128-131.
Olsson I, Kroon UB: A three-year postoperative evaluation of tension-free vaginal tape. Gynecol Obstet Invest 1999;48:267-269.
Parker RT, Addison WA, Wilson CJ: Fascia lata urethrovesical suspension for recurrent urinary incontinence. Am J Obstet Gynecol 1979; 135:843-852.
Parulkar RG, Barrett DM: Application of the AS 800 artificial sphincter for intractable urinary incontinence in females. Surg Gynecol Obstet 1990;171:131-138.
Peattie AB, Stanton SL: The Stamey operation for correction of genuine stress incontinence in the elderly woman. Br J Obstet Gynecol 1989;96:983-986.
Peeker R, Damber JE, Hjallnas K, et al: The urologic fate of young adults with meningomyelocele: A three-decade follow-up study. Eur Urol 1997;32:213-217.
Pohl JE: Abdominovaginal fistula complication needle urethropexy. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 1977;8:161-163.
Porru D, Usai E: Standard and extramural ambulatory urodynamic investigation for the diagnosis of detrusor instability-correlated incontinence and micturition disorders. Neurourol Urodyn 1994;13:237-242.
Raz S, Siegel AL, Short JL, Snyder JA: Vaginal wall sling. J Urol 1989; 141:43-46.
Raz S, Stothers L, Young GPH, et al: Vaginal wall sling for anatomic incontinence and intrinsic sphincter dysfunction: Efficacy and outcome analysis. J Urol 1996;156:166-170.
Raz S, Sussman EM, Erickson DB, et al: The Raz bladder neck suspension: Results in 206 patients. J Urol 1992;148:845-850.
Richard F, LeFort JM, Bitker MO, et al: Female incontinence with primary sphincter deficiency: Results of artificial urinary sphincter (AMS 800) with long-term follow-up. J Urol 1996;155(Suppl):703A.
Richardson DA, Bent AE, Ostergard DR: The effect of uterovaginal prolapse on urethral pressure dynamics. Am J Obstet Gynecol 1983; 146:901.
Richardson TD, Kennelly MJ, Faerber GJ: Endoscopic injection of glutaraldehyde cross-linked collagen for the treatment of intrinsic sphincter deficiency in women. Urology 1995;46:378-381.
Ridley JH: Appraisal of the Goebell-Frangenheim-Stoekel sling procedure. Am J Obstet Gynecol 1966;95:714-721.
Robertson JR: Urethroscopy–the neglected gynecologic procedure. Clin Obstet Gynecol 1976;19:325-331.
Rovner ES, Ginsberg DA, Raz S: A method for intraoperative adjustment of sling tension: Prevention of outlet obstruction during vaginal wall sling. Urology 1997;50:273-276.
Ruiz H, Amundsen C, Webster G: Cadaveric fascia slings. Atlas Urol Clin North Am 2000;8:41-50.
Sand PK, Bowen LW, Panganiban R, et al: The low-pressure urethra as a factor in failed retropubic urethropexy. Obstet Gynecol 1987;85: 399-402.
Sand PK, Winkler H, Blackhurst DW, Culligan PJ: A prospective randomized study comparing modified Burch retropubic urethropexy and suburethral sling for treatment of genuine stress incontinence with low-pressure urethra. Am J Obstet Gynecol 2000;182:30-34.
Sandvik H, Hunskaar S, Vanvik A, Bratt H: Diagnostic classification of female incontinence: An epidemiologic study corrected for validity. J Clin Epidemiol 1995;48:339-346.
Schaeffer AJ, Clemens JQ, Ferrari M, et al: The male bulbourethral sling procedure for post-radical prostatectomy incontinence. J Urol 1998;159:1510-1515.

Schultheiss D, Hofner K, Oelke M, et al: Does bone anchor fixation improve the outcome of percutaneous bladder neck suspension in female stress urinary incontinence? Br J Urol 1998a;82:192-195.
Schultheiss D, Hofner K, Oelke M, et al: Percutaneous bladder neck suspension with osseous fixation: Surgical technique and initial results in 26 patients. Urologe-Ausgabe A 1998b;37:417-420.
Sexton DJ, Heskestad L, Lambeth WR, et al: Postoperative pubic osteomyelitis misdiagnosed as osteitis pubis: Report of four cases and review. Clin Infect Dis 1993;17:695-700.
Shull BL, Halaska M, Hurt G, et al: Physical examination. In Abrams P, Khoury S, Aras A (eds): Incontinence. Plymouth, United Kingdom, Health Publication, 1999, pp 335-349.
Siltberg H, Larsson G, Victor A: Reproducibility of a new method to determine cough-induced leak point pressure in women with stress urinary incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 1996; 7:13-19.
Siltberg H, Larsson G, Victor A: Cough-induced leak-point pressure–a valid measure for assessing treatment in women with stress incontinence. Acta Obstet Gynecol Scand 1998;77:1000-1007.
Sirls LT, Keoleian CM, Korman HJ, Kirkemo AK: The effect of study methodology on reported success rates of the modified Pereyra bladder neck suspension. J Urol 1995;154:1732-1735.
Stanton SL: Female stress incontinence: Treatment options and indications. Urologe Ausgabe 1991;30:239-243.
Stanton SL, Brindley GS, Holmes GS: Silastic sling for urethral sphincter incompetence in women. Br J Obstet Gynecol 1985;92:747-750.
Staskin DR, Choe JM, Breslin DS: The Gore-Tex sling procedure for female sphincteric incontinence. World J Urol 1997;15:295-299.
Steel SA, Cox C, Stanton SL: Long-term follow-up of detrusor instability following the colposuspension operation. Br J Urol 1986;58:138-142.
Steele AC, Kohli N, Karram MM: Periurethral collagen injection for stress incontinence with and without urethral hypermobility. Obstet Gynecol 2000,95:327-331.
Stoekel EP: Treatment of incontinence of urine in traumatic injuries of the sphincter muscle. Zentralbl Gynakol 1921;45:17-19.
Stothers L: Anterior vaginal wall sling. In Graham SD Jr (ed): Glenn's Urologic Surgery, 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, pp 329-335.
Stothers L, Goldenberg SL, Leone EF: Complications of periurethral collagen injection for stress urinary incontinence. J Urol 1998;159: 806-807.
Studdiford WE: Modified use of rectus fascia strips. Am J Obstet Gynecol 1944;47:464-770.
Su TH, Huang JP, Wang YL, et al: Is modified in situ anterior vaginal wall sling operation the treatment of choice for recurrent genuine stress incontinence? J Urol 1999;162:2073-2077.
Sultana CJ: Urethral closure pressure and leak-point pressure in incontinent women. Obstet Gynecol 1995;86:839-842.
Summitt RL Jr, Bent AE, Ostergard DR, Harris TA: Stress incontinence and low urethral closure pressure: Correlation of preoperative urethral hypermobility with successful suburethral sling procedures. J Reprod Med 1990;35:877-880.
Swami S, Batista JE, Abrams P: Collagen for female genuine stress incontinence after a minimum 2-year follow-up. Br J Urol 1997;80: 757-761.
Swierzewski SJ III, McGuire EJ: Pubovaginal sling for treatment of female stress urinary incontinence complicated by urethral diverticulum. J Urol 1993;149:1012-1014.
Swift SE, Ostergard DR: A comparison of stress leak-point pressure and maximal urethral closure pressure in patients with genuine stress incontinence. Obstet Gynecol 1995a;85:704-708.
Swift SE, Ostergud DR: Evaluation of current urodynamic testing methods in the diagnosis of genuine stress incontinence. Obstet Gynecol 1995b;86:85-91.
Swih SE, Rust PF, et al: Intrasubject variability of the pressure-transmission ratio in patients with genuine stress incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 1996;7:312-316.
Tamussino KF, Zivkovic F, Pieber D, et al: Five-year results after antiincontinence operations. Am J Obstet Gynecol 1999;181:1347-1352.
Theodorau F, Floratos D, Katsifotis CH, Montzouris G: Transvaginal incisionless bladder neck suspension: A simplified technique for female genuine stress incontinence. Int Urol Nephrol 1998;30:273-278.
Trockman BA, Leach GE: Needle suspension procedures: Past, present, and future. J Endourol 1996;10:217-220.
Trockman BA, Leach GE, Hamilton J, et al: Modified Pereyra bladder neck suspension: 10-year mean follow-up using outcomes analysis in 125 patients. J Urol 1995;154:1841-1847.
Ulmsten U, Falconer C, Johnson P, et al: A multicenter study of tension-free vaginal tape (TVT) for surgical treatment of stress urinary incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 1998;9:210-213.
Ulmsten U, Henriksson L, Johnson P, Varhos G: An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 1996;7:81-85.
Ulmsten U, Johnson P, Rezapour M: A three-year follow up of tension-free vaginal tape for surgical treatment of female stress urinary incontinence. Br J Obstet Gynecol 1999;106:345-350.
Ulmsten U, Petros P: Intravaginal slingplasty (IVS): An ambulatory surgical procedure for treatment of female urinary incontinence. Scand J Urol Nephrol 1995;29:75-82.
Waiker RD III, Flack CE, Hawkins-Lee B, et al: Rectus fascial wrap: Early results of a modification of the rectus fascial sling. J Urol 1995; 154:771-774.
Wall LL, Copas P, Galloway NTM: Use of a pedicled rectus abdominis muscle flap sling in the treatment of complicated stress urinary incontinence. Am J Obstet Gynecol 1996;175:1460-1464.
Wan J, McGuire EJ, Bloom DA, Ritchey ML: Stress leak point pressure: A diagnostic tool for incontinent children. J Urol 1993;150:700-702.
Wang AC, Lo TS: Tension-free vaginal tape: A minimally invasive solution to stress urinuy incontinence in women. J Reprod Med 1998; 43:429-434.
Webster GD, Perez LM, Khoury JM, Timmons SL: Management of type III stress urinuy incontinence using artificial urinary sphincter. Urology 1992;39:499-503.
Weinberger MW, Ostergard DR: Long-term clinical and urodynamic evaluation of the polytetrafluoroethylene suburethral sling for treatment of genuine stress incontinence. Obstet Gynecol 1995;86:92-96.
Weinberger MW, Ostergard DR: Postoperative catheterization, urinary retention, and permanent voiding dysfunction after polytetrafluoroethylene suburethral sling placement. Obstet Gynecol 1996;87:50-54.
Westney OL, McGuire EJ: Pubovaginal slings. In Hurt WG (ed): Urogynecologic Surgery. Philadelphia, JB Lippincott, 2000.
Wheeler JS Jr: Osteomyelitis of the pubis: Complication of a Stamey urethropexy. J Urol 1994,151:1638-1640.
Williams TJ, TeLinde RW: The sling operation for urinuy incontinence using Mersilene ribbon. Obstet Gynecol 1962;19:241.
Wolters M, Methfessel HD: Computer assisted analysis of urethral pressure profiles in women. Zentralbl Gynakol 1996;118:462-467.
Woodside JR, McGuire EJ: Urethral hypotonicity after suprasacral spinal cord injury. J Urol 1979;121:783-785.
Wright EJ, Iselin CE, Lesley LK, Webster GD: Pubovaginal sling using cadaveric allograft fascia for the treatment of intrinsic sphincter deficiency. J Urol 1998;160:759-762.
Yamada T, Arai G, Masuda H, et al: The correction of type II stress urinary incontinence with a polytetrafluoroethylene patch sling: 5-year follow-up. J Urol 1998;160:746-749.
Yamada T, Kura N, Kawakami S, et al: Suburethral sling procedure for urinary stress incontinence: With special reference to determination of tension of suspension from posturethrovesical angle measured by ultrasonography. Jpn J Urol 1990;81:1351-1356.
Young SB, Rosenblatt PL, Pingeton DM, et al: The Mersilene mesh suburethral sling: A clinical and urodynamic evaluation. Am J Obstet Gynecol 1995;173:1719-1726.
Zaragoza MR: Expanded indications for the pubovaginal sling: Treatment of type 2 or 3 stress incontinence. J Urol 1996;156:1620-1622.
Zinner NR: Clinical aspects of detrusor instability and the value of urodynamics. Eur Urol 1998;34:16-19.
Zoedler D: Reconstruktion Swerfahren der Proximaten Harnrohe. Z Urol 1968;61:19-22.

33
TRATAMIENTO CON INYECCIONES PARA LA INCONTINENCIA URINARIA

Rodney A. Appell

Selección de pacientes

Materiales inyectables
Cronología histórica
Politetrafluoroetileno
Glutaraldehído unido a colágeno bovino (GAX-Colágeno)
Durasphere®
Inyectables autólogos
Polímeros de silicona

Técnicas para la inyección
En hombres
En mujeres
En niños

Cuidados posoperatorios

Eficacia y resultados comparativos
Hombres después de una resección prostática
Hombres después de una prostatectomía radical
Mujeres
Niños

Complicaciones

Seguridad

Futuro de los agentes inyectables en la incontinencia de orina de esfuerzo

Los procedimientos quirúrgicos diseñados para resolver la incontinencia de orina de esfuerzo (IOE) crearon la preocupación de que un aumento de la resistencia uretral ante la presión abdominal (Pabd) podría generar un incremento paralelo de la presión del detrusor (Pdet), con efectos indeseables sobre la distensibilidad vesical, que conducirían a una lesión del tracto superior. **No es deseable aumentar la resistencia a la Pdet solo para evitar la IOE producida por incrementos de la Pabd. Los materiales inyectables** se pueden emplear con éxito en los pacientes porque **mejoran** en forma notable **la capacidad de la uretra para resistir los aumentos de la Pabd** sin cambiar la presión de la micción o la Pdet en el momento de la pérdida. **El objetivo de los materiales inyectables es restaurar la coaptación mucosa y contribuir con un "efecto de sello" con el mecanismo de continencia.**

Sobre la base de este concepto el autor consideró que era necesario un cambio en el título de este capítulo, que era "Terapia inyectable periuretral", para evitar un concepto erróneo con respecto a dónde se pretendían inyectar los agentes formadores de volumen, porque **la mayor parte de ellos en realidad se inyecta en el músculo liso uretral a la altura de la desembocadura de la uretra**. Esto significa que los términos como "periuretral" o "submucosa" pueden confundir al lector. Por lo tanto, la **inyección es intrauretral**. Las técnicas descritas aquí para introducir la aguja dentro del músculo pueden comenzar fuera de la uretra (abordaje periuretral) o ser transuretrales a través de un cistoscopio, procedimiento durante el que se coloca la aguja en la submucosa hasta la desembocadura de la vejiga y se mueve dentro del músculo uretral.

SELECCIÓN DE PACIENTES

Los productos inyectables no son una panacea para todos los tipos de incontinencia. Se determinaron criterios estrictos para considerarlos modalidades terapéuticas y se considera que son más adecuados para pacientes con IOE secundaria a una deficiencia intrínseca del esfínter (DIE), con función normal del músculo detrusor.

La actividad que desencadena la pérdida de orina es importante. Aunque los productos inyectables son útiles en pacientes con IOE, **los pacientes que pierden orina en decúbito dorsal, tienen pérdidas en la cama o presentan también sensación de urgencia urinaria no tienen una IOE genuina y se debe investigar la existencia de DIE**. Se realizan estudios urodinámicos para evaluar las

causas posibles de incontinencia y examinar la función de la uretra, que se determina con facilidad si se mide **la presión del punto de pérdida abdominal (PPPA), o sea, la Pabd necesaria para conducir la orina a través del mecanismo de continencia**. Ésta corresponde a la presión de apertura uretral. Antes se creía que solo una PPPA baja (< 65 cm H_2O) que desencadenaba la pérdida de orina implicaba DIE. La PPPA parece relacionarse con el grado o la severidad de la incontinencia informada por el paciente, y es menos variable y más fácil de determinar que la perfilometría de presiones uretrales. En el clásico paciente con DIE, **el estudio videourodinámico revela un tracto de salida vesical abierto durante el reposo en ausencia de una contracción del detrusor**. Sin embargo, todos los pacientes con IOE tienen cierto grado de DIE, ya sea que se asocie con hipermovilidad o no (Appell, 1998). ***El paciente ideal para el uso de productos inyectables es*** **el que tiene una función uretral deficiente (DIE), capacidad y distensibilidad vesicales normales y un buen soporte anatómico.** Las contraindicaciones de los productos inyectables son infección urinaria activa, hiperactividad del detrusor no tratada e hipersensibilidad conocida a los agentes inyectables propuestos.

Hombres adultos. Una pérdida demostrable con la tos, los esfuerzos o el ejercicio es suficiente para determinar que hay IOE y, en forma más específica, DIE en hombres. Se realiza un estudio urodinámico para descartar causas de incontinencia asociadas con el detrusor. Se debe reconocer y clasificar la contractura del cuello de la vejiga antes de iniciar el tratamiento inyectable, y la radioterapia previa puede limitar la capacidad de generar volumen sin romper el urotelio, lo que disminuye la posibilidad de coaptar las paredes de la uretra. **Para que sean efectivos, los materiales inyectables se deben colocar en la uretra por encima del esfínter externo.** También es crítica la profundidad de la inyección porque el material inyectable debe deformar la mucosa uretral de modo que cierre la luz de la uretra.

Mujeres adultas. Los productos inyectables son más apropiados para pacientes con DIE pura. En consecuencia, es indispensable el examen físico para determinar si hay prolapso e hipermovilidad uretral asociados. Un examen pelviano que no muestra movilidad uretral con los esfuerzos o la tos, junto con una "prueba del esfuerzo" positiva, en la que se observa pérdida cuando la paciente efectúa un esfuerzo en posición de pie con 200 mL en la vejiga, constituyen una evidencia presuntiva de DIE. **La prueba del hisopo de algodón** es útil, siendo un **ángulo de más de 30° significativo de hipermovilidad uretral** (Chrystle y col., 1971; Appell y Ostergard, 1992). En radiología la presencia de un cuello vesical y una uretra proximal abiertos con la vejiga en reposo, en ausencia de contracciones del detrusor durante la fase de llenado, implican DIE. La investigación urodinámica se efectúa para descartar causas posibles de incontinencia asociadas con el detrusor, así como para obtener PPPA. Esta medición de la presión abdominal, necesaria para inducir la pérdida, es un paso confirmador. Aunque **las pacientes con IOE e hipermovilidad combinadas** se pueden tratar con productos inyectables, es **más útil** emplear opciones quirúrgicas alternativas, como **el esfínter urinario artificial o un procedimiento de cabestrillo**.

Pacientes pediátricos masculinos y femeninos. En estos pacientes, aunque la etiología de la DIE puede ser diferente (p. ej., mielodisplasia en lugar de posquirúrgica), los criterios de capacidad vesical adecuada, ausencia de disfunción del detrusor y anomalías anatómicas (hipermovilidad) en presencia de DIE de nuevo indican los mejores candidatos.

MATERIALES INYECTABLES

Cronología histórica

La técnica de inyección de material por vía intrauretral para incrementar la resistencia al flujo de salida en pacientes con incontinencia de orina no es nueva. El primer informe (Murless, 1938) incluía 20 pacientes y describía la inyección de una solución esclerosante (morruato de sodio o aceite de hígado de bacalao) en la pared vaginal anterior. Se desarrollaba una respuesta inflamatoria con la cicatrización por segunda y ésta comprimía la uretra incompetente. Se informó la curación o la mejoría en 17 pacientes; no obstante, las complicaciones fueron infarto pulmonar y paro cardiorrespiratorio. Quackels (1955) comunicó dos pacientes tratados con éxito con la inyección de parafina por vía periuretral sin complicaciones. Sachse (1963) trató 31 pacientes con otro agente esclerosante, el dondren, y comunicó que 12 de los 24 hombres con incontinencia posprostatectomía y 4 de las 7 mujeres se curaron. No obstante, otra vez la embolia pulmonar fue la complicación principal.

Politetrafluoroetileno

El primer informe sobre el uso de pasta de politetrafluoroetileno (PTFE) en una base de glicerol (Polytef®, Urethrin®), realizado por Berg (1973), describía tres mujeres con DIE inducida por cirugía, que experimentaron la resolución de los síntomas, aunque las dos terceras partes requirieron una repetición de la inyección. La única complicación fue bacteriuria asintomática en una paciente. Politano y col., de la University of Miami, promovieron durante muchos años el uso de la inyección de PTFE para la incontinencia en los Estados Unidos (Politano y col., 1974; Kaufman y col., 1984; Lewis y col., 1984; Vorstman y col., 1985). Sin embargo, no se logró que este procedimiento se acepte en forma universal, a pesar de los informes de varios otros centros que demostraban su eficacia (Heer, 1977; Lampante y col., 1979; Lim y col., 1983; Schulman y col., 1983; Deane y col., 1985; Appell, 1990a). El **departamento de evaluación de tecnología de la American Medical Association** revisó estos y otros estudios en forma extensa para determinar la eficacia y la seguridad (Cole, 1993), **y llegó a la conclusión de que la inyección de PTFE es un tratamiento razonablemente efectivo para la incontinencia**, que es fácil de realizar desde el punto de vista técnico, pero, debido a la migración de las partículas

(Malizia y col., 1984) y a la formación de granulomas (Mittleman y Marraccini, 1983), **aún es dudosa la *seguridad* del producto.** A pesar de estos hallazgos no se recibieron informes sobre secuelas indeseables en seres humanos.

Asimismo, el PTFE obtuvo tantos informes sobre éxito de tal magnitud en tantos tipos distintos de problemas de incontinencia que muchos médicos lo trataron con incredulidad. La U.S. Food and Drug Administration (FDA) inició el monitoreo de una investigación sobre la eficacia y la seguridad de las inyecciones de PTFE para la incontinencia solo causada por DIE, y se espera que pueda aclarar muchas de las dudas con respecto a su eficacia y seguridad.

Glutaraldehído unido a colágeno bovino (GAX-colágeno)

El colágeno dérmico bovino se reconoció desde hace mucho como un **biomaterial biocompatible** para materiales de sutura reabsorbibles y agentes hemostáticos. **Su unión cruzada con glutaraldehído produce un** colágeno fibrilar **resistente a la digestión por parte de las colagenasas** y aumenta en grado significativo su persistencia al producir una estabilización que impide la sinéresis. Debido a esto, no es necesaria ni deseable la hipercorrección con implantes de GAX-colágeno, porque el volumen no sufre un encogimiento rápido después de la inyección debido a la formación de una estructura fibrosa compacta que incorpora en el tejido conectivo periférico del huésped, con producción y depósito adicional de colágeno nuevo del huésped dentro del implante (DeLustro y col., 1991). Este material **no causa granulomas** y no se observa migración de las partículas hacia sitios corporales distantes en la autopsia (DeLustro y col., 1991).

El GAX-colágeno es una suspensión de colágeno bovino al 35%, muy purificada, en un buffer fosfato que contiene por lo menos un 95% de colágeno tipo I y entre un 1 y un 5% de colágeno tipo III, preparado mediante hidrólisis selectiva de los segmentos no helicoidales aminoterminal y carboxiterminal (telopéptidos) de las moléculas de colágeno, para disminuir la antigenicidad (DeLustro y col., 1990) y aumentar la duración del implante dentro del cuerpo humano, al incrementar su resistencia a la colagenasa (McPherson y col., 1986).

El GAX-colágeno es biocompatible y biodegradable, y genera solo una reacción inflamatoria mínima sin desencadenar una reacción de cuerpo extraño (Canning y col., 1988). **El GAX-colágeno comienza a degradarse a las 12 semanas y se degrada por completo en 19 semanas**, aunque la transformación del material inyectado en tejido conectivo vivo (Remacle y Marbaix, 1988) explica su capacidad para mantener su eficacia en casi el 80% de los que logran la continencia (Appell, 1994a). A pesar de que la FDA aprobó el tratamiento de la DIE en hombres y mujeres a fines de 1993, el **GAX-colágeno** no puede desencadenar una reacción alérgica y, aunque es **más compatible que el PTFE en los sistemas biológicos**, es considerablemente más costoso y requiere más sesiones de tratamiento para lograr la continencia; por lo tanto, continúa la búsqueda de un mejor producto inyectable.

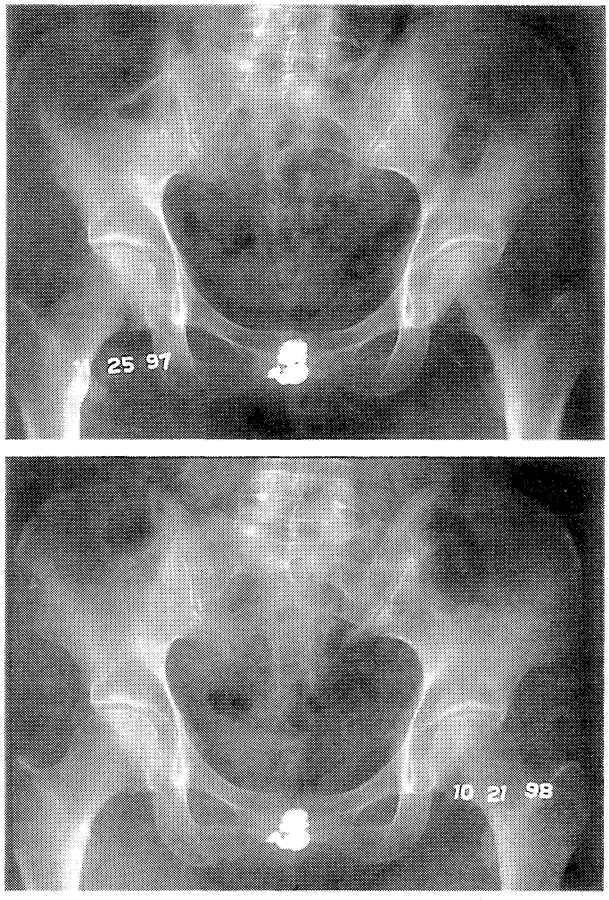


Fig. 33-1. Radiografías que revelan la preservación del material de Durasphere® inyectado con aspecto idéntico 1 (*superior*) y 2 (*inferior*) años después de la inyección.

Durasphere®

Este material, aprobado recientemente para su uso en los Estados Unidos (septiembre de 1999), consiste en perlas de circonio cubiertas con carbono pirrolítico no reabsorbible, que son mucho más grandes (212 a 500 µm) que los polímeros de PTFE o de silicona, y se transfieren a un gel de betaglucano al 2,8% con base acuosa. Las perlas se encapsulan dentro del tejido y retienen el volumen implantado durante por lo menos 2 años (fig. 33-1). Este uso de las perlas de carbono no requiere evaluación cutánea porque no hay antigenicidad asociada. Asimismo, debido al tamaño mayor de la partícula, no migran.

Inyectables autólogos

Las preocupaciones con respecto a los aspectos negativos del PTFE y el GAX-colágeno comentados antes condujeron a investigar el uso de materiales autólogos, como sangre y grasa. La **sangre autóloga** no parece duradera. En un estudio pequeño en 14 mujeres (Appell, 1994b) se emplearon 30 mL de sangre de una vena antecubital en una jeringa heparinizada. Luego de dos sesiones de tratamiento todas las pacientes lograban la conti-

nencia; no obstante, la duración fue solo de entre 10 y 17 días, por lo que se recomendó que, en los casos dudosos, la inyección de sangre autóloga, una técnica barata y que puede realizarse en el consultorio con la paciente bajo anestesia local, podía responder la pregunta de si valía la pena emplear otros productos inyectables más caros ya que requieren más tiempo para su implementación.

La **grasa autóloga** ofrece la ventaja de una disponibilidad rápida y biocompatibilidad, y se obtiene con facilidad por medio de liposucción. Informada por primera vez por González de Garibay y col. (1989) en 10 mujeres, en un reporte sobre seguimiento al año después de una sola inyección en 15 mujeres y 5 hombres se observaron "buenos" resultados en el 33% de las mujeres y en ninguno de los hombres luego de la prostatectomía (González de Garibay y col., 1991), una **eficacia que no es favorable con respecto a la del PTFE o el GAX-colágeno**. La razón de esto parece ser el destino definitivo de la grasa inyectada: solo una pequeña proporción permanece viable, porque nunca se logra la neovascularización adecuada en el centro del injerto como para mantener su viabilidad en el largo plazo. Algo de grasa se incorpora en el injerto, pero solo entre el 10 y el 20% sobrevive en forma global, con una pérdida del 60% solo 3 semanas después de la inyección (Bartynski y col., 1990) debido a la destrucción de la estructura normal de los adipocitos (Nguyen y col., 1990). Al mismo tiempo que se reabsorbe el material inyectado, se reemplaza por inflamación y fibrosis, con aparición de tejido conectivo que produce el efecto de volumen final (Santarosa y Blaivas, 1994). Por esto las ventajas potenciales de la grasa autóloga sobre otros productos inyectables deben ser concordados con sus dudosos resultados.

Polímeros de silicona

El **Macroplastique®** y el **Bioplastique®** son macropartículas de polidimetilsiloxano texturado (> 100 μm), suspendidas dentro de un hidrogel transportador bioexcretable de polivinilpirrolidona (povidona), en el que el contenido sólido es el 33% del volumen total.

Henly y col. (1995) compararon en perros las tendencias migratorias e histológicas de las macroesferas de silicona sólida con las de las partículas de silicona más pequeñas. En ellos las imágenes con radionúclidos revelaron que las partículas pequeñas se habían diseminado por todo el pulmón, el riñón, el cerebro y los ganglios linfáticos a los 4 meses de la inyección, mientras que solo se produjo un episodio de migración de partículas grandes al pulmón sin inflamación asociada. Es probable que la inquietud acerca de la migración de las partículas y la publicidad adversa de los implantes de gel de siliconas limiten el uso de este material en los Estados Unidos.

TÉCNICAS PARA LA INYECCIÓN

Las técnicas empleadas para inyectar los diversos materiales no son difíciles, incluso aunque la sustancia requiera cierto instrumental especial, como en el caso de la liposucción antes de la inyección de la grasa autóloga (Ganabathi y Leach, 1994) o de los inyectores por presión especiales para el material más viscoso, como el PTFE o los polímeros de silicona. No obstante, es esencial efectuar una colocación precisa del material para asegurarse un resultado óptimo. Las **inyecciones** (Appell, 1994a) se pueden **llevar a cabo por vía suburotelial** con una aguja colocada en forma directa **a través del cistouretroscopio (inyección transuretral) o por vía periuretral** con una aguja raquídea o un inyector especial que envía el material por vía percutánea y se coloca en los tejidos uretrales mientras se observa la manipulación por vía endoscópica a través de la uretra o por ecografía transvaginal en mujeres (Appell, 1996) o transrectal en hombres (Kageyama y col., 1994); en consecuencia, **más allá de la técnica empleada, el implante se coloca dentro de la pared de la uretra (intrauretral)**. La causa de la incontinencia, el tejido en el sitio de la inyección y el plano en el que se administra la sustancia inyectable afectarán los resultados del tratamiento. **Casi todos los pacientes pueden inyectarse usando anestesia local**, que tiene la ventaja adicional de permitir que el paciente esté de pie y realice algunas maniobras de provocación inmediatamente después de la inyección en un intento por causar pérdida de orina para evaluar el resultado antes del alta.

Los métodos de inyección no deben generar gran dificultad al urólogo que se siente cómodo con la cirugía transuretral. Es esencial localizar el sitio para el depósito del colágeno con precisión para asegurar una respuesta óptima. **En los hombres la inyección se realiza por una vía transuretral y en las mujeres por cualquier vía.** Yo aplico más inyecciones periuretrales en mujeres cuando empleo GAX-colágeno y solo utilizo la vía transuretral para el Durasphere®. La vía periuretral disminuye las complicaciones hemorrágicas, lo cual aumenta la visualización y la turgencia del material inyectado, pero tiene una curva de aprendizaje mucho más larga que la vía transuretral.

En hombres

Los pacientes hombres se colocan en posición de semilitotomía y se desinfecta el campo quirúrgico en la forma estéril habitual. Si se emplea anestesia local, que es preferible, se utiliza en forma de gel de lidocaína al 2% colocado dentro de la uretra 10 minutos antes del procedimiento. Esto se puede mejorar si se realiza un bloqueo prostático perineal con entre 5 y 10 mL de lidocaína simple al 1%, pero con frecuencia esto no es necesario. En algunos pacientes la sedación prequirúrgica también puede ser beneficiosa. Se emplea una vaina cistoscópica de diámetro 20 o 21 Fr con lentes de 0° o 30°. Cuando se utiliza GAX-colágeno, se administra en una jeringa Luer-Lok® de 3 mL con 2,5 mL de material inyectable. La jeringa se ensambla con un catéter para inyección de 5 Fr, con una aguja de 1,5 cm y de diámetro 20 en la punta. El Durasphere se administra en jeringas de Luer-Lok de 1 mL y se inyecta con una aguja N° 18. La mayoría de los hombres recibe la inyección por vía transuretral bajo visión cistoscópica.

La uretra **posprostatectomía** con frecuencia es fibrosa y menos flexible; en consecuencia, **a menudo se ne-**

cesitan varias posiciones de la aguja para depositar suficiente cantidad de material con el objetivo de producir la coaptación de la uretra. **La aguja se debe ubicar proximal al esfínter externo porque la inyección dentro del esfínter se asoció con espasmo del esfínter y fracaso del procedimiento** (Appell, 1994a). El autor prefiere completar la inyección en los cuatro cuadrantes después de localizar el nivel apropiado en la uretra proximal. Se avanza la aguja bajo la mucosa de la uretra, con la porción biselada hacia la luz uretral para permitir el depósito del material en capas. Luego se administra el material inyectable, creando un habón bajo la mucosa uretral que protruye en la luz uretral. Esto se lleva a cabo en forma circunferencial en los cuatro cuadrantes, con un habón en cada cuadrante (fig. 33-2). Después de finalizar, la mucosa uretral debe coaptar por completo y dar el aspecto de una uretra obstruida. Puede salir agente inyectable hacia la luz de la uretra a medida que se retira la aguja; sin embargo, la pérdida del material inyectado es mínima e insignificante con la mayoría de las sustancias, excepto con PTFE, con el que la pérdida es importante. Esto se puede evitar en la mayoría de los casos si se deja la aguja en su sitio durante por lo menos 30 segundos después de completar la inyección. **La pérdida de material adicional disminuye si se impide el avance del cistoscopio en sentido proximal a los sitios inyectados.** Si se produce extravasación del material en todos los cuadrantes durante la inyección, se debe finalizar el procedimiento y reprogramar para después de 4 semanas.

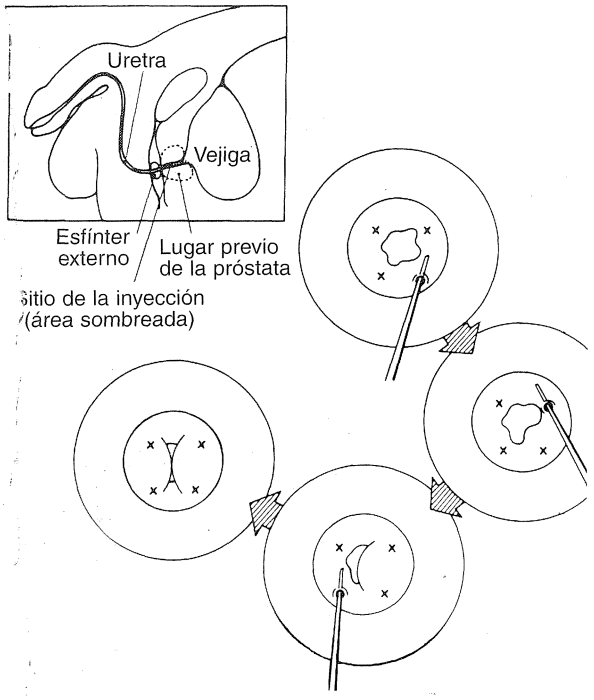


Fig. 33-2. Esquema de la inyección circunferencial transuretral en un hombre después de una prostatectomía. (De McGuire EJ, Appel RA. Collagen injection for the dysfunctional urethra. Contemp Urol 1991;3:11.)

Debido a la dificultad para localizar la inyección por medio de cistoscopia, en la actualidad se emplea un método de inyección de colágeno más moderno para hombres, que utiliza una **vía suprapúbica anterógrada**. Este abordaje se describió con un cistoscopio flexible (Klutke y col., 1996) colocado a través de una cistotomía suprapúbica. El abordaje anterógrado tiene la ventaja de una visualización directa del cuello de la vejiga y de inyectar el material en una uretra más flexible y menos fibrosa. Yo empleo esta técnica con un endoscopio pediátrico de 14 Fr, que antes se utilizaba para las inyecciones de PTFE, o con un cistoscopio pediátrico (Winters y Appell, 1996). El paciente se ubica en posición de litotomía modificada y se realiza la cistoscopia flexible a la vez que se llena la vejiga. Después de esto, una punción suprapúbica percutánea permite insertar dos alambres guía en la vejiga. Se dilata el sitio con dilatadores de Amplatz® de 16 Fr. Se puede utilizar una vaina, pero por lo general se puede avanzar el cistoscopio sobre uno de los alambres guía hacia el interior de la vejiga. Se puede utilizar un catéter pequeño de goma roja o el cistoscopio flexible para ayudar a ubicar el cuello de la vejiga.

Este abordaje ofrece una vista excelente del cuello de la vejiga y de la uretra proximal (fig. 33-3). En mi experiencia se necesitan menos sitios para la inyección porque el tejido no fibroso del cuello de la vejiga se remodela con rapidez a medida que se inyecta el material. Por lo tanto, con frecuencia es posible completar una inyección con dos o tres sitios para ello. Se coloca la aguja justo bajo la mucosa uretral, a la altura del cuello de la vejiga y se avanza en sentido proximal, o sea que se retrocede hacia la vejiga. El cuello de la vejiga se cierra por completo a medida que se inyecta el material. La inyección se detiene una vez que se cerró el cuello de la vejiga y cuando se encuentran los dos lados cerca de la línea media. Se puede colocar en forma optativa un pequeño catéter suprapúbico para evitar la posible necesidad de cateterismo uretral.

Para que sea efectivo, todo material inyectable se debe administrar por encima del esfínter externo. Es seguro que no se debe insertar en la uretra bulbosa, donde se coloca el manguito del esfínter artificial, porque los **materiales inyectables funcionan a la altura de la zona de continencia en el cuello de la vejiga** (esto es, el segmen-

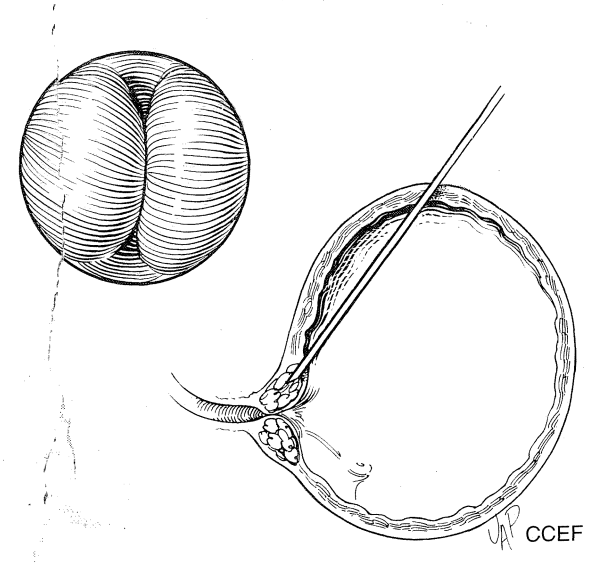


Fig. 33-3. Inyección anterógrada en el hombre.

to uretral intraabdominal). En el tratamiento de la incontinencia posprostática la inyección se aplica en la uretra membranosa proximal y por fuera, junto al verumontanum, para dar la impresión de reemplazar el tejido "apical", con lo que la uretra parece obstruida cuando se observa al final de la inyección. Las inyecciones en pacientes sometidos a prostatectomía radical son más difíciles, en especial en tejido irradiado o en los que presentan mayor escarificación, y se necesita una práctica considerable para lograr la profundidad correcta del tejido con la aguja.

En mujeres

Las mujeres pueden recibir la inyección por medio de la técnica transuretral (O'Connell y McGuire, 1995) o de una técnica periuretral con una aguja raquídea insertada a los costados del meato, que luego atraviesa la pared de la uretra mientras el cirujano observa la colocación de la aguja en forma directa por medio de cistouretroscopia (Appell, 1990b) o por vía transvaginal con la aguja colocada a través del orificio de entrada para biopsia de un transductor ecográfico (Appell, 1996). Las maniobras que ayudan a localizar la punta de la aguja son útiles, como preinyectar azul de metileno en la uretra durante la técnica periuretral para permitir que el cirujano coloque el implante con más precisión (Neal y col., 1995). En cualquier caso los pacientes se colocan en posición de litotomía dorsal y se desinfectan en la forma estéril habitual. Se emplea gel de lidocaína al 2% por vía tópica en la uretra y benzocaína al 20% en el vestíbulo. Se infiltran los tejidos periuretrales con entre 2 y 4 mL de lidocaína simple al 1% en horas 3 y 9. El empleo de una sonda femenina para rectificar la uretra puede ser útil para "eliminar" la curva hacia arriba de la uretra a la altura del cuello de la vejiga y guiar la colocación de la inyección periuretral de lidocaína. **Lo más importante es destacar que el material inyectado se debe colocar en el cuello de la vejiga y la uretra proximal.** La ubicación demasiado distal está destinada al fracaso.

En la **vía transuretral** se emplean lentes de 0°, 12° y 30°. Se coloca el endoscopio en la mitad de la uretra y se avanza la aguja en hora 4. El punto de inserción submucosa está justo más allá de la mitad de la uretra y se avanza en sentido proximal hasta el nivel del cuello de la vejiga. Luego se inyecta el material y se puede observar cómo la mucosa uretral protruye en forma gradual hacia la línea media. **Es importante inyectar el material con lentitud para permitir que el tejido lo acomode en forma adecuada.** Cuando el habón de mucosa alcanza la línea media, se retira la aguja mientras se sigue inyectando lentamente. Luego se recoloca la aguja en hora 8 y se efectúa la inyección hasta que el habón en la mucosa uretral se aproxima también a la línea media, **dando el aspecto de una uretra prostática obstruida en el hombre**.

En la **vía periuretral** (que yo prefiero para disminuir al mínimo el sangrado intrauretral y la extravasación de la sustancia inyectada) el objetivo de generar la coaptación de la mucosa uretral es el mismo. Después de infiltrar los tejidos periuretrales, se inserta la aguja con el diámetro apropiado (con GAX-colágeno, esto se logra con una aguja raquídea convencional N° 20 o 22) en el tejido periuretral en hora 4, con el mandril colocado. **Se debe ubicar la aguja en la lámina propia**; en este plano, la aguja **avanza con resistencia mínima**. Durante el avance de la aguja, se efectúa una uretroscopia para monitorear la colocación de la aguja a la altura del cuello de la vejiga.

Es bastante fácil sostener el endoscopio con una mano mientras se avanza la aguja con la otra. La rotación suave de la aguja ayuda a determinar la ubicación apropiada y la profundidad de la punta de la aguja. Una vez confirmado esto, se inyecta el material y se crea un habón en la mucosa igual que en la técnica transuretral. Una vez que éste llegó a la línea media, se recoloca la aguja en hora 8 y se lleva a cabo la inyección en el lado contralateral (fig. 33-4). Si se produce extravasación, se recoloca la aguja en una ubicación más anterior y se repite la inyección. Cuando se creó el aspecto de obstrucción por la coapta-

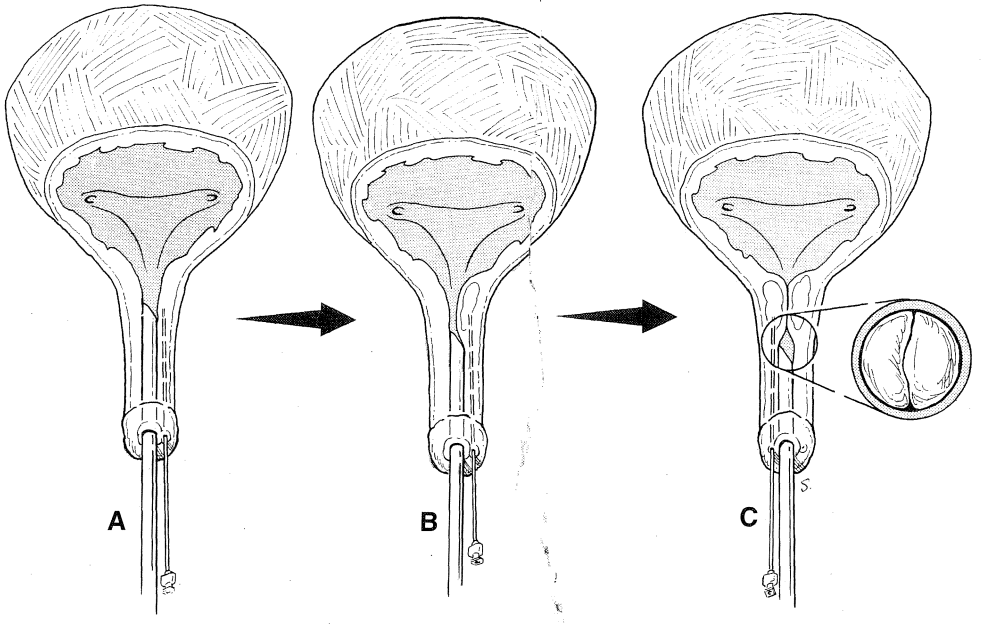


Fig. 33-4. A. Aspecto de la uretra antes del tratamiento. **B.** Aguja periuretral colocada en la uretra proximal por debajo del cuello de la vejiga. **C.** Aspecto de la uretra después de la inyección. (**A-C**, de Winters JC, Appell RA. Periurethral injection of collagen in the treatment of intrinsic sphinteric deficiency in the female patient. Urol Clin North Am 1995;22:673.)

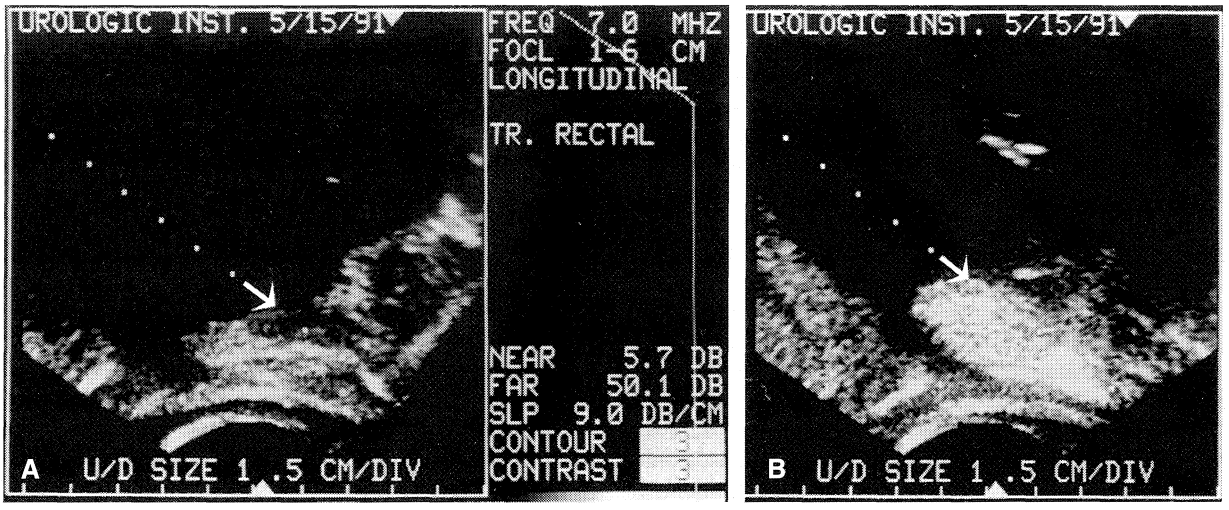


Fig. 33-5. A. Identificación ecográfica transvaginal del cuello de la vejiga (*flecha blanca*). **B.** Ecografía del cuello de la vejiga después de la inyección (GAX-colágeno usado en este paciente; nótese el aspecto hiperecoico del GAX-colágeno).

ción uretral, se da por finalizado el procedimiento (Winters y Appell, 1995).

Para evitar la instrumentación de la uretra y el riesgo de comprimir el implante recién colocado con el endoscopio, se emplearon inyecciones guiadas por ecografía transvaginal, y se demostró que funcionan igual de bien (Appell, 1996). Se emplea un transductor multiplanar con un orificio de entrada para biopsia (el transductor ecográfico transrectal estándar para el examen y la biopsia de la próstata), que se coloca por vía transvaginal, para identificar el cuello de la vejiga abierto (fig. 33-5A). Se coloca la aguja (la misma utilizada para la inyección transuretral) a través de la entrada para biopsia y se observa el cierre del cuello de la vejiga mientras se inyecta (véase fig. 33-5B) mediante una imagen longitudinal (sagital).

Más allá de la técnica de inyección elegida, el objetivo es cerrar la desembocadura de la vejiga, de modo que se produzca una aposición de la mucosa, como se evidencia en la endoscopia (fig. 33-6).

En niños

Las técnicas son idénticas a las empleadas en adultos. Hay agujas de Williams tan pequeñas como de 3,7 French para los implantes inyectables menos viscosos (p. ej., GAX-colágeno).

CUIDADOS POSOPERATORIOS

Se recomienda una cobertura antibiótica durante 2 o 3 días, incluso aunque el análisis de orina previo al proce-

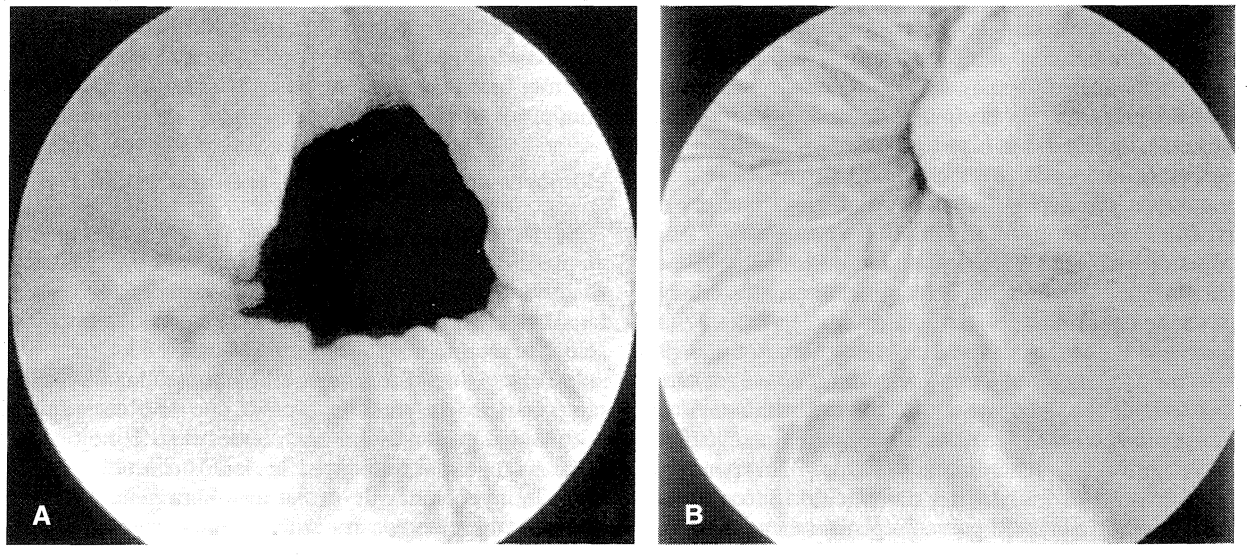


Fig. 33-6. A. Aspecto endoscópico del cuello de la vejiga desde la mitad de la uretra en una mujer con deficiencia intrínseca del esfínter. **B.** La misma vista después de la inyección. (**A** y **B**, de Winters JC, Appell RA. Periurethral injection of collagen in the treatment of intrinsic sphinteric deficiency in the female patient. Urol Clin North Am 1995;22:673.)

dimiento sea normal. La mayoría de los pacientes puede orinar con bastante facilidad o con la técnica de Valsalva después del procedimiento. No obstante, **si se produjo retención de orina, se debe emplear un cateterismo intermitente limpio con un catéter pequeño de entre 10 y 14 Fr**. Se deben evitar las sondas permanentes en pacientes sometidos a implantes, porque promueven el moldeado del material intrauretral alrededor de la sonda. Aunque rara vez es necesario, si se requiere cateterismo por un período prolongado, recomiendo una cistotomía suprapúbica hasta que la micción se haya restablecido. La repetición de las sesiones terapéuticas inyectables para los que necesitan mayor cantidad de implante se deben programar de acuerdo a la sustancia utilizada. Por ejemplo, se puede reinyectar el GAX-colágeno luego de 1 semana (sin embargo, prefiero esperar 4 semanas, como fue el caso en el estudio multicéntrico original), mientras que con el PTFE se recomienda un período de espera de por lo menos 4 meses, debido a la sinéresis resultante es posible que genere una mejor coaptación y continencia con el tiempo.

EFICACIA Y RESULTADOS COMPARATIVOS

No hay informes de seguimiento en el largo plazo controlados de todas las sustancias usadas en hombres, mujeres o niños. De hecho, es difícil obtener información acerca de cualquiera de estos grupos con respecto a la etiología de la incontinencia. Por ejemplo muchos grupos comunican sus resultados con el empleo de materiales inyectables en la IOE sin diferenciar entre pacientes con hipermovilidad, con DIE y con ambas patologías. En el grupo masculino, los hombres con incontinencia después de una resección prostática secundaria a una hiperplasia prostática benigna con frecuencia no se distinguen de los que presentan antecedentes de prostatectomía radical, y en los que padecen incontinencia posterior a una prostatectomía radical con frecuencia no está claro qué vía (retropúbica o perineal) se empleó. Hay muy pocos informes objetivos y la mayor parte corresponde a afirmaciones subjetivas de los pacientes sobre curación, mejoría o fracaso. Asimismo, con frecuencia se juntan técnicas mixtas de inyección e instrumentación. Todo esto significa que **los resultados en realidad son una combinación de informes anecdóticos mezclados con conjeturas, especulaciones y la esperanza de que la verdad esté incluida en ellos**.

Cuando se evalúan los resultados de las inyecciones intrauretrales, se comparan estos procedimientos con los cabestrillos y el esfínter artificial. Tras esta aclaración, parece que los materiales inyectables son muy útiles para ciertos pacientes con incontinencia. En época reciente, sobre todo debido a que se empleó en el North American GAX-Collagen Study, se ha estado usando una clasificación subjetiva de la incontinencia (cuadro 33-1) para evaluar el éxito o el fracaso del tratamiento. Se considera que hay mejoría cuando parece registrarse una disminución del grado de incontinencia, establecida por el paciente. La curación incluye a los pacientes con "continencia social", término acuñado por F. Brantley Scott y col. (1973), que indica que cualquier humedad percibida por el paciente se controla con el uso de telas o de un apósito pequeño.

Cuadro 33-1. *Sistema para la clasificación de la incontinencia*

Grado 0:	Continente
Grado I:	El paciente pierde orina con los aumentos súbitos de la Pabd pero no en decúbito dorsal
Grado II:	El paciente pierde orina con el esfuerzo físico (caminar; cambios de posición de acostado a parado; al sentarse en la cama)
Grado III:	Paciente con incontinencia total; pérdida de orina no relacionada con la actividad física y las posiciones

Se considera a los pacientes secos o continentes desde el punto de vista social como éxitos terapéuticos al evaluar estos resultados. Si también se incluyen en las curaciones los individuos secos que deben vaciar sus vejigas con autocateterismo, los resultados pueden parecer sorprendentes para los cabestrillos, el esfínter artificial y los materiales inyectables. Con estos criterios **la cirugía para colocar el cabestrillo es exitosa en el 81 al 98% de los casos** (Blaivas, 1991); **la cirugía del esfínter aporta buenos resultados en más del 90% de los casos, más allá de si se utiliza la vía abdominal** (Light y Scott, 1985), **la transvaginal** (Appell, 1988) **o la que atraviesa la uretra bulbosa** (Scott, 1989); **las inyecciones de PTFE son positivas en el 70 al 95%** (Appell, 1990a), **las de GAX-colágeno, en el 64 al 95%** (Appell, 1990b), **las de grasa, en el 70 al 90%** (Ganabathi y Leach, 1994) **y las de macroesferas de silicona, en el 70 al 82% de los casos** (Buckley y col., 1992, 1993a).

Como estos procedimientos parecen tener tasas de éxito comparables, surge la duda acerca de las razones por las que no hay una aceptación universal de los materiales inyectables. Hay **dos desventajas principales** del uso de los productos inyectables (Appell, 1992): **1) la incapacidad para determinar la cantidad de material necesario** para cada paciente y **2) la seguridad de los productos no autólogos** para la inyección, con respecto a la migración, la reacción de cuerpo extraño y los efectos inmunitarios.

Hombres después de una resección prostática

Se demostró que el **PTFE** aporta mejorías o sequedad en el 88% de los hombres con tratamientos para la incontinencia después de una resección transuretral de la próstata secundaria a una enfermedad benigna. Hasta el presente, se recibió un solo informe (Patterson y col., 1993) sobre el uso de **polímeros de silicona** para la incontinencia posresección prostática, en el que se obtuvo que el 43% de los pacientes era continente, el 19% mejoró y el 38% no reveló variaciones. Se demostró que la aplicación de inyecciones de **grasa autóloga** genera resultados muy deficientes para la incontinencia posprostatectomía, de modo que no se puede recomendar (Santarosa y Blaivas, 1994). No se comunicó el uso de **durasphere** en hombres.

En el grupo original del North American **GAX-Collagen Study**, solo había 17 hombres con incontinencia posresección prostática, pero 15 de los 17 presentaban continencia al año (C.R. Bard, Inc., personal communication, 1990).

Hombres después de una prostatectomía radical

Se demostró que el **PTFE** aporta mejorías o sequedad en el 67% de los hombres con incontinencia después de una prostatectomía radical (Politano, 1992). En esta serie grande de 720 hombres no se observaron complicaciones importantes. Tres diabéticos de hecho desarrollaron abscesos perineales que requirieron incisión y drenaje.

El primer ensayo clínico sobre **GAX-colágeno** se mencionó antes en este capítulo, e incluyó 16 hombres con incontinencia posprostatectomía (Shortliffe y col., 1989). Se comunicaron nueve curaciones o mejorías, con un volumen promedio inyectado de 28,4 mL por paciente, que tiene importancia si se tiene en cuenta el costo significativo de este agente inyectable. Se informaron los **resultados** en el grupo del North American GAX-Collagen Study (McGuire y Appell, 1994) **con 134 pacientes prostatectomizados y 17 hombres con incontinencia cuando se trataron con radioterapia debido a su neoplasia. En este ensayo se demostró que solo 22 hombres (16,5%) volvieron a ser continentes después de las inyecciones de GAX-colágeno.** Otro 62,2% mejoró en grado significativo al año de seguimiento. De los 60 hombres controlados durante 2 años, el 47% mejoró y el 25% estaba curado (Appell y col., 1994a). Una vez mejorados, la probabilidad de mantenerse de este modo durante 1 año fue del 71%, y durante 2 años, del 60%. **Esto revela resultados bastante malos con respecto a lograr sequedad completa en la incontinencia posprostatectomía radical.** Los pacientes que lograron la continencia requirieron un promedio de 33 mL y 2,7 sesiones de inyecciones. En este ensayo se incluyeron todos los pacientes con DIE, incluso los que tenían otros problemas que contribuían con su incontinencia, como disfunción del detrusor. Las tasas de curación y mejoría parecen algo mejores que las de GAX-colágeno cuando se emplean polímeros de silicona como agente inyectable para la incontinencia posprostatectomía radical (Colombo y col., 1997; Strasser y col., 1999).

Mujeres

En mujeres los resultados de la pasta de **PTFE** para la incontinencia fueron relativamente buenos, por lo menos en el corto plazo (Cole, 1993). Un informe reciente (Buckley y col., 1993b) sobre mujeres seguidas entre 12 y 72 meses (media, 49 meses) es menos alentador, con una tasa de éxito de solo el 38% y de efectos colaterales locales, como fibrosis en la uretra y nódulos granulomatosos en la vejiga, del 15%, que indican la necesidad de una sustancia más inerte.

En los informes sobre **grasa autóloga** se registraron resultados menos impresionantes (Cervigni y Panei, 1993; Santarosa y Blaivas, 1994). Santarosa y Blaivas (1994) comunicaron un ensayo con 12 mujeres con DIE, en el que un 83% mejoró en forma subjetiva, pero esta mejoría pareció disminuir en forma abrupta al año. Además, la función de la grasa autóloga como material inyectable para la hipermovilidad de la uretra no es confiable ni eficaz (Blaivas y col., 1994). En consecuencia, aunque las inyecciones de grasa autóloga parecen funcionar razonablemente bien para la DIE, el seguimiento en el largo plazo requiere mayor evaluación porque parece que la grasa autóloga tiene una rápida velocidad de reabsorción, debido a su contenido acuoso elevado.

El primer informe sobre **polímeros de silicona** usados para la incontinencia en mujeres apareció en 1992 y fue **alentador**, con una tasa de curación en el corto plazo del 82% en 84 pacientes (Buckley y col., 1992). Un segundo grupo respaldó esto, con un seguimiento de un año después de la inyección (Iacovou y col., 1993), pero cuando Buckley y col. (1993a) permitieron que el seguimiento en su grupo original durara 14 meses, la tasa de curación fue del 70%. Es evidente que se necesitan más ensayos y más prolongados para determinar la verdadera eficacia de este agente inyectable, pero los informes actuales revelan tasas de curación y mejoría comparables con las del GAX-colágeno en mujeres (Adile y col., 1996; Harriss y col., 1996; Sheriff y col., 1997; Koelbl y col., 1998).

Los resultados del Durasphere se obtuvieron en el año 2000. **En un estudio comparativo con inyecciones de GAX-colágeno al año**, sin limitaciones para el retratamiento, los dos materiales inyectables **revelaron equivalencia estadística** en dos parámetros finales de definición: 1) en forma subjetiva, en la mejoría del grado de continencia, y 2) en forma objetiva, en la reducción de la pérdida demostrada con una prueba del peso de los apósitos (Lightner y col., 2000). Se observó una pequeña mayor cantidad de pacientes tratada con perlas de carbono y manejada con éxito con una sola inyección en comparación con las mujeres tratadas con GAX-colágeno.

Esto conduce a comentar el producto inyectable usado más ampliamente en la actualidad: el GAX-colágeno. El resumen de la investigación clínica multicéntrica norteamericana se presentó en 1994 (Appell y col., 1994b). Se controlaron 127 mujeres con DIE durante 1 año y 88 en 2 años. De los pacientes controlados durante 2 años, el 46% estaba seco y otro 34% presentaba "continencia desde el punto de vista social", que significa una mejoría significativa con el manejo de la pérdida de orina con un solo miniapósito o con telas. Esto se logró con un incremento de la PPPA de 40 cm de H_2O. Las mujeres con continencia recibieron un volumen medio de 18,4 mL de GAX-colágeno implantado en una cantidad media de sesiones terapéuticas de 2,1 (± 1,5). Una vez lograda la continencia, el 77% permaneció seco y no requirió repetir la inyección. Antes se había informado que el 55% podía volver a ser continente después de una sola sesión terapéutica (Appell, 1990c). Estos resultados multicéntricos fueron respaldados por otros estudios mundiales independientes (Herschorn y col., 1992; Striker y Haylen, 1993; Swami y col., 1994; Goldenberg y Warkentin, 1994; Richardson y col., 1995) y al compararlos con los resultados obtenidos con cabestrillos y con el esfínter artificial para la DIE (Appell, 1992) la respuesta es favorable.

Mientras el éxito y la eficacia de los implantes de colágeno para mujeres con DIE fueron reproducibles en estas series, **hay debate acerca de la eficacia del GAX-colágeno en pacientes con hipermovilidad de la unión vesicouretral tipo II, denominada IOE anatómica genuina**. Kreder y Austin (1996) comunicaron una diferencia significativa en la evolución cuando compararon pacientes con DIE e hipermovilidad de la uretra tratados con cabestrillo (tasa de curación del 81%) con los sometidos a una inyección *única* de colágeno (tasa de curación del 25%). Sin embargo, estos resultados no son tan buenos debido a que suele ser necesario un promedio de entre dos y tres tratamientos con inyecciones para lograr la continencia (Smith y col., 1997). Además, varios años antes Eckford y Abrams (1991) trataron 25 mujeres con IOE y comunicaron curaciones o mejorías en el 80% 36 meses después de la inyección del GAX-colágeno, de nuevo con una mejor PPPA. No obstante, el 90% de las mujeres tenía cirugías anteriores y es difícil determinar en el artículo si estas pacientes tenían IOE tipo II o DIE. Además, el 72% requirió retratamiento y es difícil aceptar el seguimiento a 36 meses después de la primera inyección y la tasa de curación del 80%. Herschorn y col. (1992) informaron tasas de éxito equivalentes entre pacientes con IOE tipo II y pacientes con DIE; no obstante, la cantidad de inyecciones y de material inyectado fue mayor en aquellas con incontinencia de orina anatómica.

También se documentó que las pacientes de edad más avanzada con incontinencia anatómica evolucionan bien con las inyecciones de GAX-colágeno (Faerber, 1995). Herschorn y Radomski (1997) evaluaron pacientes con hipermovilidad o sin ella, y no mostraron diferencias significativas en la duración del efecto de acuerdo con las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, lo que los llevó a declararse a favor del tratamiento inyectable para todos los tipos de IOE, pero también a realizar otra declaración en contra de la durabilidad del GAX-colágeno como inyectable. Esto contrasta con las 17 pacientes del ensayo multicéntrico norteamericano con hipermovilidad, en el que el éxito inicial del 82,3% duró poco porque todas las pacientes debieron someterse a una cirugía para la suspensión del cuello de la vejiga dentro de los 2 años de la "sequedad" inicial (Press y Badlani, 1995).

Una presentación muy reciente (Foote y col., 2000) apoyó el trabajo de Herschorn y Radomski (1997) al confirmar la eficacia del GAX-colágeno para el tratamiento de 89 mujeres con IOE e hipermovilidad uretral en un ensayo multicéntrico prospectivo. La tasa de sequedad/mejoría fue del 59%; y de ésta, el 64% permaneció seca o con mejorías al año de seguimiento. Estos hallazgos parecen confirmar **informes** anecdóticos anteriores **sobre la eficacia clínica en el largo plazo de la inyección de GAX-colágeno en mujeres con hipermovilidad en comparación con la observada en pacientes con DIE clásica** (Monga y col., 1995; Swami y col., 1995). Es interesante destacar que incluso se recibieron sugerencias acerca de que las pacientes con hipermovilidad tuvieron mejores resultados con la inyección de GAX-colágeno que las pacientes con DIE aislada (Gorton y col., 1999; Steele y col., 2000).

Niños

Los informes sobre el uso de materiales inyectables en niños son escasos. Vorstman y col. (1985) informaron acerca de 11 niños (9 niñas y 2 niños) que recibieron inyecciones con PTFE. De las 4 niñas con mielodisplasia o agenesia sacra, el 50% se consideró seca y requirió cateterismo intermitente para el vaciado. Las otras 5 niñas y los 2 niños tenían DIE debido a una cirugía previa, y la tasa de éxito fue del 85,7%. Appell (1992) informó sobre 14 niños tratados con GAX-colágeno, de los cuales el 75% de los 6 niños y las 8 niñas se consideraron con continencia completa; no obstante, el volumen de material necesario fue significativo (31,8 mL para los niños y 14,5 mL para las niñas). La PPPA aumentó 56,5 cm de H_2O en los niños y 23,6 cm de H_2O en las niñas.

Wan y col. (1992) trataron ocho niños con GAX-colágeno con una tasa de curación del 88% a los 14 meses, mientras que, en época más reciente, se presentó la experiencia de la Cleveland Clinic (Ross y col., 1995) en el tratamiento con GAX-colágeno de la DIE en siete niños, en la que cuatro de los siete niños estaban secos pero los otros tres no se beneficiaron con varias inyecciones y **parece que los niños que se benefician logran capacidades vesicales mayores y DIE moderadas (en lugar de severas)**. También se obtuvo un informe positivo similar en niños con epispadias primarias (Duffy y Ransley, 1998).

COMPLICACIONES

Las complicaciones perioperatorias asociadas con las inyecciones periuretrales son infrecuentes. **La tasa de retención urinaria en pacientes sometidos a inyecciones de PTFE es del 20 al 25%** (Politano, 1982). Estos pacientes pueden requerir un período transitorio de cateterismo. **En el ensayo clínico multicéntrico norteamericano sobre inyecciones con GAX-colágeno se desarrolló retención de orina transitoria en alrededor del 15% de los pacientes** (Bard PMAA Submission, 1990). En estos individuos, se evitan las sondas permanentes porque promueven el moldeado del GAX-colágeno alrededor del catéter y generan fracasos. En consecuencia, si no es posible el cateterismo intermitente, se debe efectuar una cistotomía suprapúbica con trocar.

Se desarrollan **síntomas miccionales irritativos** en el 20% de los pacientes después de la inyección de PTFE, pero éstos se resuelven después de varios días (Schulman y col., 1983) y se estableció una tasa de infección urinaria del 2% (Lim y col., 1983). Con GAX-colágeno solo un 1% de los pacientes experimentó síntomas miccionales irritativos, mientras que el 5% tuvo infección urinaria (Bard PMAA Submission, 1990). Los informes más recientes describen sorprendentemente tasas elevadas de síntomas miccionales irritativos. Corcos y Fournier (1999) mostraron una tasa de urgencia de novo del 10%, mientras Steele y col. (2000) afirmaron que el 50% desarrolló cierto grado de hiperactividad del detrusor de novo.

Cuando se investigaron las quejas de los pacientes por incontinencia persistente con estudios urodinámicos, Cross y col. (1998) documentaron incontinencia de ur-

Cuadro 33-2. *Eventos adversos informados durante un estudio multicéntrico en 382 pacientes tratados con GAX-colágeno*

	Relacionados con el tratamiento		*No relacionados con el tratamiento*	
Evento adverso	*Nº de eventos (%)*	*Nº de pacientes (%)*	*Nº de eventos (%)*	*Nº de pacientes (%)*
Retención de orina	36 (15)	31 (8)	2 (1)	1 (< 1)
Infección urinaria	14 (6)	14 (4)	92 (38)	63 (16)
Hematuria	8 (3)	8 (2)	0	0
Lesión del sitio de la inyección	5 (2)	5 (1)	0	0
Obstrucción del tracto de salida urinario	2 (1)	2 (< 1)	5 (2)	4 (1)
Lesión accidental, urinaria	3 (1)	3 (1)	0	0
Dolor en el sitio de la inyección	3 (1)	3 (1)	0	0
Balanitis	3 (1)	1 (< 1)	4 (2)	3 (1)
Tenesmo	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
Uretritis	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0
Epididimitis	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0
Espasmo vesical	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0
Absceso en el sitio de la inyección	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0
Vaginitis	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0
Reacción en el sitio de la aplicación	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
Fístula vesicovaginal	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)

De: CR Bard Company, Product Monograph, suministrado por USFDA para IDE G850010, 1990.

gencia de novo en el 28% de los individuos sin evidencias de DIE. En un estudio prospectivo para determinar las complicaciones de la inyección periuretral de GAX-colágeno en 337 mujeres, Stothers y col. (1995) también destacaron que la complicación más frecuente y estresante fue la urgencia de novo con incontinencia de urgencia en el 12,6% de los pacientes. Asimismo, los autores también destacaron que el 21% de estas mujeres no respondió a agentes anticolinérgicos estándar, lo que sugiere que, en algunos de los pacientes, la urgencia puede ser sensitiva.

Durante la inyección, **puede producirse la perforación y la extravasación del material inyectado si se rompe la mucosa**. Esto también puede desencadenar sangrado uretral menor. Mientras que la técnica transuretral es obligatoria en hombres, estas complicaciones de sangrado y salida del material inyectable se eliminan con el abordaje periuretral en la mujer. Con GAX-colágeno, la extravasación no suele ser un problema, porque el material se elimina con facilidad por la corriente urinaria. Sin embargo, durante la inyección de PTFE, toda salida de material puede ser problemática, porque puede ser difícil de eliminar de la luz.

Más allá del material, la repetición de las inyecciones en la uretra puede desencadenar algunas otras complicaciones menores, todas rápidas de resolver. Sweat y Lightner (1999) informaron sobre tres pacientes que requirieron drenaje de abscesos estériles después de la inyección transuretral de GAX-colágeno y un sujeto que recibió una inyección periuretral con grasa autóloga y sufrió embolia pulmonar. La expansión de los datos del estudio multicéntrico sobre GAX-colágeno cubre en realidad todos los problemas concebibles de los productos inyectables (cuadro 33-2).

SEGURIDAD

Cuando se inyecta PTFE, la reacción aguda tras la inyección es una respuesta de histiocitos y células gigantes, con un crecimiento interno de fibroblastos entre las pequeñas partículas de PTFE. Aunque esto genera compresión del tejido en el sitio de la inyección (Stone y Arnold, 1967), luego **se observan una reacción de células gigantes de cuerpo extraño y la formación de un granuloma en el sitio de la inyección, con encapsulamiento del material**.

Después de inyectar el PTFE, las partículas aparecen dentro de los vasos linfáticos y sanguíneos. También se hallan 1 año después de la inyección en los ganglios linfáticos pelvianos, los pulmones, el cerebro, los riñones y el bazo de los modelos animales (Malizia y col., 1984; Vandenbossche y col., 1994). Después del PTFE se observó que los pacientes desarrollaban fiebre, con hemocultivo y urocultivo negativos en una tasa de alrededor del 25%. La fiebre resuelve en pocos días y es probable que signifique una respuesta alérgica leve, en especial en el 5% que también comunica molestias perineales que desaparecen en forma espontánea (Politano, 1978, 1982).

En los seres humanos se documentó migración de las partículas de PTFE en dos pacientes, el primer informe de Mittleman y Marraccini (1983) describía un granuloma de PTFE en el pulmón de un paciente 2 años después de la inyección; también se comunicó otro caso con una aparente respuesta febril significativa (Claes y col., 1989). Asimismo, se comunicó un granuloma por PTFE que imitaba un nódulo frío en la tiroides varios meses después de la inyección (Sanfilippo y col., 1980). Mittleman y Marraccini o Sanfilippo y col. no descubrieron episodios clínicos adversos asociados con estos hallazgos.

Sin embargo, el primer caso de migración de PTFE clínicamente significativo después de la terapia inyectable correspondió al informe de Claes y col. (1989). Su paciente había recibido inyecciones de PTFE debido a incontinencia de orina 3 años antes de presentar fiebre de causa desconocida asociada con lesiones pulmonares nuevas. Un lavado bronquial y una biopsia pulmonar revelaron granulomas de PTFE con inflamación alrededor.

La preocupación principal asociada con el uso de las partículas de PTFE es que, después de la migración de las partículas, se produce un granuloma por cuerpo extraño, y se informó que puede ser carcinogénico, porque se indujo la formación de sarcomas en ratas y ratones después del implante de material similar al PTFE (Oppenheimer y col., 1957), y de condrosarcomas de laringe 6 años después de las inyecciones de PTFE para el tratamiento de la parálisis de las cuerdas vocales (Hakky y col., 1989). No se identificaron casos de carcinogénesis después del uso diseminado de este material durante más de 30 años en procedimientos laríngeos y uretrales.

Una revisión completa (Dewan, 1992) llegó a la conclusión de que el PTFE no tiene potencial carcinogénico y solo se obtuvieron tres casos de neoplasias malignas adyacentes a implantes de PTFE y no se demostró una relación causa-efecto (Lewy, 1976; Montgomery, 1979; Hakky y col., 1989). Sin embargo, el miedo a este problema hizo que muchos médicos reserven el uso del PTFE para pacientes de edad más avanzada. La FDA retiró del mercado el PTFE para la inyección, aunque permitió realizar un estudio en el largo plazo para comparar el PTFE y el GAX-colágeno con respecto a su eficacia y seguridad.

Aunque rara vez se informan complicaciones con las inyecciones de **grasa autóloga**, se comunicó una muerte secundaria a una embolia de grasa posterior a la inyección (Currie y col., 1997).

El GAX-colágeno, como se comentó, es tanto biocompatible como biodegradable. La baja concentración de glutaraldehído disminuye al mínimo la inmunorreactividad y la citotoxicidad del implante, en consecuencia, esta sustancia no desencadena reacciones de cuerpo extraño porque se incorpora en el tejido del huésped (Ford y col., 1984). Se asoció una respuesta inflamatoria mínima con la inyección de GAX-colágeno pero no se forman granulomas (DeLustro y col., 1986).

El GAX-colágeno se empieza a degradar a las 12 semanas; no obstante, se produce neovascularización y depósito de fibroblastos, con formación de colágeno del huésped dentro del implante (Stegman y col., 1987). El GAX-colágeno se degrada por completo entre 10 y 19 meses después de la inyección (Canning y col., 1988), y no se recibieron informes de migración de las partículas del material de colágeno porque se transforma en tejido conectivo vivo (Remacle y Marbaix, 1988). Debido a la mínima respuesta inflamatoria y a la ausencia de evidencias de migración, el GAX-colágeno es el agente formador de volumen empleado más ampliamente para el tratamiento de la incontinencia en adultos y niños.

La seguridad del GAX-colágeno aumenta aún más si se realiza antes una **prueba dérmica cutánea** con colágeno bovino sin uniones cruzadas, que es más inmunogénico. Aunque los que presentan una prueba cutánea positiva podrían no tener problemas con la inyección del GAX-colágeno, que es menos inmunogénico, esto no se aconseja. Las pruebas cutáneas positivas en el estudio multicéntrico implicaron menos del 1% de los hombres y menos del 4% de las mujeres (Appell y col., 1994a, 1994b). Esto es importante porque ha habido reclamos legales de pacientes con inyecciones de colágeno para aumento de volumen (técnicas de cirugía plástica facial) debido a signos y síntomas de trastornos vasculares del colágeno, como dermatomiositis. Se informaron reacciones de hipersensibilidad tardía en el sitio de la prueba cutánea, con artralgia asociada o sin ella, pero esto es en extremo raro (Stothers y Goldenberg, 1998).

A pesar de estos reclamos, **no se obtuvo evidencia que relacionen las inyecciones de colágeno bovino con algún trastorno** (Appell, 1992). Hasta el presente la población de pacientes en realidad presentó menor incidencia de estos trastornos que lo que se esperaría en la población general (DeLustro y col., 1991) y ningún demandante pudo sostener el litigio.

FUTURO DE LOS AGENTES INYECTABLES EN LA INCONTINENCIA DE ORINA DE ESFUERZO

En el paciente seleccionado en forma apropiada las inyecciones periuretrales ofrecen resultados terapéuticos excelentes para la IOE. Los pacientes sin hipermovilidad anatómica ni DIE en presencia de una vejiga estable con capacidad adecuada parecen ser los candidatos más satisfactorios para las inyecciones periuretrales. El GAX-colágeno es el producto inyectable empleado más ampliamente porque se demostró que es tanto biocompatible como biodegradable. No hay informes sobre migración de partículas con este material y se pueden repetir las inyecciones en forma segura con el paciente bajo anestesia local.

La respuesta terapéutica en mujeres sometidas a estos procedimientos es similar a la de los procedimientos quirúrgicos para corregir la DIE y las complicaciones son mínimas. Aunque los resultados en el largo plazo (> 5 años) para todos estos procedimientos son escasos en la literatura, se controlaron pacientes inyectados solo durante períodos breves y los datos disponibles no tienen en cuenta **las tasas de reinyección, que son tan elevadas como del 22% con el colágeno a los 2 años de lograr la sequedad** (Winters y Appell, 1995). Este factor afecta el costo de este tratamiento. Además, en hombres, hasta el presente la tasa de éxito de las inyecciones intrauretrales no se acerca a la del esfínter urinario artificial. En cambio, el uso de productos inyectables se asocia con complicaciones perioperatorias mínimas.

El tratamiento con GAX-colágeno no se considera permanente y hay gran variabilidad en los informes publicados sobre durabilidad del tratamiento, como se destaca en secciones anteriores de este capítulo. Cuando se empleó el análisis del tiempo hasta el fracaso para medir la durabilidad del GAX-colágeno en un estudio (Tschopp y col., 1999), se consideró que en el 50% de los pacientes el tratamiento falló 4,7 meses después de la última inyección. En cambio, Corcos y Fournier (1999) y Cross y col. (1998) tuvieron tasas de reinyección de entre el 11 y el 33% debido a disminución de la eficacia entre 36 y 50 meses después del tratamiento inicial. Stothers y col. (1995) identificaron que los esfínteres artificiales eran un método con una mejor costo-efectividad que las inyecciones de colágeno para tratar la incontinencia pospros-

tatectomía, pero los autores no incluyeron métodos más modernos de inyección de colágeno en forma anterógrada (Appell y col., 1996; Klutke y col., 1999), que parecen promisorios al mejorar los resultados de las inyecciones de GAX-colágeno en hombres como consecuencia de que la inyección se aplica en tejido sano comparable con el de la mayoría de las mujeres. Un trabajo más reciente de Brown y col. (1998), que comparaba el costo del manejo conservador y quirúrgico de la incontinencia posprostatectomía, apoya el uso del GAX-colágeno en pacientes con incontinencia entre leve y moderada.

En mujeres determinadas de edad avanzada y menos móviles, datos recientes sugirieron que el GAX-colágeno puede ser útil. El uso de inyecciones periuretrales para el tratamiento de la DIE ciertamente cumple un papel en el tratamiento del paciente seleccionado en forma apropiada. **Las inyecciones intrauretrales permiten tratar la incontinencia en pacientes que son malos candidatos para cirugía y pueden tener contraindicaciones para otras terapéuticas.**

Se debe considerar que el tratamiento con inyectables está en fase de desarrollo y que aún se debe definir su papel en el manejo de la incontinencia con más precisión, así como se deben desarrollar productos inyectables nuevos, que no migren, seguros y simples de usar desde el punto de vista técnico. **La sustancia óptima debe ser inerte y no degradable; se debe encapsular y permanecer donde se inyectó, y no perder ni ganar volumen** (sinéresis); **no debe ser demasiado viscosa como para inyectarla con el equipo cistoscópico estándar, empleado para otros propósitos, bajo anestesia local, en un paciente ambulatorio, para mantener el procedimiento seguro y costo-efectivo.** Asimismo, se deben desarrollar técnicas más precisas para determinar la cantidad de material que se debe inyectar en un individuo para obtener el resultado óptimo en una sola sesión terapéutica. Esta "lista de deseos" para el tratamiento inyectable no está más allá de nuestra capacidad de desarrollo. A continuación se comentan los materiales inyectables bajo investigación actual en los Estados Unidos.

Hylagel Uro®. Éste es un ácido hialurónico con uniones cruzadas, muy biocompatible y no inmunogénico, que logra mayor tiempo de residencia en los tejidos antes de absorberse. El ácido hialurónico es un glucosaminoglicano complejo no hidrosoluble, compuesto por unidades de disacáridos que forman moléculas con pesos moleculares de entre 8 y 23 millones, y se disuelven en solución fisiológica con el objetivo de generar volumen en la uretra. Se completó un estudio estadio I sobre su posibilidad de uso (Biomatrix Corporation, 2000) con la aprobación de la FDA para proceder con un ensayo multicéntrico estadio II que lo compara con GAX-colágeno.

Ácido hialurónico y microesferas de dextranómero. Ambos constituyentes de este agente son polímeros de azúcar complejos. El dextranómero es un dextrano con uniones cruzadas y, como se comentó antes, el ácido hialurónico es un glucosaminoglicano. Los dos agentes son biocompatibles y biodegradables. El ácido hialurónico actúa como vehículo transportador y se reabsorbe dentro de las 2 semanas de la inyección. Las microesferas de dextranómero, que actúan como agente formador de volumen, se biodegradan con mucha lentitud y permanecen en el sitio de la inyección durante hasta 4 años (Stenberg y col., 1999). En este ensayo escandinavo también se demostró la eficacia y la tolerancia de este agente.

Uryx®. Ésta es una solución inyectable de un copolímero de alcohol vinilo etileno disuelto en dimetil sulfóxido (DMSO); después de ponerse en contacto con el líquido tisular, el DMSO se difunde y el polímero se precipita. Se produce una respuesta leve de cuerpo extraño en el sitio de la inyección que dura hasta 9 meses. Los neurocirujanos emplean el mismo material en la actualidad para inyectar aneurismas cerebrales.

Biovidrio. Ésta es una mezcla inerte desde el punto de vista biológico de óxido de calcio, silicona cálcica y óxido de calcio, que no produjo toxicidad en modelos de animales, en los que la respuesta inflamatoria fue mínima. Se produce la integración del tejido entre el colágeno del paciente y la superficie del material compuesto (Walker y col., 1992), pero no hay datos disponibles sobre un ensayo en seres humanos.

Hidroxiapatita cálcica. Este material sintético es idéntico a la misma entidad hallada en el hueso y los dientes, y está compuesto por esferas de hidroxiapatita en un gel acuoso compuesto por carboximetilcelulosa de sodio, que antes se empleaba en la restauración de dientes y en la cicatrización de los huesos. En estudios en animales este material no se encapsula y se demostró que es biocompatible, a la vez que causa adherencias a las fibras de colágeno que crecen en el paciente con mínimo infiltrado inflamatorio crónico; además, se puede identificar en la placa simple o en la ecografía. En los Estados Unidos recién comenzaron estudios centrales.

Urológeno. Ésta es una suspensión de colágeno obtenido del tejido de bancos de piel (dermis procesada). Hay ensayos clínicos en estadio II en progreso que lo comparan con el colágeno. Aunque parece que este material ofrece ciertas ventajas, como la ausencia de reacción tisular, la falta de desencadenamiento de reacciones alérgicas y las uniones cruzadas naturales, que pueden mejorar la durabilidad, cuando se utiliza tejido humano alogénico, se debe recordar que puede transmitir material inmunogénico e infeccioso. Bajo estas circunstancias, es muy importante la investigación del donante, al igual que para los cabestrillos cadavéricos.

Reprogénesis. Aquí se emplea una combinación de la técnica de inyecciones intrauretrales con los principios de ingeniería tisular, como una variante interesante (Atala y col., 1993a). Se obtienen condrocitos de las superficies auriculares del paciente, expandidos con técnicas de cultivo tisular, se sumergen en un vehículo transportador que es un polímero de alginato y luego se inyectan dentro de la uretra (Atala y col., 1993b). En un ensayo multicéntrico se está evaluando su aplicación clínica. Se consideran otras técnicas de bioingeniería, como los mioblastos del músculo bíceps (Yokoyama y col., 2000). Los beneficios de este tipo de producto son biocompatibilidad y longevidad. No obstante, hay dudas con respecto a los procedimientos de seguridad y confidencialidad para evitar las consecuencias desastrosas de inyectar el cultivo celular en el paciente erróneo, porque la pieza de biopsia se envía a un lugar predeterminado para la expan-

sión celular y el embalaje, y luego regresa para su inyección en el paciente.

Bolitas inyectables. La experiencia inicial con microbolitas implantables (llamadas ***Urovive***®), colocadas en la uretra por vía periuretral, es alentadora (Pycha y col., 2000); sin embargo, los cambios continuos en el dispositivo de administración demoraron los ensayos clínicos en los Estados Unidos. Se diseñó otra bolita implantable para que ajuste su volumen una vez insertada por una vía por completo periuretral (llamada ***ACT***®) y en la actualidad se evalúa en ensayos fuera de los Estados Unidos. Esta bolita se coloca por completo fuera de la uretra a la altura del cuello de la vejiga y luego se llena a través de un orificio de entrada que permanece accesible en el labio de la paciente, bastante similar a un mecanismo de bombeo de un esfínter urinario artificial. Una desventaja hasta ahora fue el requisito de anestesia general o regional para el implante.

El tratamiento de la IOE con inyecciones por vía endoscópica es un método eficaz y menos invasivo que todos los procedimientos quirúrgicos. Emprendimientos nuevos, como los comentados antes o los materiales o los dispositivos inyectables aún no disponibles, pueden convertirse en modalidades terapéuticas principales para la IOE en este nuevo milenio.

BIBLIOGRAFÍA

Adile R, Gigliotta G, Caputo A, et al: Macroplastique implant for the treatment of type 3 stress urinary incontinence: 2 year follow-up. In Proceedings of the International Continence Society, Athens, Greece, August 1996.

Appell RA: Technique and results in the implantation of the artificial urinary spincter in women with type III stress urinary incontinence by a vaginal approach. Neurourol Urodyn 1988;7:613-619.

Appell RA: Commentary: Periurethral polytetrafluoroethylene (Polytef) injection. In Whitehead ED (ed): Current Operative Urology 1990. Philadelphia, JB Lippincott, 1990a, pp 63-66.

Appell RA: Injectables for urethral incompetence. World J Urol 1990b; 8:208-211.

Appell RA: New developments: Injectables for urethral incompetence in women. Int Urogynecol J 1990c;1:117-119.

Appell RA: Use of collagen injections for treatment of incontinence and reflux. Adv Urol 1992;5:145-165.

Appell RA: Collagen injection therapy for urinary incontinence. Urol Clin North Am 1994a;21:177-182.

Appell RA: The periurethral injection of autologous blood. Presented at the American Urogynecologic Society annual meeting, Toronto, 1994b.

Appell RA: Collagen injections. In Raz S (ed): Female Urology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 399-405.

Appell RA: Primary slings for everyone with genuine stress incontinence? The argument for.... Int Urogynecol J 1998;9:249-251.

Appell RA, McGuire EJ, DeRidder PA, et al: Summary of effectiveness and safety in the prospective, open, multicenter investigation of Contigen implant for incontinence due to intrinsic sphincteric deficiency in males. J Urol 1994a;151:271A.

Appell RA, McGuire EJ, DeRidder PA, et al: Summary of effectiveness and safety in the prospective, open, multicenter investigation of Contigen implant for incontinence due to intrinsic sphincteric deficiency in females. J Urol 1994b;151:418A.

Appell RA, Ostergard D: Practical urodynamics. Illustrated Medicine, Female Urology Series 1992;2:4-9.

Appell RA, Vasavada SP, Rackley RR, et al: Antegrade collagen injection therapy for urinary incontinence following radical prostatectomy. Urology 1996;48:769-772.

Atala A, Cima LG, Kim W, et al: Injectable alginate seeded with chondrocytes as a potential treatment for vesicoureteral reflux. J Urol 1993b;150:745-747.

Atala A, Freeman MR, Vacanti JP, et al: Implantation in vivo and retrieval of artificial structures consisting of rabbit and human urothelium and human bladder muscle. J Urol 1993a;150:608-612.

Bard CR, Inc: PMAA submission to United States Food and Drug Administration for IDE #G850010, 1990.

Berg S: Polytef augmentation urethroplasty: Correction of surgically incurable urinary incontinence by injection technique. Arch Surg 1973;107:379-381.

Bartynski J, Marion MS, Wang TD: Histopathologic evaluation of adipose autografts in a rabbit ear model. Otolaryngology 1990;102: 314.

Blaivas JG: Treatment of female incontinence secondary to urethral damage or loss. Urol Clin North Am 1991;18:355-363.

Blaivas JG, Herwitz D, Santarosa RP, et al: Periurethral fat injection for sphincteric incontinence in women. J Urol 1994;151:419A.

Biomatrix Corporation: Formal report of feasibility study of Hylagel Uro. Corporate White Paper. Ridgefield, NJ, June 2000.

Brown JA, Elliott DS, Barrett DM: Postprostatectomy urinary incontinence: A comparison of the cost of conservative versus surgical management. Urology 1998;51:715-720.

Buckley JF, Lingham K, Lloyd SN, et al: Injectable silicone macroparticles for female urinary incontinence. J Urol 1993a;149:402A.

Buckley JF, Lingham K, Meddings RN, et al: Injectable Teflon paste for female stress incontinence: Long-term follow-up and results. J Urol 1993b;149:418A.

Buckley JF, Scott R, Meddings, et al: Injectable silicone microparticles: A new treatment for female stress incontinence. J Urol 1992;147: 280A.

Canning DA, Peters CA, Gearhart JR, et al: Local tissue reaction to glutaraldehyde cross-linked bovine collagen in the rabbit bladder. J Urol 1988;139:258-259.

Cervigni M, Panei M: Periurethral autologous fat injection for type III stress urinary incontinence. J Urol 1993;149:403A.

Claes H, Stroobants D, van Meerbeek J, et al: Pulmonary migration following periurethral polytetrafluoroethylene injection for urinary incontinence. J Urol 1989;142:821-822.

Cole HM (ed): Diagnostic and therapeutic technology assessment (DATTA). JAMA 1993;269:2975-2980.

Colombo T, Augustin H, Breinl E, et al: The use of polydimethyl-siloxane in the treatment of incontinence after radical prostatectomy. Br J Urol 1997;80:923-926.

Corcos J, Fournier C: Periurethral collagen injection for the treatment of female stress urinary incontinence: 4-year follow-up results. Urology 1999;54:815-818.

Cross CA, English SF, Cespedes RD, et al: A follow-up on transurethral collagen injection therapy for urinary incontinence. J Urol 1998;159: 106-108.

Crystle CD, Charme LS, Copeland WE: Q-tip test in stress urinary incontinence. Obstet Gynecol 1971;39:313-315.

Currie L, Drutz HP, Oxorn D: Adipose tissue and lipid drop embolism following periurethral injection of autologous fat: Case report and review of the literature. Int Urogynecol J 1997;8:923-926.

Deane AM, English P, Hehir M, et al: Teflon injection in stress incontinence. Br J Urol 1985;57:78-80.

DeLustro F, Condell RA, Nguyen MA, et al: A comparative study of the biologic and immunologic response to medical devices derived from dermal collagen. J Biomed Mater Res 1986;20:109-120.

DeLustro F, Dasch J, Keefe J, et al: Immune response to allogeneic and xenogeneic implants of collagen and collagen derivatives. Clin Orop 1990,260:263-279.

DeLustro F, Keefe J, Fong AT, et al: The biochemistry, biology, and immunology of injectable collagens: Contigen Bard collagen implant in treatment of urinary incontinence. Pediatr Surg Int 1991;6:245-251.

Dewan PA: Is injected polytetrafluoroethylene (Polytef) carcinogenic? Br J Urol 1992,69:29-33.

Duffy PG, Ransley PG: Endoscopic treatment of urinary incontinence in children with primary epispadias. Br J Urol 1998;81:309-311.

Eckford SD, Abrams P: Para-urethral collagen implantation for female stress incontinence. Br J Urol 1991;68:586-589.

Faerber GJ: Endoscopic collagen injection therapy for elderly women with type I stress urinary incontinence. J Urol 1995;153:527A.

Ford CN, Martin CW, Warren TF: Injectable collagen in laryngeal rehabilitation. Laryngoscope 1984;95:513-518.

Ganabathi K, Leach GE: Periurethral injection techniques. Atlas Urol Clin North Am 1994;2:101-109.

Goldenberg SL, Warkentin MJ: Periurethral injection for patients with stress urinary incontinence. J Urol 1994; 151:479A.
Conzalez de Garibay AS, Castillo-Jimeno JM, Villanueva-Perez PI: Treatment of urinary stress incontinence using paraurethral injection of autologous fat. Arch Esp Urol 1991;44:595-600.
Gonzalez de Garibay AS, Castro-Morrondo JM, Castro-Jimeno JM: Endoscopic injection of autologous adipose tissue in the treatment of female incontinence. Arch Esp Urol 1989;42:143-146.
Gorton E, Stanton S, Monga A, et al: Periurethral collagen injection: A long-term follow-up study. BJU Int 1999;84:966-971.
Hakky M, Kolbusz R, Reyes CV: Chondrosarcoma of the larynx. Ear Nose Throat J 1989;68:60-62.
Harriss DR, Iacovou JW, Lemberger RJ: Periurethral silicone microimplants (Macroplastique) for the treatment of genuine stress incontinence. Br J Urol 1996;78:722-725.
Heer H: Die Behandlung der Hamin-kontinenz mit der Teflon-paste. Urol Int 1977;32:295-302.
Henly DR, Barrett DM, Weiland TL, et al: Particulate silicone for use in periurethral injections: Local tissue effects and search for migration. J Urol 1995;153:2039-2043.
Herschorn S, Radomski SB: Collagen injections for genuine stress urinary incontinence: Patient selection and durability. Int Urogynecol J 1997;8:18-24.
Herschorn S, Radomski SB, Steele DJ: Early experience with intraurethral collagen injection for urinary incontinence. J Urol 1992;148: 1797-1800.
Iacovou J, Lemberger J, James M, et al: Periurethral silicone microimplants for the treatment of simple stress incontinence: A one year follow-up. J Urol 1993;149:402A.
Kageyama S, Kawabe K, Susuki K, et al: Collagen implantation for post-prostatectomy incontinence: Early experience with a transrectal ultrasonographically guided method. J Urol 1994;152:1473-1475.
Kaufman M, Lockhart JL, Silverstein MJ, et al: Transurethral polytetrafluoroethylene injection for post-prostatectomy urinary incontinence. J Urol 1984;132:463-464.
Klutke, JJ, Subir C, Andriole G, et al: Long-term results after antegrade collagen injection for stress urinary incontinence following radical retropubic prostatectomy. Urology 1999;53:974-977.
Koelbl H, Saz V, Doerfler D, et al: Transurethral injection of silicone microimplants for intrinsic sphincter deficiency. Obstet Gynecol 1998;92:332-336.
Kreder KJ, Austin JC: Treatment of stress urinary incontinence in women with urethral hypermobility and intrinsic sphincter deficiency. J Urol 1996:156:1995-1998.
Lampante L, Kaesler FP, Sparwasser H: Endourethrale submukose Teflon-injektion zur Erzielung von Harninkontinenz. Akt Urol 1979;10: 265-272.
Lewis RI, Lockhart JL, Politano VA: Periurethral polytetrafluoroethylene injection in incontinent female subjects with neurogenic bladder disease. J Urol 1984;131:459-462.
Lewy RB: Experience with vocal cord injection. Ann Otol Rhinol Laryngol 1976;85:440-450.
Light JK, Scott FB: Management of urinary incontinence in women with the artificial urinary sphincter. J Urol 1985;134:476-478.
Lightner D, Diokno A, Snyder J, et al: Study of Duraphase in the treatment of stress urinary incontinence: A multi-center, double-blind, randomized, comparative study. J Urol 2000;163(Suppl):166.
Lim KB, Ball AJ, Feneley RCL: Periurethral Teflon injection: A simple treatment for urinary incontinence. Br J Urol 1983;55:208-210.
Malizia AA Jr, Reiman JM, Myers RP, et al: Migration and granulomatous reaction after periurethral injection of Polytef (Teflon). JAMA 1984;251:3277-3281.
McGuire EJ, Appell RA: Transurethral collagen injection for urinary incontinence. Urology 1994;43:413-415.
McPherson JM, Sawamura S, Armstrong R: An examunation of the biologic response to injectable glutaraldehyde cross-linked collagen implants. J Biomed Mater Res 1986;20:93-97.
Mittleman RE, Marraccini JV: Pulmonary Teflon granulomas following periurethral Teflon injection for urinary incontinence. Arch Pathol Lab Med 1983;107:611-612.
Monga AK, Robinson D, Stanton SL: Periurethral collagen injections for genuine stress incontinence: A 2-year follow-up. Br J Urol 1995; 76:156-160.
Montgomery WW: Laryngeal paralysis–Teflon injection. Ann Otol 1979;88:647-657.
Murless BC: The injection treatment of stress incontinence. J Obstet Gynaecol Br Emp 1938;45:67-73.
Neal ED Jr, Lahaye ME, Lowe DC: Improved needle placement technique in periurethral collagen injection. Urology 1995;45:865-866.
Nguyen A, Krystyna AP, Bouvier JN: Comparative study of survival of autologous adipose tissue taken and transplanted by different techniques. Plast Reconstr Surg 1990:85:378.
O'Connell HE, McGuire EJ: Transurethral collagen therapy in women. J Urol 1995;154:1463-1465.
Oppenheimer BS, Oppenheimer ET, Stout AP, et al: The latent period in carcinogenesis by plastics in rats and its relation to the presarcomatous stage. Cancer 1958;11:204-213.
Patterson PJ, Buckley JF, Smith M, et al: Injectable silicone macroparticles for post-prostatectomy incontinence. J Urol 1993;149:235A.
Politano VA: Periurethral Teflon injection for urinary incontinence. Urol Clin North Am 1978;5:415-422.
Politano VA: Periurethral polytetrafluoroethylene injection for urinary incontinence. J Urol 1982;127:439-442.
Politano VA: Transurethral Polytef injection for post-prostatectomy urinary incontinence. Br J Urol 1992:69:26-28.
Politano VA, Small MP, Harper JM, et al: Periurethral Teflon injection for urinary incontinence. J Urol 1974;111:180-183.
Press SM, Badlani GH: Injection therapy for urinary incontinence. AUA Update Series 1995:14:14-20.
Pycha A, Klinger CH, Haitel A, et al: 3 years experience with implantable microballoons for the treatment of intrinsic sphincter deficiency. J Urol 2000;161(Suppl):307.
Quackels R: Deux incontinence apres adenonectomie: Queries par injection de paraffine dans la perinée. Acta Urol Belg 1955;23:259-262.
Remacle M, Marbaix E: Collagen implants in the human larynx. Arch Otorhinolaryngol 1988;245:203-209.
Richardson TD, Kennelly MJ, Faerber GJ: Endoscopic injection of glutaraldehyde cross-linked collagen for the treatment of intrinsic sphincteric deficiency in women. Urology 1995;46:378-381.
Ross JR, Kay R, Appell R: Preliminary results of periurethral collagen injection for the treatment of urinary incontinence in children. Presented at the 69th Annual Meeting of the North Central Section, AUA, Minneapolis, 1995.
Sachse H: Treatment of urinary incontinence with sclerosing solutions: Indications, results, complications. Urol Int 1963,15:225-244.
Sanfilippo F, Shelburne J, Ingram P: Analysis of a Polytef granuloma mimicking a cold thyroid nodule 17 months after laryngeal injection. Ultrastruc Pathol 1980:1:471-475.
Santarosa RP, Blaivas JG: Periurethral injection of autologous fat for the treatment of sphincteric incontinence. J Urol 1994;151:607-611.
Schulman CC, Simon J, Wespes E, et al: Endoscopic injection of Teflon for female urinary incontinence. Eur Urol 1983;9:246-247.
Scott FB: The artificial urinary sphincter experience in adults. Urol Clin North Am 1989:16:105-117.
Scott FB, Bradley WE, Timm GW: Treatment of urinary incontinence by an implantable prosthetic sphincter. Urology 1973;1:252-259.
Shortliffe LM, Freiha FS, Kessler R, et al: Treatment of urinary incontinence by the periurethral implantation of glutaraldehyde cross-linked collagen. J Urol 1989,141:538-541.
Sheriff MK, Foley S, McFarlane S, et al: Endoscopic correction of intractible stress incontinence with silicone micro-implants. Eur Urol 1997;32:284-288.
Smith DN, Appell RA, Winters JC, et al: Collagen injection therapy for female intrinsic sphincter deficiency. J Urol 152:1275-1278.
Steele AC, Kohli N, Karram MM: Periurethral collagen injection for stress incontinence with and without urethral hypermobility. Obstet Gynecol 2000:95:322-331.
Stegman S, Chu S, Bensch K, et al: A light and electron microscopic evaluation of Zyderm and Zyplast implants in aging human facial skin: A pilot study. Arch Dermatol 1987;123:1644-1649.
Stenberg A, Larsson G, Johnson P, et al: DiHA Dextran Copolymer, a new biocompatible material for endoscopic treatment of stress incontinent women. Acta Obstet Gynecol Scand 1999;78:436-442.
Stone JW, Arnold GE: Human larynx injected with Teflon paste: Histologic study of innervation and tissue reaction. Arch Otolaryngol 1967;86:550-562.
Stothers L, Chopra A, Raz S: A cost-effectiveness and utility analysis of the artificial urinary sphincter and collagen injection in the treatment of post-prostatectomy incontinence. J Urol 1995;153:278A.

Stothers L, Goldenberg SL: Delayed hypersensitivity and systemic arthralgia following transurethral collagen injection for stress urinary incontinence. J Urol 1998;159:1507-1509.

Strasser H, Stenzl A, Bartsch G: Intraurethral Macroplastique injections in treatment of urinary stress incontinence. Eur Urol 1999;35 (Suppl 2):14

Striker P, Haylen B: Injectable collagen for type 3 female stress incontinence: The first 50 Australian patients. Med J Aust 1993;158:89-91.

Swami S, Batista JE, Abrams P: Collagen for female genuine stress incontinence after minimum 2-year follow-up. Br J Urol 1995;76:156-160.

Swami SK, Eckford SD, Abrams P: Collagen injections for female stress incontinence: Conclusions of a multistage analysis and results. J Urol 1994;151:479A.

Sweat SD, Lightner DJ: Complications of sterile abscess formation and pulmonary embolism following periurethral bulking agents. J Urol 1999;161:93-96.

Tschopp PJ, Wesley-James T, Spekkens A, et al: Collagen injections for urinary stress incontinence in a small urban urology practice: Time to failure analysis of 99 cases. J Urol 1999;162:779-783.

Vandenbossche M, Delhobe O, Dumortier P, et al: Endoscopic treatment of reflux: Experimental study and review of Teflon and collagen. Eur Urol 1994;23:386.

Vorstman B, Lockhart JL, Kaufman MR, et al: Polytetrafluoroethylene injections for urinary incontinence in children. J Urol 1985;133:248-250.

Walker RS, Wilson K, Clark AE: Injectable bioglass as a potential substitute for injectable polytetrafluorethylene. J Urol 1992;148:645-647.

Wan J, McGuire EJ, Bloom DA, et al: The treatment of urinary incontinence in children using glutaraldehyde cross-linked collagen. J Urol 1992;148:127-130.

Winters JC, Appell RA: Periurethral injection of collagen in the treatment of intrinsic sphincteric deficiency in the female patient. Urol Clin North Am 1995;22:673-678.

Winters JC, Appell RA: Collagen injection therapy in the treatment of urinary incontinence. Tech Urol 1996;2:59-64.

Yokoyama T, Chancellor MB, Watanabe T, et al: Primary myoblast injection into urethra and bladder as a potential treatment of stress urinary incontinence and impaired detrusor contractility: Long-term survival without significant cytotoxicity. J Urol 2000;161(Suppl):307.

34
IMPLANTE DE ESFÍNTER GENITOURINARIO ARTIFICIAL

John J. Smith III
y David M. Barrett

Perspectiva histórica

Selección del paciente

Evaluación del paciente

Preparación del paciente y procedimiento quirúrgico
Técnica
Manguito en el cuello vesical femenino
Colocación del manguito en niños
Segmentos intestinales
Prótesis peniana

Complicaciones

Resultados

Conclusiones y futuro

La función del tracto urinario inferior es el almacenamiento de orina en condiciones de baja presión y la expulsión de la orina en los momentos apropiados. La falla de esta función de depósito puede ser consecuencia de hiperactividad o hipersensibilidad del detrusor o de incompetencia del esfínter, o de ambos trastornos. Como tratamiento de la incontinencia relacionada con la segunda alteración, la colocación de un esfínter urinario artificial (EUA) puede ofrecer continencia y bienestar fisiológico y social.

La implementación de la prueba del antígeno específico de próstata produjo un período de una cantidad imprecedente de hombres a los que se les diagnosticó cáncer de próstata en la década de 1990. Esta prueba llevó a un aumento significativo en el número de prostatectomías radicales realizadas. A pesar de la popularidad de la operación, las tasas de incontinencia informadas variaron entre el 3 y el 60% (Fowler y col., 1993; Litwiller y col., 1995). Aunque se abogó por una terapéutica menos invasiva, como los agentes que mejoran la masa uretral, en la comparación el EUA se ve favorecido debido a los costos (Brown y col., 1998), y aún es el tratamiento más confiable de los pacientes con incontinencia por falta de eficiencia del esfínter luego de una prostatectomía.

Mujeres con deficiencia intrínseca del esfínter también se trataron con un EUA. La práctica de colocar un cabestrillo subureteral disminuyó el uso del esfínter artificial, e hizo del EUA un procedimiento de último recurso en la mayoría de las mujeres.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

Desde que se dio a conocer la incontinencia hubo intentos de compilarla, disimularla y prevenirla. El primer dispositivo protésico en la era moderna para incrementar la resistencia uretral fue fabricado por Berry (1961). Siguió Kaufman (1973), con una prótesis en forma de disco llena de gel. Ambos dispositivos intentaban aumentar la resistencia uretral por medio de una compresión pasiva de la uretra. Scott y col. (1973) comunicaron el uso de una prótesis siliconada, que era una banda o manguito inflable para ser colocada alrededor de la uretra o el cuello vesical, bombas de inflado y desinflado separadas, y un reservorio. Rosen (1978) también fabricó una prótesis, que era una grapa de tres ramas, con la uretra colocada entre las ramas. Sin embargo, debido a que la presión en la uretra no pudo regularse, la falla era común.

Entre las numerosas razones que llevaron al fracaso durante los primeros años del desarrollo de estos dispositivos y técnicas se incluyeron erosión uretral, formación de aneurisma en el balón, infección y mal funcionamiento del dispositivo. Los fracasos tardíos usualmente consistieron en atrofia uretral y fatiga mecánica.

Los desarrollos posteriores en el diseño del EUA se produjeron durante la década siguiente. Algunos fueron la reducción a un único control de la bomba de inflado y desinflado, y balones de diferentes presiones para otorgar los rangos actuales de presión, en función de las caracte-

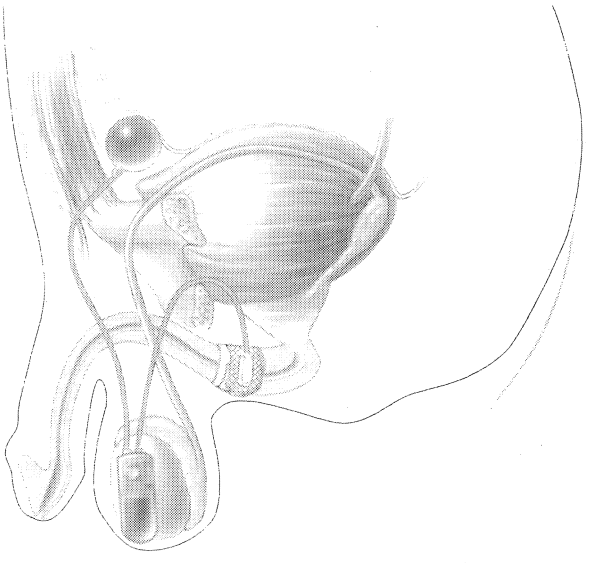


Fig. 34-1. Esfínter urinario artificial en el hombre.

rísticas del tejido del sitio de implantación. Los componentes siliconados se recubrieron para reducir la incidencia de filtraciones. Un botón de desactivación permitió períodos de presión uretral directa reducida, por ejemplo, cuando el paciente estaba en decúbito dorsal (cuando dormía), en un intento por prolongar la vida del dispositivo y reducir la incidencia de erosión. **Tal vez de más importancia, en 1987, American Medical Systems** (Pfizer, AMS) **introdujo un manguito con soporte estrecho para mejorar la transmisión de la presión al tejido subyacente y disminuir la posibilidad de erosión y la incidencia de atrofia de tejido. Se documentó que este cambio de diseño disminuye la incidencia de atrofia de tejido secundaria a la presión y la erosión** (Leo y Barrett, 1993). La última modificación es una tubuladura resistente a la torsión y codificada por colores para mejorar la facilidad de implantación y confiabilidad del dispositivo (fig. 34-1).

SELECCIÓN DEL PACIENTE

La indicación más común para la implantación de un EUA es la incontinencia posterior a una prostatectomía (Pérez y Webster, 1992). Un EUA está indicado en pacientes después de fractura de pelvis, reconstrucción uretral o daño a la médula espinal, si se asume que la disponibilidad y la contractilidad vesicales asociadas con ellos son pasibles de manejo. En forma similar, los pacientes con vejiga neurogénica en conjunción con una disfunción esfintérica pueden ser candidatos para el implante de un EUA. Un buen número de pacientes con trastornos congénitos, incluidos mielomeningocele y, menos comúnmente, agenesias sacras y extrofia/epispadias, que pueden conducir a una pérdida de la función del esfínter, pueden beneficiarse con la colocación de un EUA.

El común denominador en cada una de estas situaciones clínicas es la pérdida de una resistencia uretral adecuada. El EUA fue específicamente diseñado para usarse en pacientes con ausencia o incompetencia del esfínter. **Este dispositivo tiene la ventaja de otorgar una presión de compresión tisular fisiológicamente consistente, que se retira cuando éste se abre para permitir el vaciamiento normal o la cateterización, si es necesaria.** La incontinencia urinaria puede ser una complicación mayor de la prostatectomía radical perineal o retropúbica, así como de la transuretral. **Debe permitirse un mínimo de 6 meses entre el momento de la prostatectomía radical y la colocación de un EUA, porque la incontinencia puede mejorar en forma dramática durante ese tiempo.**

La incontinencia esfintérica urinaria en las pacientes mujeres suele manejarse mejor con suspención vesical, uretropexia o cabestrillo suburetral. El defecto del soporte pelviano se trata mejor con modalidades alternativas. Sin embargo, las mujeres con déficit neurogénico cuya afección responde mal a la cirugía convencional pueden convertirse en buenos casos para la colocación de un EUA. **En las mujeres el cuello vesical es el único sitio para la colocación del manguito, y a todas debería enseñárseles la autocateterización intermitente aséptica prequirúrgica.** Esta maniobra puede ser importante si sobreviene una retención posoperatoria. La autocateterización aséptica no llevó a un aumento en las complicaciones en pacientes con EUA (Barrett y Furlow, 1984). La inyección previa de colágeno no es una contraindicación para el EUA en pacientes masculinos o femeninos.

La colocación de un EUA está contraindicada en pacientes con distensibilidad vesical deficiente, hiperreflexia del detrusor de bajo volumen, disinergia del esfínter del detrusor y estrechez uretral recurrente inestable o enfermedad diverticular. Otras contraindicaciones relativas para la implantación son enfermedad litiásica activa o tumores recurrentes de vejiga, que requerirían maniobras frecuentes de franqueo instrumental del esfínter, que aumentan el riesgo de erosión por el manguito. Si las afecciones anteriores pueden tratarse por medio de una combinación de intervenciones quirúrgicas y farmacológicas, como cistoplastia de ampliación o reparación de la estrechez, muchos de estos pacientes pueden convertirse en candidatos adecuados para la colocación del EUA.

Desde un punto de vista práctico, cualquier infección urinaria, genital o perineal activa debe curarse o mejorarse a fin de reducir los riesgos de infección en el momento de la implantación. Pacientes con excoriaciones de la piel o dermatitis severas se tratan mejor con una sonda Foley permanente antes de la operación. El resultado óptimo se obtiene cuando el paciente tiene la motivación intelectual y la destreza manual para trabajar el dispositivo en forma apropiada. Los sujetos que carecen de estas habilidades físicas o cognitivas son malos candidatos para la implantación del EUA.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE

Todos los pacientes a los que se considera pasibles de la colocación de un EUA deben someterse a un examen

urodinámico y endoscópico con el fin de evaluar la función de vaciado vesical e identificar cualquier anomalía anatómica que pudiera comprometer la eficacia del esfínter. **Hasta los individuos con insuficiencia evidente del esfínter necesitan examinarse en busca de anomalías coexistentes o coincidentes que puedan impedir el éxito con un esfínter implantado.** Además, deben completarse, como evaluación preliminar, estudios del tracto urinario alto, por lo general con un urograma excretor para descartar cualquier anomalía anatómica o enfermedad litiásica.

En todos los candidatos se efectúan pruebas urodinámicas, preferentemente con capacidad de video. Para detectar contracciones no inhibidas durante la fase de llenado, que pueden anunciar una futura incontinencia posoperatoria se usa un medio líquido. Asimismo, una distensibilidad deficiente puede llevar a un incremento rápido de la presión intravesical durante el llenado, lo que genera incontinencia persistente y hasta cambios adversos en el tracto urinario superior. Así sea mediante fármacos anticolinérgicos o una cistoplastia de ampliación, es imperativo obtener un reservorio de baja presión antes del implante de un EUA. Por otra parte, **si se descubre un reflujo grado 2 o superior, debe corregirse antes de la implantación de un EUA**.

Una vejiga atónica con una gran capacidad es probable que requiera autocateterización por parte del paciente para lograr el vaciamiento. Esto puede necesitar la colocación del manguito en el nivel del cuello vesical. En pacientes con daño neurológico en la motoneurona superior pueden aparecer presiones elevadas de punto de pérdida vesical, con disinergia detrusor/esfínter externo, y requerir esfinterotomía para aliviar la obstrucción antes de la colocación del esfínter. Las pruebas urodinámicas con frecuencia descubren estas anomalías y permiten acciones correctivas antes de colocar el EUA.

La cistoscopia es igualmente importante en la evaluación preoperatoria de un candidato para la colocación del esfínter. Afecciones uretrales y vesicales, como falsa vía, estrecheces, divertículos, cuerpos extraños y contracturas deben localizarse antes de la implantación. Una reconstrucción previa o una reparación de la uretra pueden impedir la colocación del manguito en este nivel, y debe escogerse un sitio alternativo. **Además, suele ser necesario esperar al menos 3 meses después de una incisión de una contractura del cuello vesical para determinar si éste permanece estable, capaz de aceptar un catéter 14-Fr, antes de abrir.** Otros médicos (Mark y col., 1994) eligieron tratar estos trastornos en forma sincrónica. La inspección visual de la mucosa uretral puede prestar información crítica sobre la salud de la vascularización del tejido, lo que puede ser importante en pacientes con historia de traumatismo o terapia radiante previa.

PREPARACIÓN DEL PACIENTE Y PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

Igual que en la implantación de otros dispositivos mecánicos, los antibióticos y una preparación apropiada de la piel son cruciales. Todos los pacientes deben tener un cultivo de orina estéril. Se los instruye para que tomen una ducha antiséptica y tengan una preparación intestinal limitada antes de la cirugía. **Todos deben reconocer y aceptar que puede ser posible una intervención quirúrgica adicional en algún momento en el futuro, incluidos los ajustes o las reparaciones por falla mecánica, así como la extirpación del dispositivo en la eventualidad de una infección periprotésica. Los pacientes deben estar motivados y confiados.** Las mujeres en edad fértil deben estar advertidas de que, aunque un implante EUA no es una contraindicación para el embarazo, puede ser necesario indicar una cesárea electiva en el embarazo a término para minimizar los riesgos de daño o erosión del esfínter. Durante el último trimestre se debe desactivar el esfínter para reducir la presión sobre el manguito y disminuir el riesgo de erosión (Barrett y Parulkar, 1989).

Se administran antibióticos parenterales de amplio espectro, habitualmente un aminoglucósido (gentamicina) y un glucopéptido (vancomicina), para obtener niveles apropiados en suero y tejidos. El vello se retira justo antes de la operación, y sigue una friega de la piel de 10 minutos. Se utiliza una solución antibiótica de irrigación en forma generosa durante todo el procedimiento.

El hombre a quien se coloca el manguito en el cuello vesical se pone en decúbito dorsal con las piernas ligeramente abducidas. Puede usarse un tubo rectal para ayudar a identificar el recto durante la cirugía. En las mujeres se coloca un taponaje impregnado en yodoformo en la vagina para ayudar a identificar el plano entre la vagina y el cuello vesical. El paciente en el que se implantará el manguito uretral se coloca en posición de litotomía dorsal, con las piernas aseguradas con cuidado en estribos Allen. Todos los pacientes tienen un catéter pequeño 12 a 16 Fr colocado en la vejiga.

Técnica

En los varones **la uretra bulbar es el sitio de implantación más común**. La exposición se obtiene a través de una incisión en la línea media perineal. La disección a bisturí y roma permiten identificar el músculo bulbocavernoso. Aunque muchos cirujanos separan el músculo, es usual dejarlo intacto. Una disección cuidadosa, circunferencialmente alejada del tejido que recubre los cuerpos cavernosos, se completa con un plano de 2 cm de ancho para acomodar el manguito. **Debe tenerse especial cuidado en no dañar la uretra allí donde está fijada al tabique de los cuerpos cavernosos en la posición 12 en punto. Éste suele ser el punto más dificultoso de la disección y el sitio de la mayoría de las lesiones uretrales.** En los adultos en general se usa un manguito de 4,5 cm. Entonces, se crea un túnel subcutáneo hacia la parte baja del abdomen para la conexión con el reservorio.

Se realiza una incisión transversa pequeña sobre el músculo recto inferior en el lado donde se colocará la bomba. Éste suele ser el lado de la mano dominante del paciente. El reservorio del balón puede colocarse en un bolsillo pequeño en el espacio paravesical o, si es necesario por una cirugía previa, en la cavidad intraabdominal. Por lo general se elige un reservorio de presión de 61 a 70 cm de H_2O.

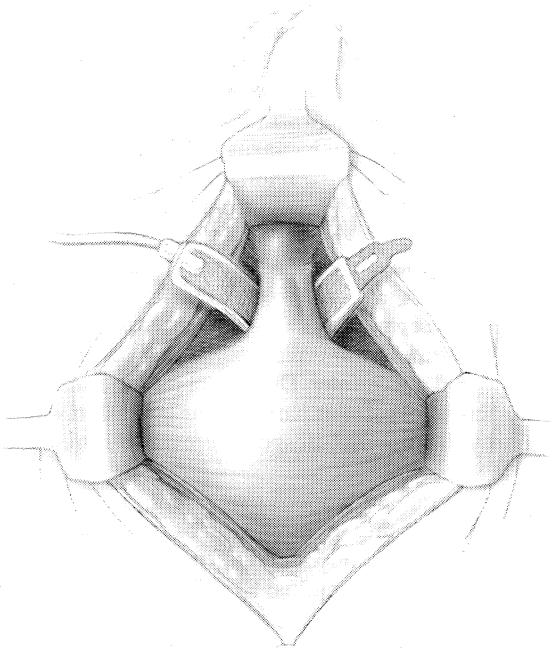


Fig. 34-2. Colocación del manguito en el cuello vesical.

En un paciente con antecedentes de radiación o cirugía el reservorio de 51 a 60 cm de H_2O puede causar menos presión tisular y minimizar el riesgo de erosión.

La bomba del esfínter se coloca en el escroto subordinado. El plano por encima de la fascia se descubre desde el escroto hasta el abdomen para crear un saco subcutáneo en el dartos. Esta maniobra puede efectuarse en forma roma o con la ayuda de los dilatadores de Hegar. Cuando todos los componentes están en posición, entonces se conectan. El dispositivo se prueba dos o tres veces para asegurar sus ciclos y funciones. **Entonces se desactiva por 6 a 8 semanas. Esta activación postergada asegura que no haya ningún traumatismo tisular indebido durante la fase de curación.** La incisión se cierra por planos con material de sutura reabsorbible.

En los varones, para colocar el manguito en el cuello vesical, el espacio retropúbico se descubre y expone hacia abajo hasta la fascia endopélvica. Mediante una combinación de disección a bisturí y roma, **se expone un plano entre el cuello vesical y el recto. La palpación de la sonda rectal colocada con anterioridad facilita la identificación del plano apropiado. Si se produce daño rectal, el procedimiento debe abandonarse.** Sin embargo, en la eventualidad de una pequeña lesión vesical puntual, si el tejido está bien vascularizado, es posible la reparación en dos planos con material de sutura reabsorbible 3-0 o 4-0. El ancho de la disección posterior debe ser de 2 cm para permitir una colocación cómoda de la banda. En un adulto varón es normal usar un manguito de 8 a 14 cm. Después de que el manguito está alrededor de la vejiga y asegurado, se pasa a través del vientre del músculo recto y la fascia anterior para conectarse más tarde al mecanismo de la bomba.

La tubuladura del reservorio del balón viene del espacio prevesical. Ésta se conecta al manguito, que aún está desactivado. **Se utiliza de rutina un reservorio de 61 a 70 cm de H_2O de presión; sin embargo, si se necesita un manguito más grande, puede usarse un reservorio de 71 a 80 cm de H_2O de presión.** La bomba se coloca en el lado homolateral, en un bolsillo hemiescrotal lateral, como se describió antes. Se realizan todas las conexiones y se prueba el sistema.

Manguito en el cuello vesical femenino

El papel de un EUA para las mujeres disminuyó debido a la popularidad del cabestrillo uretral, fácil de colocar, con una tasa de complicaciones relativamente baja. El cuello vesical es el único sitio para la colocación del manguito en la mujer (fig. 34-2). Puede abordarse por la vía abdominal o transvaginal (Abbassian, 1988; Appell, 1988; Hadley, 1991). La elección del abordaje quirúrgico depende de la preferencia del cirujano y de su familiaridad con la técnica (Elliott y Barrett, 1998a).

En la disección retropúbica, similar a la realizada en el hombre, se expone un plano por encima a la fascia endopélvica y por debajo los uréteres en el nivel donde éstos entran en el trígono. Si el plano es difícil de identificar, puede ser prudente abrir la vejiga fuera de la línea media y completar la disección. Como en descripciones previas, se necesita un área circunferencial cómoda de 2 cm para colocar el manguito. **Entonces se realiza una prueba para comprobar que no haya pérdida por la orina, para lo que se llena ésta con tintura de azul de metileno. Cualquier daño se cierra por planos con material de sutura no reabsorbible.**

La medida del manguito es crítica en la mujer. **Rara vez el tamaño excede los 10 cm. Si eso ocurre, puede significar una disección extensa. Muchas pacientes requieren manguitos de 6 a 8 cm.** Después de que se colocó la tubuladura alrededor del cuello, ésta se pasa a través del músculo recto y la fascia anterior cerca del anillo inguinal interno, y se prepara para conectarla al mecanismo de la bomba.

Ésta se coloca con la ayuda de dilatadores de Hegar en un bolsillo subcutáneo del labio mayor. Entonces se realizan las conexiones y se prueba el sistema.

Appell (1988) popularizó la **técnica transvaginal para la colocación del manguito. Para la disección se usa una incisión en U invertida, con el ápice en la uretra media.** Se ingresa en el espacio retropúbico, a cada lado, y se realiza una disección retropúbica roma. Cirugías previas en la región pueden causar una disección dificultosa y justifican la conversión a un abordaje a cielo abierto. Cuando el área está libre, una cinta de medición puede confirmar el tamaño apropiado del manguito. En este momento se hace una incisión abdominal pequeña para colocar el reservorio en el espacio prevesical. En forma simultánea la tubuladura del manguito se guía con suavidad hacia el área retropúbica y a través de la fascia rectal anterior. Se realiza un bolsillo subcutáneo como se describió antes. El reservorio se llenó con 22 mL de líquido, y todos los componentes se conectan y prueban (fig. 34-3).

Colocación del manguito en niños

La selección apropiada de niños permite hallar candidatos para la implantación de un EUA (Levesque y col., 1996; Light y col., 1983; González y col., 1989a). **El cuello vesical es el único sitio en ambos sexos para la colocación del manguito. Los niños deben tener edad suficiente para realizar la autocateterización y tener buena destreza para manejar el mecanismo de la bomba.** La edad mínima usual para la implantación del esfínter es 6 años para los varones y 8 a 9 para las niñas. Además, es usual que los pacientes pediátricos requieran tanto una ampliación vesical como la colocación del esfínter para lograr la continencia. Adams y col. (1989) y González y col. (1989b) informaron que los procedimientos simultáneos pueden realizarse con seguridad, con un pequeño incremento en la tasa de erosión e infección. Otros autores (Miller y col., 1998) encontraron que la colocación simultánea se asociaba con una tasa de infección más alta. La tasa de infección simultánea más baja se obtiene con el uso de un segmento gástrico. El tamaño usual del manguito y el reservorio en los niños es de 6 a 8 cm y de 61 a 70 cm, respectivamente.

La erosión y la infección son más frecuentes en niños que en adultos. Estas complicaciones derivan en la remoción del dispositivo en el 13 al 25% de los pacientes (Adams y col., 1989; Bosco y col., 1991). Además, en los niños es probable que se desarrollen cambios del tracto urinario superior, secundarios a las afecciones vesicales, después de la colocación del esfínter y éstos justifican un seguimiento estricto. También es común que se requieran revisiones y alargamientos de las tubuladuras a medida que el niño crece. Se pueden esperar pronósticos excelentes en los niños seleccionados de manera correcta.

Segmentos intestinales

Se comunicaron casos de implantación de un EUA en pacientes con cistoplastia de ampliación vesical o con operaciones de derivación (González y col., 1989b; de Badiola y col.,1992; Light y col., 1995; Kaefer y col., 1997). **Ambos procedimientos se asocian con un riesgo disminuido de deterioro del tracto urinario superior, dado que se crea un reservorio de baja presión.** En general, se realiza primero la parte reconstructiva de la operación con intestino. El manguito se coloca alrededor del cuello vesical o a través de una ventana mesentérica. Por medio de un EUA se asegura el mecanismo de continencia. Se recuerda que se evaluó a estos pacientes antes de la operación y no tienen un mecanismo de continencia adecuado se puede esperar incontinencia secundaria a sus hallazgos patológicos.

Hay alguna controversia respecto de la implantación simultánea de un EUA en oposición a un procedimiento por etapas. Muchos autores apoyan la colocación simultánea, con tasas de infección del 6,9 al 20%, según el segmento de intestino usado (Miller y col., 1998). Otros autores, incluidos Strawbridge y col. (1989) y González y col. (1995) comunicaron tasas similares, en esfínteres precolocados, que van del 0 al 11%. Sin embargo, Light y col. (1995) y Nurse y Mundy (1988), prefieren un abordaje sincrónico de la colocación del esfínter, e informaron tasas de infección bajas. Además de la infección, la erosión también puede ser un factor de complicación, que puede minimizarse con el uso de un reservorio de baja presión (fig. 34-4).

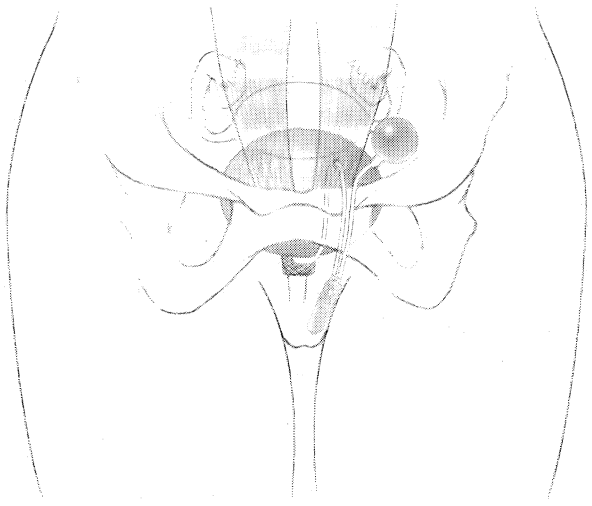


Fig. 34-3. Esfínter urinario artificial en la mujer.

Prótesis peniana

Hay debates similares en relación a la colocación de un EUA en forma simultánea o sincrónica con una prótesis peniana. En un procedimiento en dos tiempos, cual-

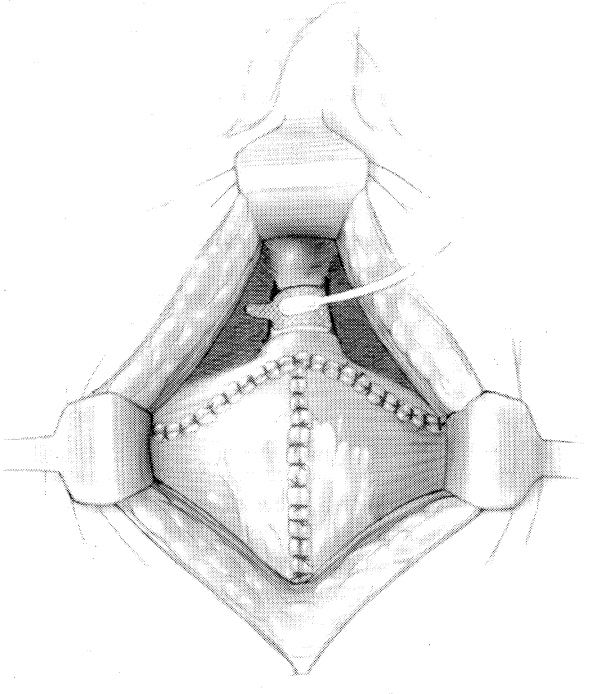


Fig. 34-4. Colocación del esfínter urinario artificial en un paciente con cistoplastia de ampliación.

quiera de los dos dispositivos puede colocarse primero. Antes de proceder con la segunda prótesis es importante una revisión cuidadosa del parte operatorio y de una radiografía del dispositivo implantado. Para la disección se usa el electrocauterio en corte porque no dañará el componente siliconado.

Para procedimientos simultáneos, el esfínter debe colocarse primero. Los componentes pueden conectarse, probarse y desactivarse antes de la inserción de la prótesis peniana. Los reservorios y las bombas respectivas se colocan en bolsillos separados en el espacio prevesical y el hemiescroto. Le corresponde al cirujano considerar una varilla semirrígida o un dispositivo de componente inflable, dado que estos dispositivos pueden colocarse a través de una incisión dorsal subcoronal. En la eventualidad de una infección, es muy probable que todos los componentes estén involucrados y requieran extracción.

En una revisión de implantes combinados de un EUA y prótesis penianas, Parulkar y Barrett (1989) comunicaron una tasa satisfactoria de continencia del 95%, con una tasa de funcionalidad de la prótesis peniana del 98%. El riesgo de problemas mecánicos o funcionales no pareció elevado en 65 pacientes, lo que demuestra la seguridad del implante dual.

COMPLICACIONES

Las complicaciones asociadas con la colocación de un EUA pueden verse desde distintas perspectivas. Hay complicaciones mediatas e inmediatas, problemas del huésped y fallas mecánicas. Cada una de ellas se trata en forma individual.

El problema menor más común es el hematoma posoperatorio. Esta eventualidad se torna evidente desde el primer día, como una colección subcutánea en el escroto o el labio. Sin embargo, la mayoría se resuelve en forma espontánea, y solo un raro gran hematoma merece drenaje temporario. Una complicación temprana adicional es la retención urinaria. Aunque este trastorno casi siempre es resultado del edema posoperatorio, el mecanismo del esfínter debe examinarse para confirmar que el manguito esté desactivado. **Como complicación tardía, la retención urinaria puede señalar el desarrollo de una obstrucción proximal por una estrechez o una contractura del cuello vesical.** Es crítico desactivar el manguito por completo antes de embarcarse en un tratamiento endoscópico. Si se requiere drenaje prolongado debe colocarse una sonda suprapúbica bajo guía radioscópica. En pacientes con disfunciones neurológicas del vaciado, la retención urinaria o la incontinencia por rebosamiento pueden representar un cambio en la función vesical, que puede requerir una evaluación urodinámica nueva. Es infrecuente que la erosión por manguito se presente como retención.

La infección puede ser temprana, luego de meses o hasta años. La tasa total de infección asociada con implantes EUA primarios es de entre el 1 y el 3% (Blum, 1989; Carson, 1989). En situaciones retrospectivas, la tasa es ligeramente más alta. **Las infecciones tempranas se deben en mayor medida a contaminación bacteriana en el momento del implante. El implante de una prótesis conduce a una interacción entre los tejidos del huésped y el cuerpo extraño. Las bacterias presentes en el momento del implante pueden adherirse a los componentes de la prótesis. Los microorganismos más comunes en esta etapa son *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*** (Shandera y Thompson, 1994; Licht y col., 1995; Roberts y Barrett, 1999). **Las infecciones tardías suelen ser resultado de microorganismos gramnegativos o de otros patógenos menos virulentos. Todos los pacientes con implantes protésicos deberían tomar antibióticos antes de cualquier procedimiento odontológico o quirúrgico.**

Por lo general la primera señal de la infección es el dolor. Con frecuencia el paciente lo manifiesta en la región de la bomba escrotal. Algunos cirujanos trataron de usar el drenaje local. En la mayoría de los casos **la infección protésica requiere la extracción de todos los componentes del mecanismo esfinteriano. Después de un período de 3 a 6 meses, puede considerarse la reimplantación.**

La erosión del manguito también puede ser resultado de una infección. Cuando es temprana, suele ser consecuencia de una lesión uretral iatrogénica no reconocida o un adelgazamiento de la uretra anterior en el momento de la cirugía. Aunque puede presentarse en cualquier momento, se halla con mayor asiduidad entre el 3° y el 4° meses después de la implantación. Las quejas de presentación son dolor y tumefacción en el periné o el escroto, dolor referido al extremo del pene o hasta incontinencia recurrente y micción con sangre. La cistoscopia confirma la sospecha de erosión y la necesidad de retirar el implante.

Las otras razones para la erosión del manguito son atrofia de tejido y falla mecánica. La introducción de un sistema de manguito con soporte estrecho en 1987 parece haber disminuido la incidencia de erosión causada por presión mecánica adversa, al menos en dos grandes series (Light y Reynolds, 1992; Elliott y Barrett, 1998b). Si la banda debe extirparse, la tubuladura del mecanismo de la bomba puede dejarse en su sitio, cubierta, en preparación para una cirugía posterior en unos pocos meses. Frank y col. (2000) sugirieron que la implantación de novo, definida como la implantación después de retirar un esfínter colocado con anterioridad por erosión o infección, y luego de esperar un número de meses, se asocia con tasas de complicación comparables a las correspondientes a la implantación primaria. Por esta razón, los pacientes deberían ser animados a solicitar la reimplantación en estas situaciones.

La atrofia del tejido, resultado natural de la compresión del manguito en el tiempo, aún es una causa significativa de incontinencia recurrente, a pesar del desarrollo relativamente reciente de diseños de soporte estrecho. Si la evaluación urodinámica confirma la falta de resistencia uretral, el tratamiento puede abordarse de varias formas. La presión del balón puede aumentarse a la categoría más alta siguiente. Puede efectuarse una reducción en la medida del manguito, o intentarse una ubicación más proximal. Brito y col. (1993) y otros (Kowalczyk y col., 1996a, 1996b; Kabalin, 1996) aboga-

ron por el uso de manguitos en tándem. Este procedimiento puede llevarse a cabo adhiriendo 2 o 3 mL al reservorio y colocar un segundo manguito de 1,5 a 2 cm distal al existente. El circuito se conecta mediante un conector en Y. El dispositivo, similar a un implante nuevo, debe dejarse inactivado por alrededor de 6 semanas.

La incontinencia recurrente o persistente después de una implantación exitosa de un EUA es decepcionante, tanto para el paciente como para el cirujano. **Las mujeres con incontinencia persistente deben evaluarse para descartar fístula vesicovaginal.** Una evaluación sistemática suele definir el problema. Si se sospecha filtración, se requiere exploración quirúrgica. Dado que el sitio más común de filtraciones es la parte inferior del manguito, primero se realiza una incisión perineal. Si el manguito está bien, debe examinarse la tubuladura, seguida por el reservorio. La bomba es la última fuente probable de filtraciones. Si hay dificultades en localizar la pérdida, un ohmiómetro puede ayudar a determinar el sitio o el componente que falla (Parulkar y Barrett, 1990; Parulkar y col., 1996).

Las pacientes que se embarazan deben observarse de cerca. Muchos autores sugieren que el dispositivo se desactive en el tercer trimestre y, si eso no es posible, indudablemente debe desactivarse durante el trabajo de parto. Si se realizó una cistoplastia de ampliación además de la colocación del EUA, debería considerarse una operación cesárea (Donovan y col., 1985; Hill y col., 1990; Parulkar y Barrett, 1990; Fishman y Scott, 1993).

RESULTADOS

Varios autores publicaron resultados sobre el éxito del EUA en las eras anterior y posterior a la introducción del manguito de soporte estrecho. Este dispositivo versátil puede usarse para tratar a los pacientes con insuficiencia esfintérica por varias causas, incluidas prostatectomía radical, prostatectomía transuretral, radioterapia, mielomeningocele, epispadias/exstrofias y otras anomalías. La gran revisión, de Elliott y Barrett (1998b) abarca la experiencia de un cirujano durante un período de 11 años. La tasa de reoperación asociada con falla mecánica con el modelo antiguo era del 21%. Sin embargo, la tasa de reoperaciones con el modelo de soporte estrecho fue de solo el 12%. Además, el 90,4% de los pacientes estaba vivo con un funcionamiento apropiado del dispositivo. De los 323 pacientes en el grupo de estudio, 186 habían recibido prostatectomía radical.

La tasa de falla al primer intento, que requirió reoperación en mujeres, fue del 60% (6 de 10 pacientes). Appell (1988) comunicó resultados mejores en 34 pacientes, 19 de los cuales, hasta el momento, tenían 3 años de seguimiento, y todas se manifestaron secas. Tres requirieron revisiones quirúrgicas. Tres años después, Hadley (1991) informó sobre 14 mujeres, con un 93% de índice de continencia, definido como no más que un paño por día.

En el presente la tendencia en las mujeres es confeccionar un cabestrillo suburetral para la continencia. En muchas partes del mundo esta técnica reemplazó el uso del EUA. En época reciente resurgió el cabestrillo para hombres, otra técnica de compresión suburetral. Schaeffer y col. (1998) evaluaron su experiencia con esta técnica en 64 pacientes con incontinencia urinaria después de una prostatectomía radical. Solo el 56% obtuvo continencia; otro 8% mejoró en grado significativo. Las tasas de procedimientos de corrección, erosión e infección fueron del 27, el 6 y el 3%, respectivamente. Otro autor (Jorion, 1997) defendió el uso de un cabestrillo aponeurótico en el momento de la prostatectomía radical. Colocado por debajo de la anastomosis, este procedimiento se asoció con un retorno más temprano a la continencia. Más aún, a los 6 meses no se halló diferencia estadística alguna en las tasas de continencia entre aquellos con cabestrillo simultáneo y los que no lo tenían.

Como se expuso antes, un EUA también es una opción viable en niños. Las tasas de continencia van desde un 62 hasta un 90% (Bosco y col., 1991; Decter y col., 1988; González y col., 1989a; Barrett y Parulkar, 1989). Puede ser necesario combinar otros procedimientos operatorios con la implantación de un EUA debido a la distensibilidad vesical. **Las tasas de éxito entre niños y niñas parecen aproximadamente iguales, aunque las niñas con operaciones previas sobre el cuello vesical tienen un riesgo más alto de erosión del manguito.**

CONCLUSIONES Y FUTURO

Cuando se implanta en pacientes cuidadosamente seleccionados, el EUA se asocia con tasas de éxito elevadas, e índices de complicaciones relativamente bajos. Subpoblaciones, como los pacientes irradiados o que tienen vejiga neurogénica, presentan una incidencia de infección y erosión levemente más alta. La integración de principios fisiológicos con información biológica nueva llevarán a resultados mejores. Es favorable un abordaje específico para cada paciente, dado que ningún procedimiento será apropiado para todas las situaciones.

El esfínter mecánico uretral ideal aún no se desarrolló. Un diseño efectivo, confiable y fácil de operar con un pequeño o ningún riesgo de erosión del tejido o atrofia que pueda cambiar la resistencia con la actividad aguarda la imaginación colectiva de una nueva generación de urólogos.

BIBLIOGRAFÍA

Abbassian A: A new operation for insertion of the artificial sphincter. J Urol 1988;140:512-513.

Adams MC, Mitchell ME, Rink RC: Artificial urinary sphincters in the pediatric population. Presented at Meeting of the American Urological Association, Dallas, May 1989.

Appell RA: Techniques and results in the implantation of the artificial urinary sphincter in women with type III stress urinary incontinence by a vaginal approach. Neurourol Urodyn 1988;7:613-619.

Barrett DM, Furlow WL: Incontinence, intermittent self-catheterization and the artificial genitourinary sphincter. J Urol 1984;132:268-269.

Barrett DM, Parulkar BG: The artificial sphincter (AS-800): Experience in children and young adults. Urol Clin North Am 1989;16:119-132.

Berry JL: A new procedure for correction of urinary incontinence: Preliminary report. J Urol 1961;85:771-775.

Blum MD: Infections of genitourinary prostheses. Infect Dis Clin North Am 1989;3:259-274.

Bosco PJ, Bauer SB, Colodny AH, et al: The long-term results of artifical sphincters in children. J Urol 1991;146:396-399.

Brito CC, Mulcahy JJ, Mitchell ME, Adams MC: Use of a double cuff AMS800 urinary sphincter for severe stress incontinence. J Urol 1993;149:283-285.

Brown JA, Elliott DS, Barren DM: Postprostatectomy urinary incontinence: A comparison of the cost of conservative versus surgical management. Urology 1998;51:715-720.

Carson CC: Infections in genitourinary prostheses. Urol Clin North Am 1989;16:139-147.

de Badiola FI, Castro-Diaz D, Hart-Austin C, Gonzalez R: Influence of preoperative bladder capacity and compliance on the outcome of artificial sphincter implantation in patients with neurogenic sphincter incompetence. J Urol 1992;148:1493-1495.

Decter RM, Roth DR, Fishman IJ, Shabsigh R, et al: Use of the Artificial Sphincter 800 device in exstrophy and epispadias. J Urol 1988; 140:1202-1203.

Donovan MG, Barrett DM, Furlow WL: Use of the artificial sphincter in the management of severe incontinence in females. Surg Gynecol Obstet 1985;161:17-20.

Elliott DS, Barrett DM: The artificial urinary sphincter in the female: Indications for use, surgical approach and results. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 1998a;9:409-415.

Elliott DS, Barrett DM: Mayo Clinic long-term analysis of the functional durability of the AMS 800 artificial urinary sphincter: A review of 323 cases. J Urol 1998b;159:1206-1208.

Elliott DS, Barrett DM: The artificial genitourinary sphincter. Digital Urol J, September 1998c. www.duj.com.

Fishman IJ, Scott FB: Pregnancy in patients with artificial urinary sphincter. J Urol 1993;150:340-341.

Fowler FJ Jr, Barry MJ, Lu-Yao G, et al: Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy. The National Medicare Experience: 1988-1990 (updated June 1993). Urology 1993; 42:622-629.

Frank I, Elliott DS, Barrett DM: Success of de novo reimplantation of the artificial genitourinary sphincter. J Urol 2000;163:1702-1703.

Gonzalez R, Koleilat N, Austin C, Sidi AA: The artificial sphincter AS800 in congenital urinary incontinence. J Urol 1989a:142:512-521.

Gonzalez R, Merino FG, Vaughn M: Long-term results of the artificial urinary sphincter in male patients with neurogenic bladder. J Urol 1995;154:769-770.

Gonzalez R, Nguyen DH, Koleilat N, Sidi AA: Compatibility of enterocystoplasty and the artificial urinary sphincter. J Urol 1989b;142: 502-504.

Hadley RH: The artificial sphincter in the female. Probl Urol 1991;5: 123-133.

Hill DE, Chantigian PM, Kramer SA: Pregnancy after augmentation cystoplasty. Surg Gynecol Obstet 1990:170:485-487.

Jorion JL: Rectus fascial sling suspension of the vesicourethral anastomosis after radical prostatectomy. J Urol 1997:157:926-928.

Kabalin JN: Addition of a second urethral cuff to enhance performance of the artificial urinary sphincter. J Urol 1996;156:1302-1304.

Kaefer M, McLaughlin KP, Rink RC, et al: Upsizing of the artificial urinary sphincter cuff to facilitate spontaneous voiding. Urology 1997;50:106-109.

Kaufman JJ: Treatment of post-prostatectomy urinary incontinence using a silicone gel prosthesis. Br J Urol 1973:45:646-653.

Kowalczyk JJ, Spicer DL, Mulcahy JJ: Long-term experience with the double-cuff AMS 800 artificial urinary sphincter. Urology 1996a;47: 895-897.

Kowalczyk JJ, Spicer DL, Mulcahy JJ: Erosion rate of the double cuff AMS800 artificial urinary sphincter: long-term followup. J Urol 1996b;156:1300-1301.

Leo ME, Barrett DM: Success of the narrow-backed cuff design of the AMS800 artifical urinary sphincter: Analysis of 144 patients. J Urol 1993;150:1412-1414.

Levesque PE, Bauer SB, Atala A, et al: Ten-year experience with the artificial urinary sphincter in children. J Urol 1996;156:625-628.

Licht MR, Montague DK, Angermeier KW, Lakin MM: Cultures from genitourinary prostheses at reoperation: Questioning the role of *Staphylococcus epidermidis* in periprosthetic infection. J Urol 1995; 154:387-390.

Light JK, Hawila M, Scott FB: Treatment of urinary incontinence in children: The artificial sphincter versus other methods. J Urol 1983; 130:518-521.

Light JK, Lapin S, Vohra S: Combined use of bowel and the artificial urinary sphincter in reconstruction of the lower urinary tract: Infectious complications. J Urol 1995;153:331-333.

Light JK, Reynolds JC: Impact of the new cuff design on reliability of the AS800 artificial urinary sphincter. J Urol 1992;147:609-611.

Litwiller SE, Djavan B, Richier J, et al: Radical retropubic prostatectomy in a community practice setting: Analysis of long-term outcomes, continence and potency status, and retreatment rates. (Abstract 94.) J Urol 1995; 153:252A.

Mark S, Perez LM, Webster GD: Synchronous management of anastomotic contracture and stress urinary incontinence following radical prostatectomy. J Urol 1994;151:1202-1204.

Miller EA, Mayo M, Kwan D, Mitchell M: Simultaneous augmentation cystoplasty and artificial urinary sphincter placement: Infection rates and voiding mechanisms. J Urol 1998;160:750-753.

Nurse DE, Mundy AR: One hundred artificial sphincters. Br J Urol 1988;61:318-325.

Parulkar BG, Barrett DM: Combined implantation of artificial sphincter and penile prosthesis. J Urol 1989;142:732-735.

Parulkar BG, Barrett DM: Application of the AS-800 artificial sphincter for intractable urinary incontinence in females. Surg Gynecol Obstet 1990;171:131-138.

Parulkar BG, Lamontagne DP, Vickers MA Jr: Detection of leakage in inflatable genitourinary devices. Urology 1996;47:97-101.

Perez LM, Webster GD: Successful outcome of artificial urinary sphincters in men with post-prostatectomy urinary incontinence despite adverse implantation features. J Urol 1992;148:1166-1170.

Roberts SG, Barrett DM: Troubleshooting the artificial genitourinary sphincter device. AUA Update Series, Volume XVIII, Lesson 7. American Urological Association, Inc., Houston, TX, 1999.

Rosen M: The Rosen inflatable incontinence prosthesis. Urol Clin North Am 1978;5:405-414.

Schaeffer AJ, Clemens JQ, Ferrari M, Stamey TA: The male bulbourethral sling procedure for post-radical prostatectomy incontinence. J Urol 1998;159:1510-1515.

Scott FB, Bradley WE, Timm GW: Treatment of urinary incontinence by implantable prosthetic sphincter. Urology 1973;1:252-259.

Shandera KC, Thompson IM: Urologic prostheses. Emerg Med Clin North Am 1994;12:729-748.

Strawbridge LR, Kramer SA, Castillo OA, Barrett DM: Augmentation cystoplasty and the artificial genitourinary sphincter. J Urol 1989; 142:297-301.

35
CIRUGÍA PARA LA FÍSTULA VESICOVAGINAL, LA FÍSTULA URETROVAGINAL Y EL DIVERTÍCULO URETRAL

Roger Dmochowski

Fístula vesicovaginal
Etiología
Rasgos clínicos característicos
Evaluación
Tratamiento
Cuidado posoperatorio
Complicaciones

Fístulas uretrovaginales y reconstrucción uretral completa
Evaluación preoperatoria
Técnica operatoria
Manejo posoperatorio
Complicaciones

Divertículo uretral
Incidencia
Etiología
Complicaciones asociadas
Presentación
Evaluación
Tratamiento quirúrgico
Cuidado posoperatorio
Complicaciones

FÍSTULA VESICOVAGINAL

Las fístulas genitourinarias fueron identificadas en el antiguo Egipto y por la medicina homérica. El papiro de Ebers representa la primera referencia médica documentada de fístulas vesicovaginales, con una advertencia de evitar la intervención (quizá debido a la casi cierta probabilidad de fracaso quirúrgico). En estudios arqueológicos se identificaron fístulas en miembros momificados bien preservados de la corte egipcia (Derry, 1935). El tratamiento quirúrgico de las fístulas obstétricas se realizó por primera vez en el Renacimiento europeo, con fracasos completos (Miller, 1935). El primer manejo quirúrgico exitoso de una fístula lo efectuó Fatio en Suiza, a finales del siglo XVII, con técnicas descritas por van Ronnhuyse. Sin embargo, hasta el final de la edad moderna, casi todas las fístulas genitourinarias se manejaban solamente por medios expectantes.

El tratamiento quirúrgico moderno para las fístulas data de mediados del siglo XIX, cuando Marion Sims (1852) describió por primera vez cierres rutinarios de fístulas con éxito inicial, usando materiales de sutura no reactivos y catéteres de drenaje. Este primer trabajo desencadenó desarrollos posteriores. El abordaje quirúrgico lo mejoraron Trendelenburg en 1890 (abordaje transabdominal) y Leguen en 1914 (disección transvesical) (Zacharin, 1988). El concepto de interposición de tejidos en la reconstrucción de la fístula lo aportaron por primera vez Martius y Garlok a finales de la década de 1920. Los desarrollos posteriores incluyeron el uso de rutina de un catéter de drenaje urinario como componente de la reparación de la fístula (Falk y Tancer, 1954). La evolución continua del tratamiento quirúrgico de las fístulas se debió al trabajo de los médicos como Raz (1993), Arrowsmith (1994) y Elkins (1994).

En los países en vías de desarrollo el traumatismo del parto aún da cuenta de la mayoría de las fístulas (Arrowsmith y col., 1994). El trabajo de parto prolongado induce a necrosis de los tejidos de la base de la vejiga y la uretra, lo que lleva a una pérdida de tejido que puede ser sustancial. Causas más raras incluyen enfermedades infecciosas (p. ej., bilariasis). En contraposición, en los países desarrollados el cuidado obstétrico moderno limitó en gran medida el riesgo de fístulas vesicovaginales. En estas áreas, las fístulas suelen ser consecuencia de compli-

caciones de cirugía ginecológica u otros procedimientos pelvianos. Más allá de la causa, las fístulas causan una desorganización importante de la vida de la paciente y consecuencias médico-legales para los médicos tratantes.

Etiología

En las naciones industrializadas la causa más común de fístula vesicovaginal es la histerectomía abdominal o vaginal. Alrededor del 75% de las fístulas genitourinarias es subsecuente a esta causa (Jonas y Petri, 1984; Symmonds, 1984; Lee y col., 1988; Tancer, 1992). Se piensa que las fístulas que se producen después de una histerectomía están causadas por la necrosis de tejido ocasionada por la incorporación inadvertida de tejido vaginal durante el cierre de la cúpula es una lesión inadvertida de la pared vesical. La necrosis tisular promueve fibrosis e induración, lo que lleva a que el trayecto fistuloso se cubra de epitelio o mucosa (Kursh y col., 1988). En 1980, Goodwin y Scardino comunicaron 32 pacientes con fístulas que eran resultado directo de intervenciones ginecológicas. Tancer (1992) estudió un grupo similar de 151 pacientes y encontró que el 91% (137) era posquirúrgico, con 125 causadas por cirugía ginecológica. El procedimiento más común que ocasionó la fístula fue la histerectomía, en un 73% (110) de los casos (99 de los cuales se realizaron por vía transabdominal). **Los factores que parece que contribuyen con el riesgo de formación de fístula a partir de una histerectomía son cesárea anterior, enfermedad intrínseca del útero (endometriosis) y tratamiento resectivo previo por carcinomas (terapia pelviana radiante.** Blandy y col. (1991) identificaron factores de riesgo similares. **La incidencia de fístula después de la histerectomía generalmente aceptada está entre el 0,1 y el 0,2%** (Harris, 1995).

Otras causas de fístulas son neoplasias (Kottmeier, 1964), irradiación (Coshing y col., 1968; Stockbine y col., 1970; Villasanta, 1972), cirugía gastrointestinal (resección anterior baja) (Cross y Copas, 1993), enfermedad inflamatoria intestinal y tuberculosis urinaria (Ba-Thike y col., 1992). La experiencia de Symmonds (1984) en la Mayo Clinic reveló que solo un 5% de 800 fístulas vesicovaginales era resultado de causas obstétricas. Rara vez cuerpos extraños, como pesarios, diafragmas y dispositivos intrauterinos, también pueden llevar a la formación de fístulas (Goldstein y col., 1990). El tratamiento de enfermedades cervicales con láser de CO_2 llevó a la formación de fístulas vesicales (Colombel y col., 1995). Trastornos autoinmunes, como enfermedad de Behçet, también se implicaron como causantes de fístulas vesicovaginales, debido a la necrosis extensa de la pared vesical relacionada con la vasculitis (Monteiro y col., 1995).

Rasgos clínicos característicos

El síntoma de presentación más común de una fístula genitourinaria iatrogénica es el drenaje de orina continuo desde la vagina después de una intervención quirúrgica ginecológica o pelviana. Una fístula puede tornarse evidente en forma inmediata o, lo que es mucho más común, en varios días o semanas después de la cirugía. En un metaanálisis reciente de la literatura ginecológica se sugirió que la tasa de daño uretral iatrogénico durante la histerectomía se aproxima a una incidencia bruta del 6,2 por 1.000 de los casos, mientras que se registraron trastornos en la vejiga en 194 por 1.000 casos (Gilmour y col., 1999). Por este razón, estos autores estimulan el uso de cistoscopia de rutina para demostrar una posible lesión del tracto urinario inferior en el momento de la histerectomía.

Las pacientes pueden presentarse, mientras aún están internadas en el hospital, con íleo prolongado, dolor excesivo, hematuria o dolor en el flanco (Kursh y col., 1998). Si el tracto fistuloso tiene longitud suficiente, una cantidad significativa de orina, si no toda, drena a través de la vagina, produciendo una continua o total incontinencia. En otros casos, el drenaje de la fístula puede ser mínimo e intermitente y al inicio puede malinterpretarse como incontinencia de esfuerzo de aparición durante el posoperatorio. Las pacientes con fístulas uretrovaginales que surgen por un traumatismo por catéteres uretrales pueden no desarrollar síntomas hasta que se retira el catéter.

La incontinencia por fístula uretrovaginal puede ser intermitente a menos que ésta se extienda a través del cuello vesical; en estos casos suele hallarse incontinencia severa y total. Los derrames vaginales espontáneos en cualquier mujer que haya recibido terapia radiante por neoplasia pelviana pueden indicar la presentación de una fístula de novo. Éstas pueden desarrollar más de 20 años después de la irradiación (Graham, 1965; Raz y col., 1992). Además, los flujos vaginales claros y persistentes después de una histerectomía pueden producirse por pérdida de líquido peritoneal desde la cúpula vaginal a través de una fístula peritoneal (seudoincontinencia poshisterectomía) (Ball, 1998). Ginsberg y col. (1998) informaron casos con este hallazgo, que se curaron con la revisión del manguito vaginal. Otras causas de exudados vaginales claros después de una histerectomía incluyen el drenaje de líquidos de la trompa de Falopio (Leach y col., 1987) y la fístula linfática (Lau y Wong, 1994). Las otras consideraciones etiológicas de exudado vaginal posoperatorio incluyen pérdida de orina por disfunción vesical (inestabilidad del detrusor o distensión vesical deficiente), drenaje uretral ectópico, fístula ureterovaginal, comunicación fistulosa entre el útero y el tracto urinario bajo y secreciones vaginales espontáneas. Por último, las infecciones vaginales deberían considerarse una fuente posible de flujo de variadas características (Krieger, 1990).

Evaluación

El examen físico es el componente diagnóstico más importante en la evaluación de una mujer con sospecha de fístula genitourinaria. El examen vaginal no solo debe intentar identificar el trayecto fistuloso sino también evaluar la capacidad completa de la vagina (excluir anomalías del calibre de la cúpula o de la profundidad), la integridad de la mucosa vaginal (efecto de los estrógenos y friabilidad del tejido) y la presencia de induraciones significativas o fibrosis alrededor del trayecto sospechoso, que pueden impedir una movilización adecuada para los propósitos de cierre quirúrgico.

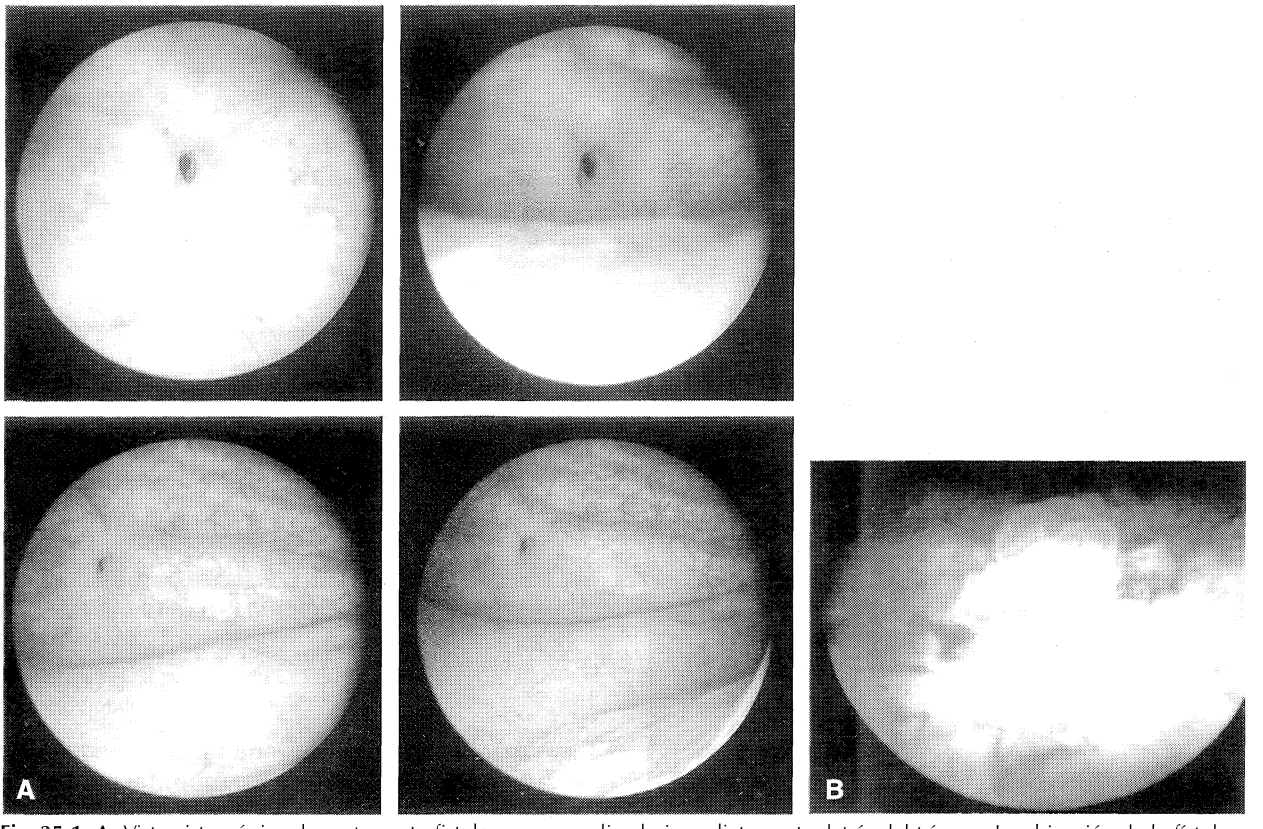


Fig. 35-1. A. Vista cistoscópica de un trayecto fistuloso no complicado inmediatamente detrás del trígono. La ubicación de la fístula es la típica de las fístulas de vejiga-a-cúpula vaginal poshisterectomía. **B.** Vista cistoscópica de un trayecto fistuloso edematoso reciente.

La ubicación más común de un trayecto fistuloso después de una histerectomía es en la cúpula vaginal. El examen físico de rutina con frecuencia mostrará charcos de orina en los fondos de saco vaginales así como en el ápice vaginal. Si un trayecto fistuloso no se identifica rápido, se pueden administrar colorantes (como la fenazopiridina oral [Pyridium®]) para confirmar el drenaje vaginal. Puede colocarse un tampón intravaginal después de la administración de fenazopiridina oral. Si después de un período de actividad definido, se observa tinción anaranjada del tampón en su porción más proximal, el diagnóstico de fístula genitourinaria está confirmado. Sin embargo, esta prueba solo confirma el diagnóstico pero no localiza la fístula. Un examen vaginal simultáneo con la vejiga llena con un líquido impregnado en un colorante, como azul de metileno o leche estéril, puede ayudar a localizar la fístula.

La cistoscopia es un adjunto crucial para demostrar la ubicación y el amaño de la fístula así como la proximidad a uno o ambos orificios ureterales. Este método también permite evaluar la presencia de edema y necrosis persistente en la mucosa vesical, lo que puede complicar la cirugía de reparación (fig. 35-1). Creo que esta información es crítica para la determinación apropiada del momento de la intervención quirúrgica. La posibilidad de múltiples sitios fistulosos así como de trayectos serpenteantes entre la vejiga y la vagina también pueden ser señalados por la cistoscopia. En las pacientes con historia de neoplasia pelviana (cervical, uterina, vaginal), la biopsia del tracto fistuloso es crucial para determinar el abordaje terapéutico apropiado. La biopsia puede realizarse por un abordaje vaginal o por cistoscopia.

Todo algoritmo diagnóstico para fístulas genitourinarias bajas debe incluir una evaluación de la integridad ureteral, con una urografía intravenosa o una pielografía retrógrada (figs. 35-2 y 35-3). La pielografía intravenosa es un adjunto útil no solo para evaluar el tracto superior en búsqueda de hidronefrosis y duplicación ureteral, sino también para determinar la posibilidad de que los uréteres estén involucrados en el trayecto fistuloso. Symmonds (1984) comunicó un riesgo del 10% de un componente ureteral simultáneo con fístulas vesicovaginales.

La obstrucción ureteral puede o puede encontrarse o no en presencia de una fístula vesicovaginal. La ausencia de hidronefrosis, en este caso, se produce por efecto de una descompresión espontánea del uréter dentro de la fístula, lo que genera un urograma falsonegativo. **La pielografía retrógrada es el estudio con mayor exactitud diagnóstica para establecer el sitio de una fístula ureterovaginal o la posibilidad de una fístula combinada ureterovaginal y vesicovaginal.** La fase de cistograma de la pielografía intravenosa también puede sugerir la presencia de una fístula si se encuentra un charco de orina temprano en la vagina o se notan mechones de extravasación urinaria (fig. 35-4).

Una cistouretrografía miccional (CUGM) también ayudará a determinar la presencia y localización de la fís-

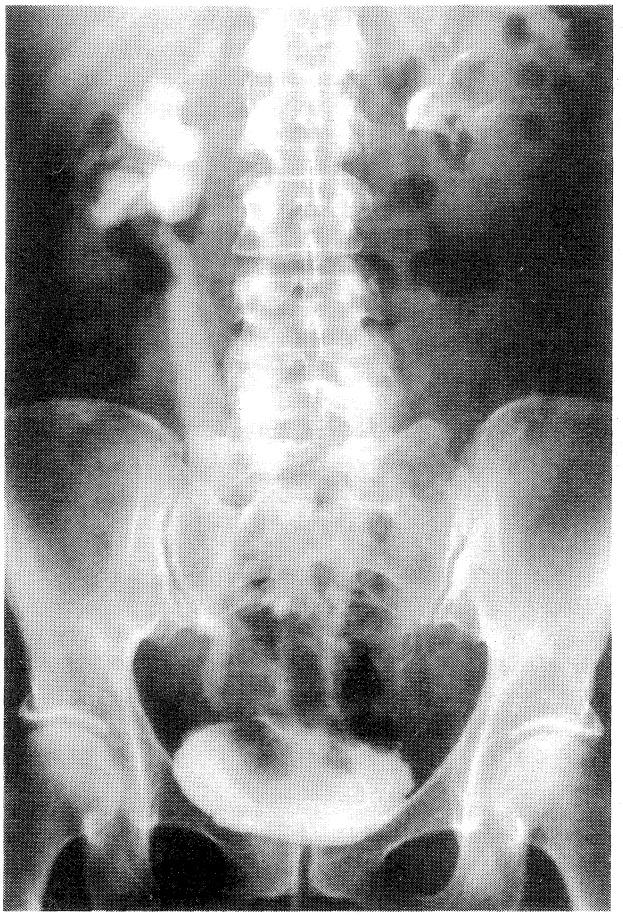


Fig. 35-2. Película de urograma intravenoso que demuestra el compromiso del uréter derecho debido a una fístula compleja que involucra la vejiga, la vagina y el uréter homolateral. (Cortesía de HB Goldman.)

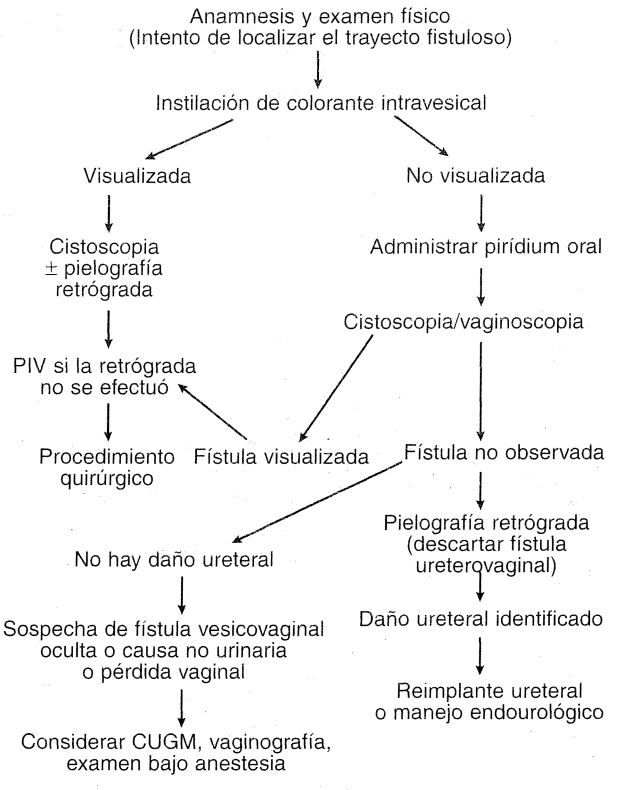


Fig. 35-3. Algoritmo para usar en la evaluación de las fístulas vesicovaginales. PIV, pielografía intravenosa; CUGM, cistoureterografía miccional.

tula. Asimismo, la CUGM puede mostrar otras anormalidades del tracto urinario bajo que pueden afectar la reconstrucción quirúrgica (reflujo vesicoureteral, cistocele, divertículo uretral). En ocasiones el examen de la vagina con agentes de contraste (vaginografía) puede ayudar a demostrar un trayecto fistuloso irregular. Zimmern y col. (1994) describieron el procedimiento para inyectar material de contraste a través de la vagina con un gran balón que ocluye el introito vaginal (fig. 35-5).

Para localizar el sitio de la fístula y determinar la integridad del tejido regional a veces están indicados estudios por imágenes más avanzados. Esta circunstancia es más común en el caso de fístulas que aparecen por causas neoplásicas como cáncer uterino o cervical (fig. 35-6).

Hilton (1998) argumentó que en la mujer con fístula del tracto urinario bajo se necesitan estudios urodinámicos. Notó las siguientes anomalías urodinámicas mientras evaluaba 30 mujeres con fístulas: 47% con incontinencia de esfuerzo genuina, 44% con inestabilidad del detrusor y 17% con distensibilidad deficiente de la vejiga. Sostiene que estos resultados son importantes por razones de pronóstico así como para aconsejar a las pacientes.

Tratamiento

Manejo conservador

La mayoría de las fístulas se identifica en etapa tardía después de la intervención quirúrgica inicial. Más allá del tiempo de presentación, **se puede implementar un tratamiento conservador, mediante drenaje continuo**

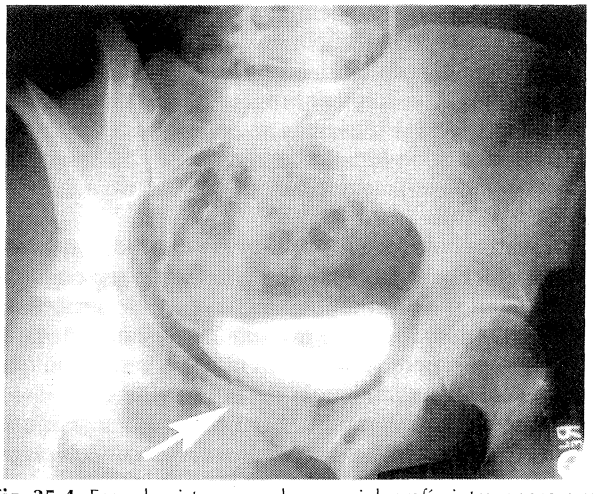


Fig. 35-4. Fase de cistograma de una pielografía intravenosa que muestra una extravasación sutil del agente de contraste desde la base de la vejiga en una paciente con fístula puntiforme del trígono (*flecha*).

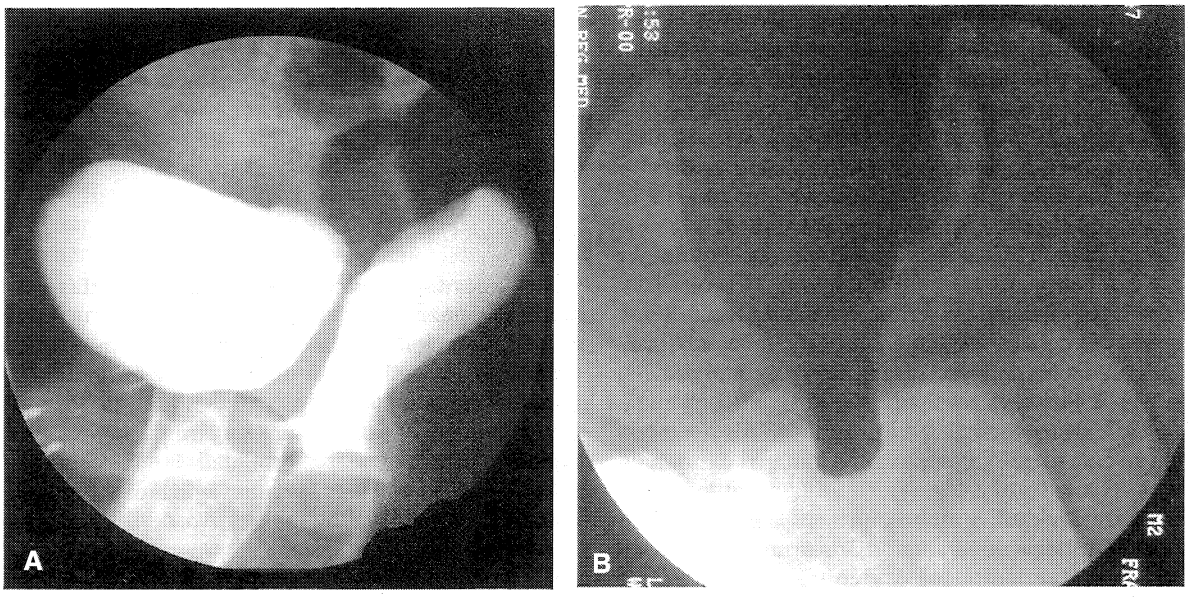


Fig. 35-5. A y **B.** Película de cistouretrografía miccional que muestra fístulas. **A.** Vista lateral de una cistografía estática que muestra extravasación urinaria temprana y significativa dentro de la vagina. **B.** La imagen fluoroscópica muestra llenado tardío de la cúpula vaginal en una paciente con una fístula vaginal apical. (De Dmochowski RR. A woman with unwanted urinary loss after hysterectomy. American Urological Association CD-ROM series, vol 4:3. Hamilton, Ontario, Canada, BC Becker, 2000.)

con catéter uretral apoyado con anticolinérgicos. Es poco probable que esta técnica de manejo aporte buenos resultados en la mujer con un trayecto maduro (6 semanas o más después del episodio inicial). Trancer (1992) informó 3 de 151 pacientes con cierre espontáneo de la fístula con esta estrategia. En mi experiencia con 45 fístulas noté cierres espontáneos con tres trayectos fistulosos identificados en etapa temprana en el período posoperatorio y manejado de esta forma. Sin embargo, con frecuencia la paciente ya experimentó una tentativa de drenaje con catéter en el momento de la evaluación urológica inicial, por esta razón, el drenaje por catéter subsecuente no está indicado.

Otra posible terapia conservadora implica electrocoagulación o fulguración del epitelio del trayecto fistuloso (O'Conor, 1980; Alonso Gorrea y col., 1985; Molina, 1989; Stovsky y col., 1994). En la experiencia de Stovsky y col. (1994), fístulas pequeñas (< 3 mm) en 11 de 17 pacientes (73%) tratadas con electrofulguración y 2 semanas de drenaje por catéter se resolvieron. Esta técnica no debe usarse para trayectos fistulosos largos. La magnitud de la intensidad de la corriente debe ser mínima. Tampoco debe emplearse para fístulas inflamatorias, inmaduras o malignas. Otra estrategia, aunque similar, es el uso de objetos metálicos para la abrasión física del trayecto. El concepto de esta técnica es la ruptura física del trayecto, lo que estimula una respuesta inflamatoria que lleva al cierre de la fístula. McKay (1997) describió el cierre exitoso de una fístula vesicovaginal mediante puntos colocados por vía cistoscópica, sin incisión secundaria.

Tratamiento quirúrgico

Conceptos generales

Los resultados óptimos para el cierre de una fístula se obtienen cuando la cirugía se realiza en un trayecto fistuloso maduro. **En general se acepta que el primer es-**

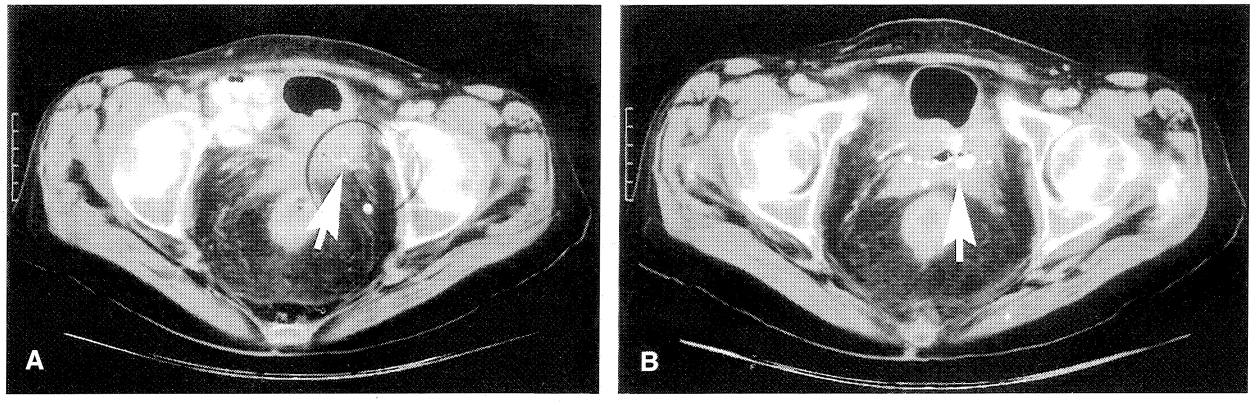


Fig. 35-6. A y **B.** Tomografía computarizada que muestra una fístula vesicovaginal causada por la erosión de un carcinoma vaginal. **A.** Note el trayecto pequeño (*flecha*). **B.** Gran defecto erosivo (*flecha*) debajo de la comunicación incipiente de la fístula.

fuerzo de un cierre quirúrgico de una fístula es el que tiene más probabilidades de ser exitoso. Se pueden obtener buenos resultados que se aproximan al 90% en la primera intervención en mujeres que no recibieron radioterapia y no tienen carcinoma activo como causa de la fístula. Numerosos factores afectan el éxito de la reparación de la fístula, incluidos la duración de la comunicación fistulosa, la etiología del trayecto, la presencia de tejido necrótico, la técnica quirúrgica y la experiencia del cirujano.

Todas las suturas deben ser impermeables, estar libres de tensión, no deben estar superpuestas y deben realizarse en un ambiente no infectado. Si la reparación es delicada, está indicada la interposición de injerto (Wein y col., 1980a; Raz y col., 1992). Todos estos factores, cuando se consideran in toto, maximizarán el éxito de la reparación de la fístula.

Con anterioridad, muchos autores sugirieron un período de espera de al menos 3 a 6 meses antes de iniciar un tratamiento quirúrgico (O'Conor y Sokol, 1951; Wein y col., 1980a; Blandy y col, 1991). **En época más reciente, varios cirujanos abogaron por un abordaje individualizado sin un período de observación. Varios autores informaron resultados espléndidos con intervenciones tempranas** (Persky y col., 1979; Goodwin y Scardino, 1980; Wang y Handley, 1990; Raz y col., 1992; Blaivas y col., 1995; Carbone y col., 2000).

Las fístulas identificadas dentro de las primeras 24 a 48 horas posoperatorias pueden repararse de inmediato sin peligro. Las que se detectan días o semanas después de la cirugía requieren un planeamiento y selección cuidadosos. Wang y Hadley (1990) manejaron con éxito 15 de 16 fístulas (94%) altas (ápice vaginal) por medio de un abordaje vaginal, 7 de las cuales tenían menos de 3 meses desde la cirugía primaria. Como quiera que sea, debe utilizarse el criterio quirúrgico para determinar el momento de la reparación, y deben considerarse varios factores en la determinación del abordaje quirúrgico y las intervenciones asociadas, como presencia de radiación, infección, tamaño de la fístula, calidad de los tejidos y salud general de la paciente. Para acelerar la maduración del trayecto fistuloso, algunos autores defendieron la administración de corticoides, pero yo no hallé que esta forma de intervención mejore la calidad de los tejidos (Collins y col., 1971).

Una fístula que aparece en un terreno irradiado debe revaluarse en forma periódica, dada la propensión de estas lesiones a evolucionar en el tiempo, en especial si se contempla la reparación primaria. Como alternativa, en esta circunstancia pueden usarse extirpación amplia e interposición de tejidos si no está indicado un enfoque observacional (Bissada y Bissada, 1992).

Preparación preoperatoria

El tratamiento antibiótico es importante para asegurar un ambiente estéril. Se recomiendan las duchas vaginales con agentes antisépticos la noche y la mañana anteriores a la cirugía, así como la terapia profiláctica con antibióticos parenterales de amplio espectro administrados en el período perioperatorio (48 horas), seguidos por una administración crónica de antibióticos en dosis bajas mientras el catéter de drenaje siga colocado. La terapia de reemplazo hormonal con estrógenos también se usa en las pacientes con mala calidad de tejido vaginal (Raz y col., 1992). La duración óptima del reemplazo tópico es de 4 a 6 semanas.

Abordajes quirúrgicos

Los abordajes quirúrgicos para las fístulas vesicovaginales pueden ser el combinado abdominovaginal, el vaginal o el abdominal. La elección depende de varios factores, incluida la ubicación de la fístula (posición en relación con el ápice), la calidad de los tejidos y la experiencia quirúrgica. La cirugía vaginal es más rápida y genera menor morbilidad y una recuperación más rápida; sin embargo, la ruta vaginal es dificultosa en pacientes con un grado significativo de fibrosis con inmovilidad pelviana o en las que presentan trayectos largos y con una lesión próxima a los orificios ureterales. El abordaje abdominal debería usarse para las pacientes con un trayecto mal visualizado o una vagina estrecha e inmóvil, o en quienes la fístula se halla próxima a un orificio ureteral. Todos los abordajes deben posibilitar la interposición de injertos, que el cirujano debe utilizar en forma liberal.

ABORDAJE VAGINAL

El abordaje vaginal aprovecha la creación de un colgajo de mucosa de la pared anterior de la vagina. Subsecuentemente se realiza un cierre libre de tensión mediante sutura de acción prolongada (ácido poliglicólico o polidioxanona) y varios planos de cierre no superpuestos. Los tejidos que se interponen pueden movilizarse desde los labios, el peritoneo o los colgajos vaginales.

Debe colocarse un catéter suprapúbico (Zeidman y col., 1988). El drenaje urinario también debe acompañarse por un catéter uretral. Si la comunicación fistulosa se halla en la proximidad de los orificios ureterales, debe realizarse la cateterización ureteral con asistencia cistoscópica antes del cierre de la fístula. La visualización óptima depende de la movilidad del tejido. El uso de incisiones laterales de descarga puede ayudar a la visualización en la cirugía y al abordaje del trayecto fistuloso (Zimmern y col., 1994).

Para facilitar la disección, las paredes vaginales se apartan con un separador autoestático, y debe colocarse un catéter-balón pequeño (Fogarty o Foley) en el trayecto fistuloso. Se efectúa una incisión vaginal en U o en J incluyendo la base del trayecto fistuloso en el colgajo. **El colgajo suele orientarse hacia delante para las fístulas localizadas en la cúpula; sin embargo, también pueden usarse colgajos posteriores, según la ubicación de la fístula. El tracto fistuloso se delimita pero no debe extirparse con amplitud.** Los tejidos periféricos circundantes aportarán un tejido de apoyo apropiado para el cierre; por lo tanto, no se necesita una excisión amplia. A diferencia de lo que ocurre en el abordaje abdominal, la extirpación amplia del trayecto fistuloso puede dar por

resultado un gran defecto que puede comprometer la integridad del cierre.

Se realiza una movilización completa de la pared vaginal lejos de los bordes del trayecto fistuloso, y la pared vaginal marginal al colgajo se diseca para permitir la elevación del colgajo vaginal más allá del sitio de reparación de la fístula, una vez que ésta se cerró. Puede requerirse algún desbridamiento de los márgenes de la fístula para evitar un efecto de "amontonamiento" en el tejido que va a utilizarse para el cierre. El trayecto así se cierra utilizando sutura de ácido poliglicólico 2-0 o 3-0. Este plano incorpora el trayecto fistuloso y el espesor total de la pared vesical. Un segundo plano de sutura se completa en forma vertical a la primera línea de sutura, usando un hilo similar en el tejido perivesical. Entonces, puede probarse la integridad del cierre colocando líquido dentro de la vejiga, seguido de un nuevo examen del trayecto fistuloso vaginal. Luego se completa un tercer lecho de sutura, mediante el ascenso de la pared vaginal sobre el sitio de cierre fistuloso, con sutura reabsorbible (ácido poliglicólico o catgut cromado).

Se coloca un taponaje vaginal, y se mantiene un drenaje permanente mediante catéteres suprapúbico y uretral. **Si la reparación de la fístula es débil o hay preocupación con respecto a la aposición de la líneas de suturas, puede usarse un injerto por interposición de Martius. Si esto no es posible, fuentes alternativas de injertos son un colgajo peritoneal** (Carbone y col., 2000) **o un injerto de interposición con tejido del músculo recto interno del muslo. El peritoneo también puede liberarse desde la faz posterior de la vejiga y colocarse con facilidad para cubrir los planos de sutura** (Raz, 1993).

La interposición de Martius usa el tejido fibroadiposo del labio mayor, que está bien vascularizado (Martius, 1928; Raz y col., 1992; Blaivas y col., 1995; Romanzi y col., 2000). La almohadilla de grasa puede movilizarse mediante un pedículo basado en la pudenda o en la epigástrica, dada la constancia de estas arterias (Hoskins y col., 1984). Después de la movilización de la almohadilla grasa, el injerto se tuneliza por debajo de la pared vaginal, desde el labio hacia la incisión vaginal, y se sutura sobre el sitio de reparación de la fístula con material reabsorbible. El colgajo de mucosa vaginal entonces se cierra encima del sitio. Por lo general se deja un pequeño drenaje de Penrose en el sitio donante (el labio) para prevenir la formación de un hematoma. Varios autores usaron este injerto con resultados excelentes como auxiliar para la reparación cuando se asocia con incontinencia complicada (Ghoniem y Monga, 1995; Carr y Webster, 1996) (fig. 35-7).

En malas candidatas para la operación, puede intentarse la técnica de Latzko (1942) de reparación de una fístula vaginal proximal. Esta técnica involucra la extirpación del epitelio vaginal alrededor del sitio de la fístula y una colpocleísis, con varios planos de suturas reabsorbibles, desde la pared anterior hasta la posterior, obliterando la vagina superior. No se realiza una extirpación real del trayecto fistuloso durante este procedimiento; por lo tanto, no se requiere reimplante ureteral (Raz y col., 1992). Con este procedimiento se compromete el fondo vaginal, pero varios autores (Raz y col., 1992) no comunicaron impacto alguno en la función sexual.

La gran mayoría de las fístulas vesicovaginales puede cerrarse en una operación mediante el abordaje descrito antes. Raz y col. (1992) informaron una tasa de éxito del 92% (64/69) para fístulas vesicovaginales con esta técnica, en dos tercios de las cuales habían fracasado de una a tres reparaciones previas. Nesrallah y col. (1999) manifestaron una tasa de éxito del 100% con la técnica supratrigonal transabdominal de O'Conor en 29 pacientes. Otros autores detallaron resultados similares (cuadro 35-1).

Abordaje abdominal

Todas las fístulas vesicales (excepto las que se extienden hacia adentro de la uretra) pueden tratarse mediante abordaje abdominal, y éste es el preferido en los pacientes que requieren aumento vesical o reimplantación ureteral. La primera experiencia en los Estados Unidos para la reparación abdominal transvesical de fístulas vesicovaginales fue comunica-

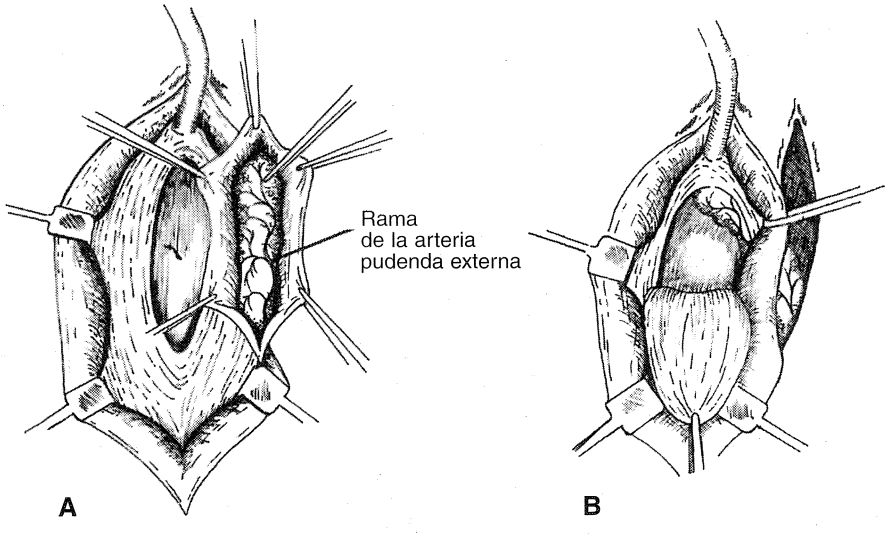


Fig. 35-7. A. Injerto de interposición labial de Martius. Se efectuó una incisión lateral en el labio mayor, que expone la grasa labial bien vascularizadan este caso, el injerto se basa en la circulación pudenda externa. El injerto es tunelizado bajo el epitelio vaginal para cubrir el defecto uretral. El propio injerto puede, de hecho, proveer un efecto de masa sustancial, y esta eventualidad debe planearse durante la construcción del injerto para evitar problemas con el cierre de la pared anterior de la vagina. **B.** Injerto labial de Martius. El injerto tiene una movilidad excelente y un efecto de masa significativo. (De Dmochowski RR. A woman with unwanted urinary loss after hysterectomy. American Urological Association CD-ROM series, vol 4:3, Hamilton, Ontario, Canada, BC Decker, 2000.)

Cuadro 35-1. *Resultados de las reparaciones de fístulas, incluidos los tiempos de reparación*

Autor (fecha)	*Pacientes (n)*	*Éxito (%)*	*Duración de la fístula antes de la cirugía*	*Técnica quirúrgica*
Collins (1960)	24	16 (67)	20 (< 2 meses) 8 (> 4 meses)	24 vag
Eisen (1974)	29	26 (90)	29 (> 3 meses)	29 abd
Persky y col. (1979)	7	6 (86)	7 (< 10 semanas)	6 abd/1 vag
Tancer (1980)	45	42 (93)	8-16 semanas	43 vag/1 abd/1 cie
Wein y col. (1980a)	34	30 (88)	> 3 meses	34 abd
Keetel (1982)	168	158 (94)	> 3 meses	156 vag/6 abd/6 com
Bissada y col. (1983)	7	7 (100)	NS	7 abd
Cruikshank (1988)	11	11 (100)	< 1 mes	9 vag/1 abd/1 com
Lee y col. (1988)	182	178 (98)	15< 2 meses 167 > 2 meses	15 vag/130 abd/37 com
Elkins (1990)	23	21 (91)	> 2 meses	23 vag
Wang y Hadley (1990)	16	15 (94)	7 < 3 meses 9 > 3 meses	16 vag
Blandy y col. (1991)	25	25 (100)	12 < 1,5 meses 13 > 1,5 meses	25 abd
O'Conor (1991)	77	70 (91)	> 2 meses	77 abd
Raz y col. (1993)	19	16 (84)	> 2 meses	19 vag
Demirel y col. (1993)	26	23 (88)	> 3 meses	8 vag/18 abd
Kristensen y Lose (1994)	18	17 (94)	> 2 meses	18 abd
Brandt y col. (1998)	80	77 (96)	> 1 mes	80 abd
Nesrallah y col. (1999)	29	29 (100)	> 6 semanas	29 abd

abd, abdominal; com, abordaje abdominal y vaginal combinado; cie, cierre espontáneo; vag, vaginal.

da por O'Conor y col. (1951, 1973). Esta técnica requiere la colocación de catéteres ureterales para localizar los orificios. Entonces se realiza una incisión abdominal (línea media o Pfannenstiel), seguida de la disección de la vejiga en el nivel de la fístula. La vejiga y la vagina se movilizan y separan una de otra mediante disección del tabique vesicovaginal. Así, se consuma una extirpación completa del trayecto fistuloso. Si éste está extensivamente indurado, puede movilizarse un colgajo posterior de vejiga para reparar el defecto (Gil-Vernet y col., 1989). El cierre separado de la vagina y la vejiga se realiza con sutura reabsorbible (polidioxanona o ácido poliglicólico).

Esta técnica se ejecuta de manera más expedita por vía intraperitoneal, aunque puede usarse un abordaje extraperitoneal. La técnica intraperitoneal permite utilizar con facilidad el epiplón, mientras que el abordaje extraperitoneal cuenta con la interposición de colgajos de tejido fibrograso extraperitoneal o perivesical. Wein y col. (1980b) usaron un colgajo de epiplón basado en la arteria gastroepiploica derecha e hicieron notar que la longitud de este tejido le permitía una aposición libre de tensión entre los componentes vaginales y vesicales de la reparación de la fístula. Otros autores encontraron que el epiplón está presente de manera reproducible para usarse en una interposición (Kiricuta y Goldstein, 1972; Turner-Warwick, 1976). El epiplón se fija entre la vejiga y la vagina con puntos 3-0 de ácido poliglicólico. La ampliación vesical también puede efectuarse con el abordaje intraperitoneal en la vejiga bivalva. Se pueden utilizar el intestino delgado y el colon. Este cierre a menudo se refuerza con un injerto epiploico pediculizado. Las tasas de éxito comunicadas con este abordaje están entre el 85 y el 90% y han sido informadas por muchos autores (Marshall, 1979; Wein y col., 1980a; Udeh, 1985; Gil-Vernet y col., 1989; Demirel y col., 1993; Kristensen y col., 1994; Blaivas y col., 1995; Carbone y col., 2000). En el cuadro 35-1 se resume un grupo de series publicadas para tasas de éxito y tiempos de reparación.

Fístulas vesicovaginales complicadas

Pueden definirse como fístulas vesicovaginales complicadas a las que son de gran tamaño (≥ 3 cm de diámetro), a las que aparecen después de un intento previo de cierre, a las asociadas con radioterapia previa, a las asociadas con neoplasias, a las que aparecen en los campos operatorios por una curación deficiente o características del huésped, y a las que involucran el trígono, el cuello vesical o a la uretra.

Se describieron técnicas reconstructivas mediante una variedad de tejidos para la interposición, incluidos la interposición de tejido fibrograso del labio, colgajos vesicales anteriores y posteriores (autoinjertos), colgajos miocutáneos entre los que se incluyen músculo recto, sartorio, glúteo y recto interno del muslo, así como colgajos musculocutáneos combinados (Garlock, 1928; Byron y Ostergard, 1969; Stirmemann, 1969, Menchaca y col., 1990; Blaivas, 1991; Raz y col., 1992; Candiani y col., 1993; Tancer, 1993; Brandt, 1998; Carbone y col, 2000) como auxiliares de la reparación del complejo fistuloso vesicovaginal.

El músculo recto interno del muslo representa una opción muy conveniente para el tratamiento de los defectos fistulosos grandes. El abordaje para el aislamiento del recto interno del muslo usa una incisión de piel sobre la región media del muslo que se extiende sobre el curso del recto interno, desde el cóndilo medial del fémur hasta el borde inferior de la sínfisis pubiana. La inserción tendinosa distal del músculo se identifica y se secciona, y el

músculo se diseca en forma proximal, para evitar el daño al pedículo neurovascular, que entra en el músculo a alrededor de 10 cm de su origen. Una vez que se completó una movilización adecuada del músculo, éste se coloca dentro de un túnel holgado desde el muslo hasta la pared vaginal y se fija sobre el trayecto fistuloso. El túnel subcutáneo debe tener el tamaño suficiente como para evitar la compresión del músculo y el efecto seudocompartimental. Si el epitelio vaginal no puede cerrarse, el músculo puede dejarse expuesto y sufrirá un proceso de reepitelización (Patil y col., 1980). El sitio donante debe drenarse con un drenaje de Penrose, y debe cerrarse con suturas reabsorbibles. Como alternativa, pueden colocarse suturas permanentes que se extirparán en forma subsecuente. Otra alternativa de una interposición de injerto es una unidad combinada de pared gástrica y epiplón, que puede usarse en una combinación de ampliación vesical y reemplazo de tejido (Bissada y Bissada, 1992).

Una fístula vesicovaginal que aparece en un terreno irradiado presenta un riesgo sustancial de compromiso de la cicatrización, debido al daño microvascular inducido por los efectos de la radiación. De las fístulas que aparecen después de la irradiación siempre se debe tomar biopsia antes del cierre para descartar la recurrencia neoplásica. La capacidad vesical, así como su distensibilidad, deben conocerse para determinar la necesidad de un posible procedimiento adjunto de ampliación vesical. Si la capacidad es adecuada, puede usarse un abordaje vaginal, que evita los riesgos intraperitoneales de operar en una pelvis irradiada. En presencia de una irradiación previa, siempre deben evaluarse los injertos por interposición. Si los injertos locales no son posibles, entonces una interposición de músculo recto interno representa la siguiente opción más recomendable (Obrink y Bunne, 1978). La radioterapia previa puede incrementar el riesgo de fístula vesicovaginal, más allá del uso de las precitadas interposiciones de tejidos (Obrink y Bunne, 1978; Raz y col., 1992). Los resultados totales fluctúan alrededor del 50% de cierres exitosos, pero Bissada y Bissada (1992) logró un 80% de cierres exitosos en su grupo de 10 pacientes posradiación.

Cuidado posoperatorio

El manejo de la paciente después de una reparación de fístula, sea por un abordaje vaginal, abdominal o combinado, es similar. El drenaje urinario permanente, con grandes catéteres uretrales y suprapúbicos, es crucial; al igual que la parálisis vesical obtenida mediante anticolinérgicos, sean éstos orales o por vía intrarrectal. Los antibióticos intravenosos u orales pueden usarse mientras el catéter urinario esté colocado, pero deben emplearse desde el período posoperatorio inmediato. Los catéteres urinarios deben usarse por 10 a 14 días posoperatorios, antes de que una cistouretrografía miccional (CUGM) confirme el cierre del trayecto fistuloso. Los anticolinérgicos deben discontinuarse alrededor de 24 a 48 horas antes de la realización de la CUGM. Si se confirma el cierre y la paciente es capaz de vaciar su vejiga una vez que se retira el catéter uretral, puede extraerse luego el catéter suprapúbico. Si la pérdida espontánea de orina persiste, el catéter de drenaje puede mantenerse por unas 6 semanas como auxiliar para la descompresión vesical (Bissada, 1997).

Para promover la curación deben usarse los estrógenos, tanto orales como tópicos, en el preoperatorio como en el perioperatorio. La manipulación vaginal debe evitarse en los dos primeros meses posteriores a la cirugía para prevenir la tensión indebida sobre la línea de sutura.

Complicaciones

Las complicaciones pertinentes a la cirugía son recurrencia de la fístula, daño a las estructuras circundantes, incluidos los uréteres, y dispareunia resultante de una estenosis vaginal cicatrizal. Las fístulas recurrentes identificadas inmediatamente después de la cirugía deben manejarse en forma conservadora; sin embargo, si la fístula persiste, debe intentarse una reparación secundaria después de que la inflamación posoperatoria de la mucosa se haya resuelto. Raz y col. (1992) comunicaron reparaciones secundarias exitosas en la mayoría de los casos. Si sobreviene obstrucción ureteral, deben considerarse las posibilidades de manejo endoscópico o percutáneo. En las pacientes que desarrollaron estenosis vaginal significativa debe considerarse el uso de injertos de interposición vaginal que permitan la relajación para mejorar las dimensiones de la vagina.

FÍSTULAS URETROVAGINALES Y RECONSTRUCCIÓN URETRAL COMPLETA

Las fístulas uretrovaginales pueden ser muy pequeñas y puntuales manifestadas por micción vaginal o presentarse como pérdidas completas de la uretra o el cuello vesical con una incontinencia urinaria completa (fig. 35-8). Esta circunstancia suele ser consecuencia de una cirugía ginecológica previa; la reparación anterior y la diverticulectomía uretral son los procedimientos causales más comunes (Blaivas, 1989; Carbone y col., 2000). Además, hallé tres mujeres con pérdida uretral completa causada por traumatismo, debido a una mala posición prolongada del drenaje uretral durante la anestesia general.

Previamente, el traumatismo del parto era la causa de la mayoría de los defectos uretrales; sin embargo, en las naciones desarrolladas, en el presente es una causa rara de fístulas uretrovaginales. Sin embargo, los trabajos de parto prolongados, aún son una causa principal de daño uretral en las naciones en desarrollo (Elkins, 1994).

Las técnicas usadas para el cierre de una fístula uretrovaginal son muy similares a las empleadas para la reparación transvaginal de las fístulas vesicovaginales (Webster y col., 1984). No obstante, una diferencia significativa es que la fístula uretrovaginal no debe extirparse por completo sino más bien circunscribirse y cerrarse por encima. La pérdida uretral completa es un desafío quirúrgico atemorizante, y para esto se describieron numerosas técnicas (Hendren, 1980, 1998; Patil y col., 1980; Blaivas, 1989; Blaivas y Heritz, 1996). Éstas suelen emplear algún tipo de colgajo, utilizando vagina, vejiga o algún tejido alternativo en una reconstrucción parcial por apo-

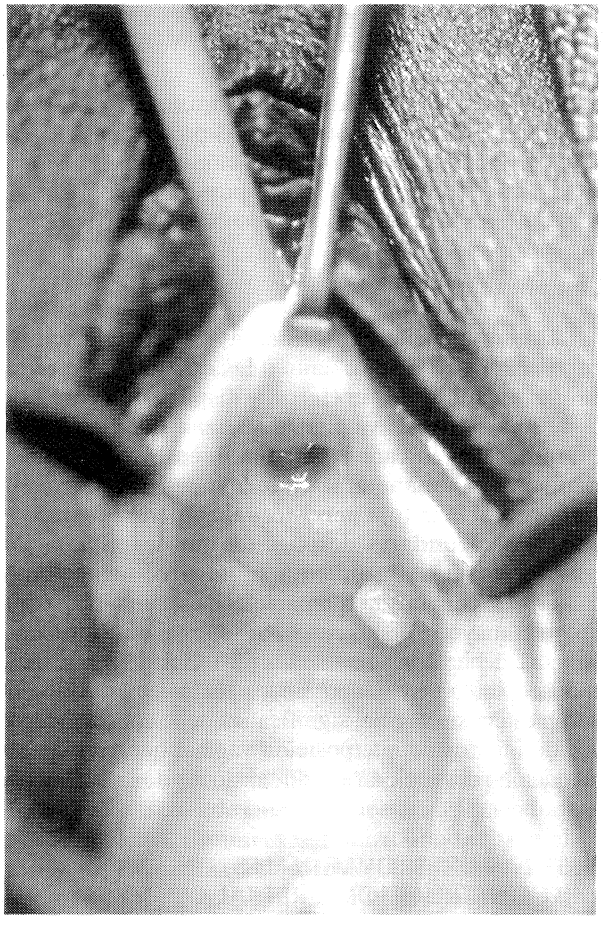


Fig. 35-8. Fístula mediouretral que surge de una reparación anterior. El cuello vesical está intacto y el tejido periuretral está mínimamente inflamado. A la paciente se le efectuó un cierre primario sin reconstrucción neouretral. (De Dmochowski RR. A woman with unwanted urinary loss after hysterectomy. American Urological Association CD-ROM series, vol 4:3, Hamilton, Ontario, Canada, BC Decker, 2000.)

sición o tubulada (Blaivas, 1989). Deben efectuarse procedimientos simultáneos para la incontinencia de esfuerzo para evitar su aparición posoperatoria (Blaivas, 1989). Es preciso realizar una evaluación preoperatoria para establecer el grado de pérdida uretral, así como de la función del mecanismo uretral intrínseco.

Evaluación preoperatoria

El examen físico, es crucial para identificar la extensión y el valor de la pérdida uretral, así como otros procesos patológicos vaginales asociados. La presencia de prolapso simultáneo de un órgano pelviano también debe investigarse, tanto en decúbito dorsal como de pie. Las vaginitis atróficas deben tratarse con estrógenos tópicos. También debe considerarse, la posibilidad de incontinencia de esfuerzo o de urgencia y se precisan pruebas directas para excluir estas posibilidades.

La uretroscopia con un cistoscopio pequeño o un uretroscopio específicamente diseñado para la mujer, con un examen simultáneo de la vagina, ayuda a identificar la ubicación y el tamaño del trayecto fistuloso. **La evaluación de la vejiga es importante para descartar que el cuello vesical o el trígono estén involucrados.** Aun en presencia de un trígono en apariencia normal, una ecografía renal o una pielografía intravenosa son exámenes de detección recomendados para excluir anomalías ocultas del tracto superior. Una CUGM obtenida en el momento de la cistometrografía simultánea (videourodinamia) en posición de pie identificará el compromiso de fístulas vesicovaginales simultáneas y la posibilidad de incontinencia de esfuerzo o anomalías de la distensibilidad o inestabilidad del detrusor.

Fístulas de tamaño pequeño o intermedio pueden manejarse mediante un cierre por planos, libre de tensión. Las fístulas distales pueden manejarse con una meatotomía amplia (Spence y Duckett, 1970). **Se necesita una reconstrucción completa para las grandes fístulas con pérdidas extensas, incluidas las que involucran el cuello vesical. El tipo de procedimiento necesario para la incontinencia estará indicado por la evaluación preoperatoria, aunque el cabestrillo pubovaginal representa la mejor opción, dado que este procedimiento tiene efectos benéficos sobre la función uretral (cierre) y proporciona una interposición de tejido.**

Técnica operatoria

Fístula uretrovaginal

La paciente se coloca en posición de litotomía modificada, y se introducen una sonda Foley uretral y un catéter suprapúbico. La pared anterior de la vagina entonces se moviliza con una incisión en U invertida o en J para identificar el sitio de la fístula. El colgajo de la pared anterior de la vagina se eleva hacia el nivel del cuello vesical, con el plano de disección en el espacio entre el epitelio vaginal y las fascias perivesical y periuretral subyacentes. Una disección profunda puede producir un sangrado excesivo o una perforación. **Si se contempla un procedimiento ara la incontinencia, se debe llevar a cabo una disección lateral para perforar la fascia endopélvica con el propósito de colocar el cabestrillo o suturas de suspensión.**

El trayecto fistuloso se delimita pero no en exceso, y los márgenes se aponen con una sutura continua reabsorbible 3-0 o 4-0. La extirpación completa del trayecto, en realidad, incrementará el defecto y hará el cierre más dificultoso. Los márgenes de la fístula deben quedar sin tensión para permitir un cierre adecuado de la línea de sutura. El epitelio vaginal redundante debe extirparse para permitir un colgajo vaginal adecuado y evitar líneas de sutura superpuestas. Un segundo plano incorpora los tejidos que se hallan por encima de la fascia periuretral, mediante la técnica de Lembert con sutura reabsorbible 3-0.

La interposición de tejidos debe considerarse cada vez que el plano de sutura o el tejido vaginal sean de una calidad cuestionables (Webster y col., 1984; Leach, 1991). Yo recomendaría que la interposición de tejidos se use de rutina para apoyar la reparación. El cierre se com-

pleta con el colgajo anterior cerrado sobre la línea de sutura previa, con sutura continua reabsorbible.

Reconstrucción uretral

Se describieron numerosos procedimientos para la reconstrucción uretral, aunque en el presente muchos autores prefieren el abordaje transvaginal. Los abordajes abdominales descritos implican colgajos vesicales posteriores, como el descrito por Young (1922) y modificado por Theiss, así como por Ledbetter en 1964. Tanagho (1981) también describió un colgajo vesical anterior. Los abordajes abdominales también usan epiplón para reforzar la reparación y permitir la reimplantación ureteral simultánea.

La utilidad del abordaje vaginal se describió bien (O'Conor y Kropp, 1969; Goodwin y Scardino, 1980; Blaivas, 1991; Elkins y col., 1992). Este abordaje se usó con buenos resultados para todos los tipos de defectos del cuello vesical y la uretra. Elkins y col. (1992) también describieron una reconstrucción neouretral transvaginal usando la pared anterior de la vejiga; sin embargo, en el presente la mayoría de los investigadores usa colgajos vaginales, o bien solos o en conjunto con una interposición de fascia labial de Martius (Goodwin y Scardino, 1980; Webster y col., 1984; Blaivas, 1989, 1991; Raz y col., 1992; Bissada, 1997).

Reconstrucción uretral con colgajo vaginal

Después de ubicar a la paciente en posición adecuada, se coloca un catéter suprapúbico grande (20 Fr o mayor), así como uno uretral más pequeño (14 Fr). Se realiza una incisión vaginal en U invertida con la punta de la misma próxima al meato de la uretra dañada y la base en el nivel del cuello vesical. **Entonces se crea una neouretra mediante dos incisiones paralelas a cada lado del meato uretral. Estos colgajos luego se movilizan lateralmente y se tubulizan alrededor de un catéter 14 Fr usando una sutura reabsorbible 4-0 con técnica continua a punto pasado. Los refuerzos de la línea de sutura pueden efectuarse, de nuevo, mediante un tejido de interposición fibroadiposo del labio, y luego se usan suturas reabsorbibles para cerrar los tejidos del labio y la vaginal.** Si se va a usar un cabestrillo pubovaginal, debe confirmarse que no se halla bajo tensión antes de cerrar el epitelio vaginal. Los catéteres suprapúbico y uretral se dejan en su lugar, como también un tapón vaginal impregnado en antibióticos y hormonas (fig. 35-9).

Las reconstrucciones uretrales mediante colgajo vaginal modificado pueden emplearse con tejidos basados en el meato u otros colgajos paravaginales, así como con colgajos vaginales de ascenso (Blaivas, 1991; Wang y Hadley, 1993) (fig. 35-10). Si hay un tejido vaginal inadecuado o insuficiente para una reaproximación

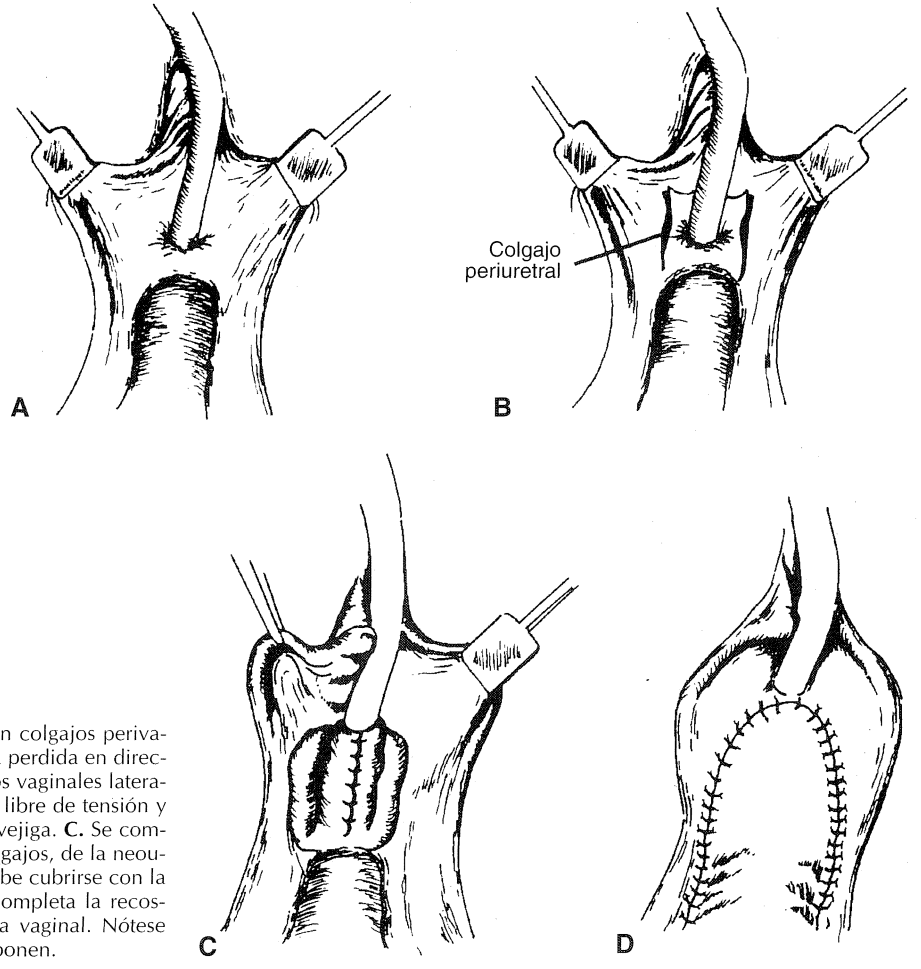


Fig. 35-9. Reconstrucción uretral con colgajos perivaginales. **A.** La integridad vaginal está perdida en dirección al cuello vesical. **B.** Los colgajos vaginales laterales se disecan. El colgajo debe estar libre de tensión y su base debe coincidir con la de la vejiga. **C.** Se completa la tubulación, mediante los colgajos, de la neouretra. En este momento el defecto debe cubrirse con la interposición de un injerto. **D.** Se completa la recostrucción con el cierre de la mucosa vaginal. Nótese que las líneas de sutura no se superponen.

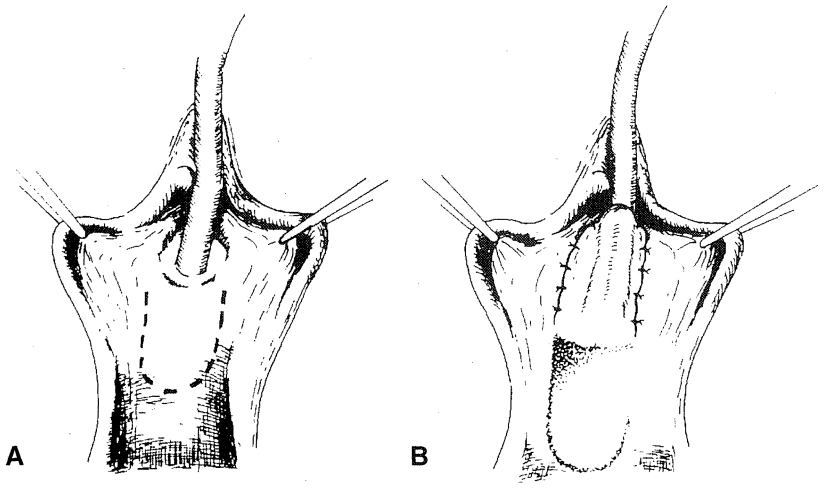


Fig. 35-10. Reconstrucción uretral mediante un colgajo elevado de pared anterior de vagina. **A.** El colgajo tiene un suministro vascular en la base que proviene de la base de la vejiga. **B.** Se logra una cubierta libre de tensión sobre un catéter uretral colocado en la uretra.

completa, pero se consumó un cierre adecuado en la profundidad, puede permitirse que los tejidos superficiales se reepitelicen por segunda sin riesgo (Blaivas, 1991). El refuerzo de la línea de sutura también puede obtenerse mediante colgajos del músculo recto interno o perineales (Patil y col., 1980; Mitchell y col, 1982; Nolan y col., 1991).

Varios autores describieron técnicas alternativas para el manejo de pérdidas extensas de tejido de la uretra o el cuello vesical. Bissada y col. (1983, 1986) llamaron a esta lesión "fístula gigante", al referirse a lesiones extensas de 5 cm de diámetro o mayores. Si aún se mantiene una capacidad vesical adecuada, puede efectuarse una reparación estándar, como se bosquejó antes. Sin embargo, una pérdida significativa de la capacidad vesical necesita una operación de ampliación vesical o un aumento vesical o bien de un parche vascularizado de intestino delgado (Bissada y Bissada, 1992). Si una pérdida extensa de la estructura y la función del cuello vesical se asocia con la fístula gigante, las tasas de éxito descienden a un 50% si no se realiza un procedimiento simultáneo para la incontinencia (Khanna, 1992). Bissada y Bissada (1992) usaron con éxito un abordaje combinado abdominovaginal para hacer una neouretra con un tubo vesical anterior (Tanagho, 1981) y obtuvieron una tasa de continencia total del 75%. Sin embargo, postularon que es probable que estas grandes lesiones se asocien con desnervación de la vejiga y el trígono, dado que la mayoría de los pacientes requiere cateterización intermitente para el drenaje posoperatorio de la vejiga (Bissada y Morcos, 1986).

En época reciente se comunicó el uso de colgajos del recto abdominal para la reparación de fístulas uretrovaginales recurrentes; éste se informó como un procedimiento muy exitoso. Bruce y col. (2000) comunicaron un 100% de éxito en seis mujeres con fístulas recurrentes, cinco de las cuales eran continentes y capaces de vaciamiento. Su técnica usaba un abordaje abdominovaginal combinado con interposición del músculo recto. Estos autores recomendaron este colgajo como un procedimiento de salvataje después del fracaso del injerto de Martius. Otra alternativa de tejido previo al cierre del cuello vesical es el colgajo de base perineal de Hendren (1998), que proporciona un injerto de interposición y también parece llevar a un mejoramiento del estado de continencia, que es factible que se deba al aumento de la longitud uretral en comparación con las reconstrucciones de neouretras estándar por tubo vesical anterior.

En pacientes debilitadas o con defectos graves de tejidos locales, puede estar indicado el cierre del cuello vesical con un estoma cateterizable simultáneo (Zeidman, 1988). **El cierre del cuello vesical debe lograr una oclusión circunferencial, libre de tensión, de la uretra remanente en el nivel del cuello vesical mediante la interrupción completa de la fascia endopélvica a ese nivel y un cierre por planos invertido del muñón de la uretra** (figs. 35-11 a 35-13).

Manejo posoperatorio

En forma similar al manejo de las fístulas vesicovaginales, deben usarse antibióticos parenterales y terapia anticolinérgica durante el período perioperatorio. El drenaje permanente con catéteres se usa por lo menos por 10 días antes de que se realice una CUGM. Si se advierte una extravasación urinaria en la CUGM, el catéter suprapúbico debe dejarse por 1 a 2 semanas. No se debe intentar la recateterización uretral.

Complicaciones

La disfunción miccional después de la reconstrucción uretral se demuestra por elevados residuos posvaciamiento o por retención urinaria. **Si la mujer es incapaz de orinar, el catéter suprapúbico debe dejarse en su sitio y drenarse de manera intermitente antes de intentar la cateterización uretral intermitente, que debe evitarse por las primeras 8 a 12 semanas posoperatorias hasta que la epitelización uretral se haya completado.**

La incontinencia urinaria después de una reconstrucción puede ser una consecuencia de factores vesicales o uretrales, o de ambos tipos, así como de la nueva formación de la fístula uretral. Un examen cuidadoso debe ayudar a identificar esta consecuencia. En casos seleccionados pueden ser útiles inyecciones periuretrales (Lockhart y col., 1988; Ganabathi y col., 1994b); sin embargo, la calidad del tejido circundante debe evaluarse porque la pared de la neouretra no tiene una defi-

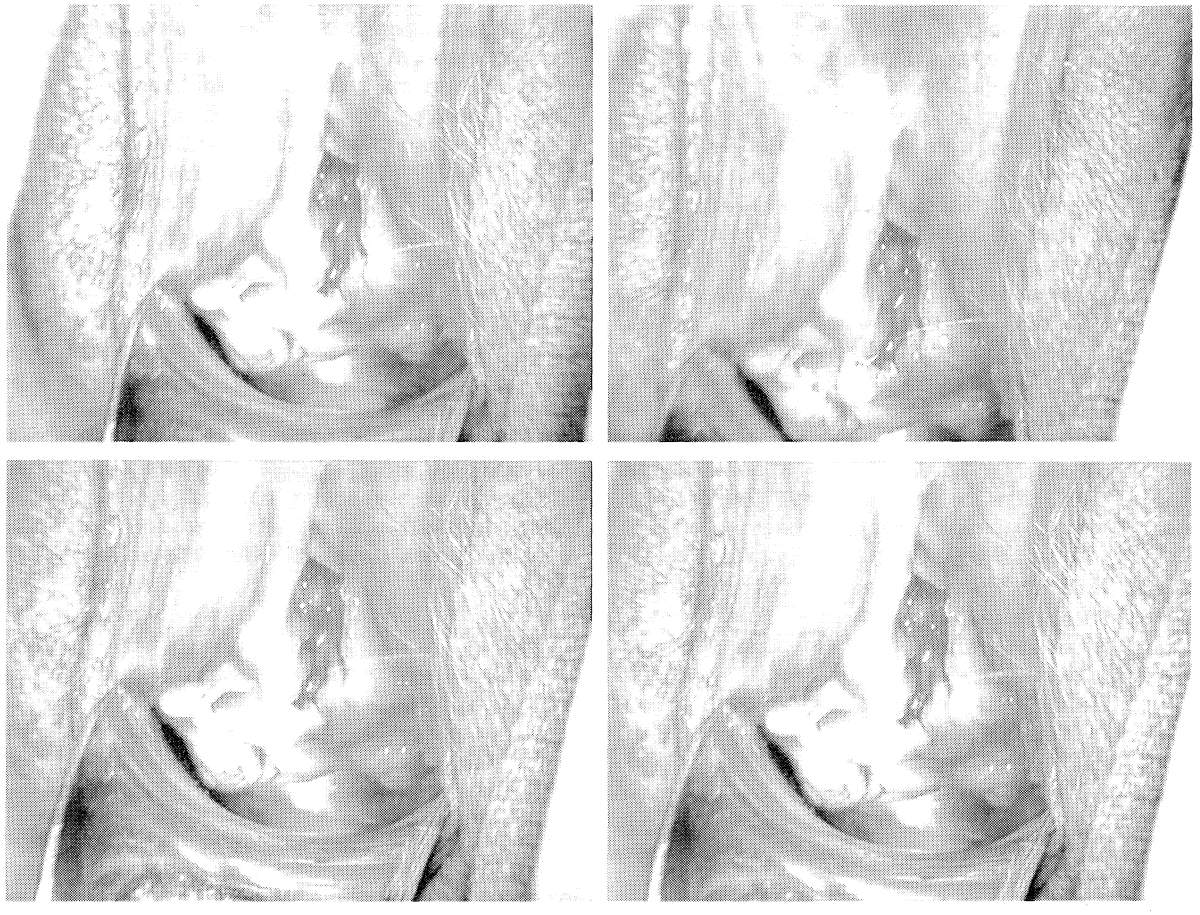


Fig. 35-11. Paciente con lesión de médula espinal, con destrucción uretral por traumatismo debido a un catéter colocado durante mucho tiempo. Se perdió la integridad de la uretra en el nivel del cuello vesical.

nida submucosa para la inyección. Como con la reparación del divertículo, las estrecheces uretrales pueden ser consecuencia de una tubulación demasiado estrecha de la neouretra.

Blaivas (1989) informó una tasa de continencia del 90% después de la reconstrucción uretral. Sin embargo, 6 de 10 pacientes requirieron 1 procedimiento, 2 precisarán cabestrillos pubovaginales para incontinencia repetidos y subsecuentes, 1 paciente desarrolló una fístula vesicovaginal. Blaivas recomendó un manejo conservador de una fístula recurrente con un catéter de drenaje suprapúbico u observación de 2 a 3 meses posoperatorios, o ambos, antes de intentar repetir la reparación. Luego comunicó una puesta al día de su experiencia (1996), con 49 mujeres que habían pasado por una reconstrucción uretral o del cuello vesical, mediante un colgajo vaginal, y en un tiempo. Total, 42 de 49 (87%) fueron continentes, y en 6 de los 7 casos en los que el resultado fue malo, esta situación se revirtió luego de un segundo procedimiento. En 41 pacientes se colocó un cabestrillo y 5 tuvieron suspensión mediante puntos de sutura (3 de las cuales requirieron la colocación posterior de un cabestrillo). En 47 mujeres, se usó un colgajo de Martius, y en cada una funcionaba como neouretral un tubo de recto interno o de vejiga. **Blaivas concluyó que, mientras un colgajo en un tiempo fue adecuado para el manejo de la fístula, todas las pacientes necesitaron un procedimiento adjunto para la incontinencia.**

DIVERTÍCULO URETRAL

En el presente, el diagnóstico de divertículo uretral en la mujer es más habitual debido al conocimiento de la afección y su coexistencia con incontinencia de esfuerzo así como con infecciones recurrentes del tracto urinario. Los primeros casos de divertículo uretral se informaron en 1805, pero los reportes fueron raros hasta mediados de la década de 1950, en cuyo transcurso Davis y TeLinde (1950) comunicaron 50 casos usando uretrografía por doble balón. Sin embargo, esta afección continúa inadvertida (Boyd y Raz, 1993; Ganabathi y col., 1994a). Debe mantenerse un índice elevado de sospecha, y en mujeres sintomáticas deben emplearse con frecuencia los exámenes diagnósticos.

Incidencia

La incidencia de divertículos uretrales se encuentra entre el 1 y el 5% en la población general (Aldrige y col., 1978; Robertson, 1978). **En mujeres con incontinencia de esfuerzo genuina, el 1,4% se identifica por-**

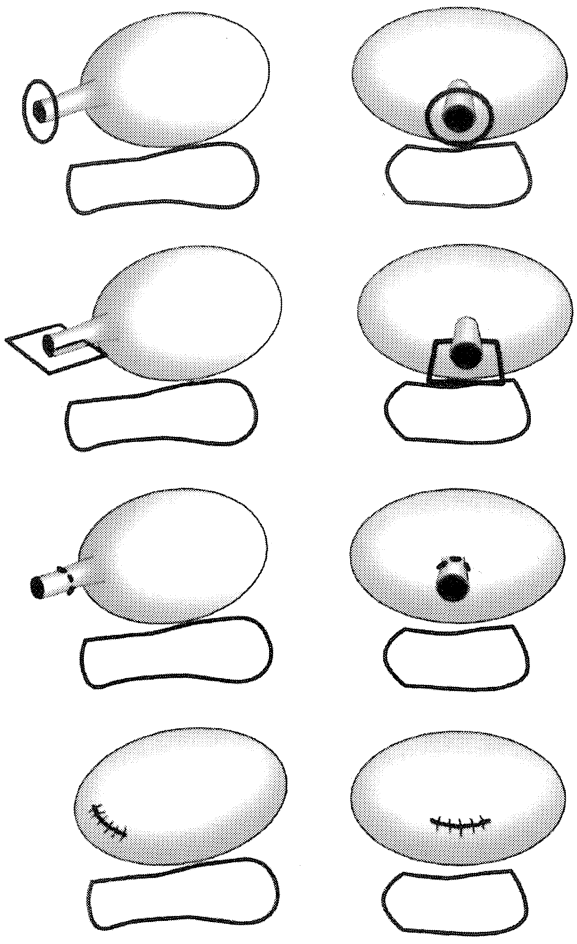


Fig. 35-12. Principios del cierre del cuello vesical. Se delimita la uretra y se realiza la disección en forma proximal en el nivel de la fascia endopélvica. Ésta se abre y se efectúa una disección circunferencial del cuello vesical. Se realiza un cierre por planos del cuello vesical (en dos planos) con un tercer plano de pared vaginal, con un posible uso de tejido de interposición.

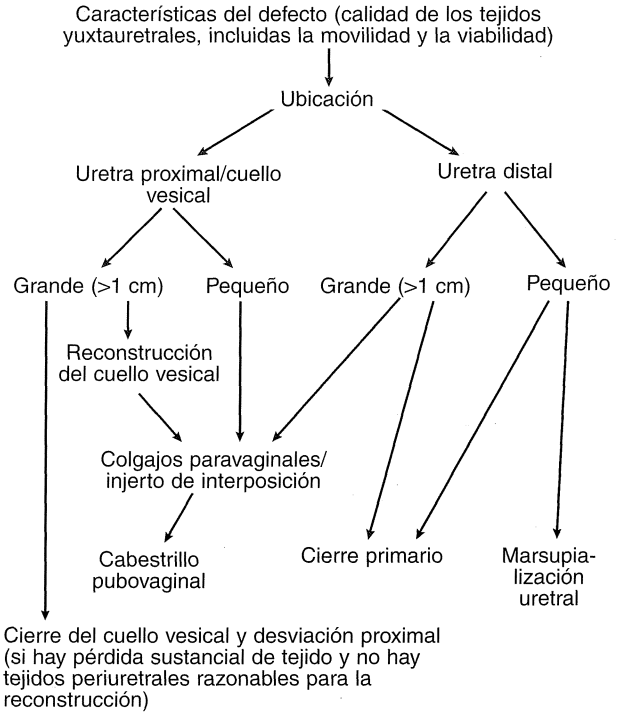


Fig. 35-13. Algoritmo para la reconstrucción uretral.

tador de un divertículo uretral. Éste se diagnostica con mayor frecuencia en el tercio posterior en la sexta década de vida (Aldrige y col, 1978) pero rara vez también se identificó en la niñez y la ancianidad (Lee, 1984). Se sugirió una predilección racial, aunque autores recientes informaron que esa tendencia no es real (Davis y Robinson, 1970; Ganabathi y col, 1994a).

Etiología

Se postuló que los divertículos uretrales surgen por diversas causas. Los más raros son congénitos, y la mayoría parece ser adquirida. Se propuso que los divertículos uretrales surgen de: 1) remanentes de los conductos de Gärtner, 2) unión defectuosa de los pliegues del seno urogenital primordial; 3) restos de células de Müller; 4) quistes periuretrales dilatados, o 5) la asociación con uréteres de terminación ciega (Silk y Lebowitz, 1969; Ginsberg y Genadry, 1984, Orikasa y col., 1990; Ganabathi y col., 1994a). Los divertículos anteriores también pueden representar una duplicación uretral abortada. En ocasiones se notó que el adenocarcinoma mesonéfrico complica a los divertículos uretrales, lo que sugiere un origen en los restos de los conductos de Gärtner (Lee y Keller, 1977). La metaplasia de células de Paneth que aparece en los divertículos también apoya una etiología congénita en algunos pacientes (Niemic y col., 1989).

McNally (1935) escribió que es probable que la mayoría de los divertículos se adquiera a partir del traumatismo uretral en el parto. Sin embargo, el 15 al 20% de las pacientes con divertículos son nulíparas, así que son probables otras causas (Lee, 1984). El traumatismo uretral de causa instrumental o por dilatación uretral puede ser otro factor etiológico.

Es factible que infecciones uretrales recurrentes que terminan en una dilatación de las glándulas uretrales también cumplan un papel significativo en la etiología de estas lesiones. Esta teoría implica la obstrucción seguida de dilatación y ruptura submural de las glándulas uretrales dentro de la luz de la uretra como causante del divertículo.

Routh (1890) propuso por primera vez esta teoría, que luego se sustentó en las detalladas disecciones uretrales cadavéricas de Huffman (1948). Las glándulas uretrales son estructuras tubuloalveolares localizadas hacia medial y posterolateral a lo largo de los dos tercios distales de la uretra, y la mayoría de estos conductos drena en el tercio distal de ésta. Cuando estas glándulas se infectan y se obstruyen, se rompen. Los microorganismos más comunes son coliformes, así como clamidias y gonococos (Peters y Vaughan, 1976; Ganabathi y col., 1994b). Un divertículo uretral es, de hecho, un seudodivertículo patológico en el que la pared está compuesta por un tejido fibroso sin una línea celular epitelial. La inflamación cró-

nica puede conducir a fibrosis marcada. **Las glándulas periuretrales se localizan dentro de la fascia periuretra, por ello, todos los divertículos uretrales están incluidos dentro de la fascia periuretral. Esto es importante, porque con frecuencia la fascia periuretral puede preservarse durante la disección del divertículo y usarse para reforzar la reparación.**

Complicaciones asociadas

Los divertículos uretrales pueden complicarse por neoplasias, obstrucción del tracto de salida, cálculos o infecciones, así como con incontinencia. La infección puede de hecho terminar en un absceso uretral. **Alrededor de un tercio de las pacientes tendrá infecciones recurrentes del tracto urinario** (Ganabathi y col., 1994b). **Un divertículo uretral también puede ser relativamente asintomático, y presentarse solo con efecto de masa, excepto cuando se encuentra con una inflamación aguda y dolorosa.**

La asociación con la formación de cálculos se describió entre el 1 y el 10% de los casos (Leach y Bavendam, 1987; Aragona y col., 1989; Hansen y col., 1989). La formación de cálculos es consecuencia de la estasis y la infección combinadas con una estenosis ostial de los conductos. Las neoplasias también pueden ser fuente de hematuria recurrente y presentarse como una induración de la pared vaginal asociada con un defecto de llenado no calcificado del divertículo. Se comunicaron alrededor de 70 casos de carcinoma diverticular en la literatura médica de habla inglesa (Torres y Quartlebaum, 1972; Catalona y Jones, 1992; Clayton y col., 1992; Ganabathi y col., 1994b). El tipo celular más común es el adenocarcinoma (Thomas y Maguire, 1991), seguido por el carcinoma transicional, que juntos dan cuenta de alrededor del 80% de todos los casos (Seballos y Rich, 1995). Se identificaron casos raros de carcinoma escamoso (el tipo más común de neoplasia uretral en las mujeres) (Wishard y col., 1963; Ganabathi y col., 1994b). Si un tumor se localiza dentro del divertículo, está indicada una extirpación local amplia seguida de radioterapia. La radioterapia puede usarse sola para las pacientes que son malas candidatas (Patanaphan y col., 1983). Otra anomalía histológica atípica hallada en los divertículos es la endometriosis de divertículo uretral (Palagiri, 1978). También se comunicó carcinoma nefrogénico con origen en los divertículos uretrales.

La incontinencia urinaria con frecuencia se asocia con un divertículo uretral. La pérdida urinaria puede ser causada por una incontinencia de esfuerzo genuina o una incontinencia paradójica (pérdida de orina asociada con drenaje intermitente del divertículo). La incontinencia urinaria de esfuerzo está presente en alrededor del 60% de las pacientes con divertículos (Ganabathi y col., 1994a). La videourodinamia y la CUGM son muy útiles para diferenciar entre incontinencia de esfuerzo verdadera y pérdida paradójica de orina.

Presentación

La presentación clásica del divertículo uretral se describió como las tres D (disuria, goteo posmiccional [dribbling] y dispareunia). Sin embargo, muchas pacientes son relativamente asintomáticas, y el divertículo se halla de manera incidental durante una evaluación por otras quejas, como incontinencia de orina de esfuerzo. La polaquiuria, la urgencia y la disuria son los síntomas más comunes, que se hallan en alrededor de la mitad de las pacientes. **Cerca del 25% de las pacientes tendrán goteo posmiccional, y un 10% presentará dispareunia. Cerca del 50% también comunicará infección.** La hematuria, la tumefacción y el dolor en la pared anterior de la vagina también son quejas frecuentes (Ganabathi y col., 1994a). Deben excluirse otros diagnósticos diferenciales, como síndromes de dolor pelviano, síndrome uretral, cistitis intersticial, carcinoma in situ y anomalías del depósito vesical, incluidas las alteraciones de la distensibilidad del detrusor y su inestabilidad.

De acuerdo con Davis y TeLinde (1958) con frecuencia un examen físico cuidadoso revelará el diagnóstico en más del 63% de los casos. A menudo se identifica una masa o un abombamiento en la pared anterior de la vagina, y su compresión puede generar una descarga de material purulento o sangre por la uretra. También puede haber solo dolor a la palpación directa de la uretra. El diagnóstico diferencial de las masas de la pared anterior de la vagina incluye ureterocele, quiste del conducto de Gärtner, quistes remanentes de los conductos de Müller, quistes de inclusión de la pared vaginal y neoplasia uretrovaginal (Dmochowski y col., 1994). El examen físico también debe incluir la posibilidad de prolapso y otras anomalías, incluida la disfunción uretral.

Leach y col. (1993) describieron una clasificación para identificar y categorizar mejor los divertículos de uretra (L/S/C3: L, localización; S, size [tamaño]; C3, configuración, comunicación, continencia). Leng y McGuire (1998) usaron un sistema simplificado para clasificar estas lesiones. **Los autores definieron los divertículos como verdaderos y seudodivertículos, sobre la base de la integridad de la fascia periuretral. Encontraron que los seudodivertículos se asocian más a menudo con cirugías previas de uretra y con incontinencia, por lo que se necesita un cabestrillo pubovaginal.** Argumentaron a favor del sistema de clasificación más sencillo posible y uno con implicaciones clínicas directas. Yo prefiero identificar la posición (uretra distal, media o proximal), el tamaño (en centímetros) y si la lesión es simple o compleja (se define como compleja si es multicameral, asociada con cálculos u otros procesos patológicos, y su relación con el cuello vesical). Todas estas clasificaciones ayudan a identificar y detallar los divertículos con el propósito de informar.

Evaluación

Además del examen físico directo, la mejor herramienta diagnóstica para identificar un divertículo uretral involucra a la cistouretroscopia, que puede practicarse mediante un cistoscopio estándar o un uretroscopio pequeño (Redman, 1990) (fig. 35-14). La uretroscopia debe efectuarse en un intento por identificar el tamaño y la ubicación, así como el sitio del óstium de comunicación con la uretra. Se realiza un examen vagi-

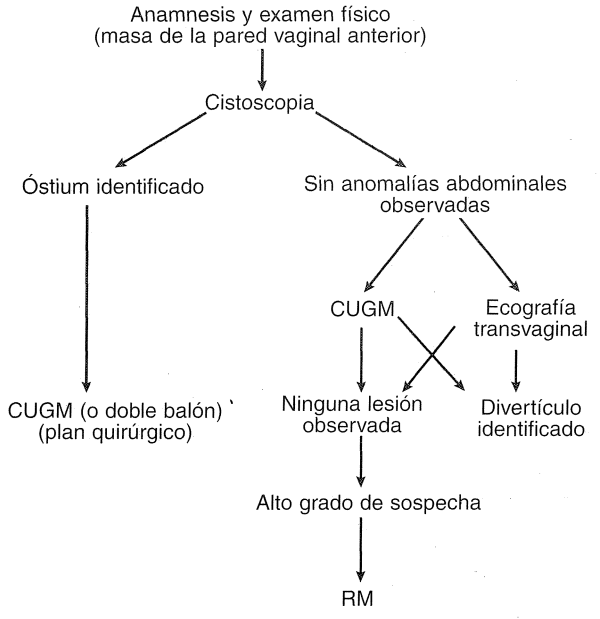


Fig. 35-14. Algoritmo para el diagnóstico de divertículos uretrales. PIV, pielografía intravenosa; CUGM, cistouretrografía miccional.

nal simultáneo para comprimir la pared vaginal anterior y extrodir el contenido diverticular bajo visión directa, como un auxilio más para la ubicación del orificio diverticular. La evaluación simultánea de la patología de la vejiga también puede obtenerse en este momento.

Otras modalidades por imágenes, incluida una CUGM, son muy útiles (fig. 53-15). **Varios autores hallaron que la uretrografía es diagnóstica en el 95% de los casos** (Ganabathi y col., 1994a). Además, este estudio identificará defectos de llenado en el divertículo, incluidos cálculos, tumores y tejidos inflamatorios. Pueden identificarse anomalías adicionales por CUGM, incluida hipermovilidad del cuello vesical así como su disfunción. Además, la anatomía de los grandes divertículos puede identificarse mejor por medio de este estudio. **Por otra parte, para identificar anomalías diverticulares concéntricas, tipo en herradura también pueden precisarse resonancia magnética y tomografía computarizada también pueden ser necesarias para identificar anomalías diverticulares concéntricas, tipo en herradura** (fig. 35-16). **Informes actuales reflejan la sensibilidad extrema de la RM para el diagnóstico de la patología uretral.** Daneshgari y col. (1999) comunicaron tres casos de divertículos uretrales diagnosticados por RM cuando otras pruebas diagnósticas estándar habían fracasado. En otras publicaciones aisladas se confirmó la utilidad de este método (Kim y col., 1993; Khati, 1998). Neitlich y col. (1998) mostraron que la RM fue más sensible que la uretrografía de doble balón en cuatro mujeres con divertículos uretrales, tres de las cuales tenían estudios de contraste negativos.

Se informó que la uretrografía retrógrada por presión positiva fue útil en el diagnóstico en el 90% de los casos en que se usó (Davis y Cian, 1956; Anderson, 1967). Sin embargo, esta técnica es difícil de aprender y es dolorosa para la paciente. También es rara de conseguir, dadas las modernas técnicas de diagnóstico. Jacoby y Rowbotham (1999) comunicaron una sensibilidad muy alta de este examen al compararlo con la CUGM estándar (22 resultados falsos negativos), y algunos autores aún prefieren esta técnica. La ecografía transvaginal también aportó buenos resultados (Keefe y col., 1991; Baert y col., 1992; Ganabathi y col., 1994a) en la identificación de divertículos no demostrados en una CUGM o en una uretrografía retrógrada bajo presión (fig. 35-17). En estudios más recientes se sugirió que la ecografía es más sensible que la CUGM para la identificación el óstium real del divertículo (13/15 con ecografía, pero solo 2/15 con CUGM) y también muy fiel para la detección de patología asociada de la pared anterior de la vagina (quistes vaginales y leiomiomas) (Siegel y col., 1998). La ecografía intraluminal también aportó excelente sensibilidad y delineación anatómica en siete mujeres con divertículos uretrales, pero es más invasiva que otras técnicas (Chancellor y col., 1995).

Debe efectuarse una evaluación del tracto urinario superior si hay inquietud en relación con la presencia de ureterocele (Blacklock y col, 1982). Cualquier masa no medial en la pared anterior de la vagina debe evaluarse como una manifestación posible de un ureterocele ectópico, que debe evaluarse y descartarse con celeridad.

También deben considerarse los estudios urodinámicos en pacientes con incontinencia sintomática o goteos posmiccional, para evaluar los factores del detrusor y uretrales. El 70% de las pacientes con incontinencia mostrará una incontinencia de esfuerzo genuina en la evaluación urodinámica (Ganabathi y col, 1994a). Las grandes lesiones diverticulares también pueden producir obstrucciones de la salida del flujo urinario, y esta posibilidad debe excluirse con una evaluación urodinámica.

Tratamiento quirúrgico

Se describieron mejoras técnicas para reparaciones de los divertículos uretrales, tanto a cielo abierto como endoscópicas. Lapides (1979) describió la extirpación transuretral de un divertículo por incisión del piso uretral usando el electrodo frío. Spencer y Stream (1987) emplearon un bisturí frío para tratar un divertículo de la uretra anterior. En la mujer embarazada el manejo del divertículo debe basarse en el tratamiento antibiótico suplementado con una aspiración prudente. Morán y col. (1998) trataron a cuatro mujeres con buenos resultados mediante estas técnicas. **La incisión endoscópica debe reservarse solo para los divertículos distales, dado que una incisión más proximal puede terminar en la aparición de una incontinencia debido al daño al músculo liso.** Spencer y Duckett (1970) describieron un procedimiento de marsupialización para los divertículos de la uretra distal, que produce una meatotomía generosa. La incidencia de incontinencia comunicada después de este procedimiento es baja (Roehrborn, 1988). Sin

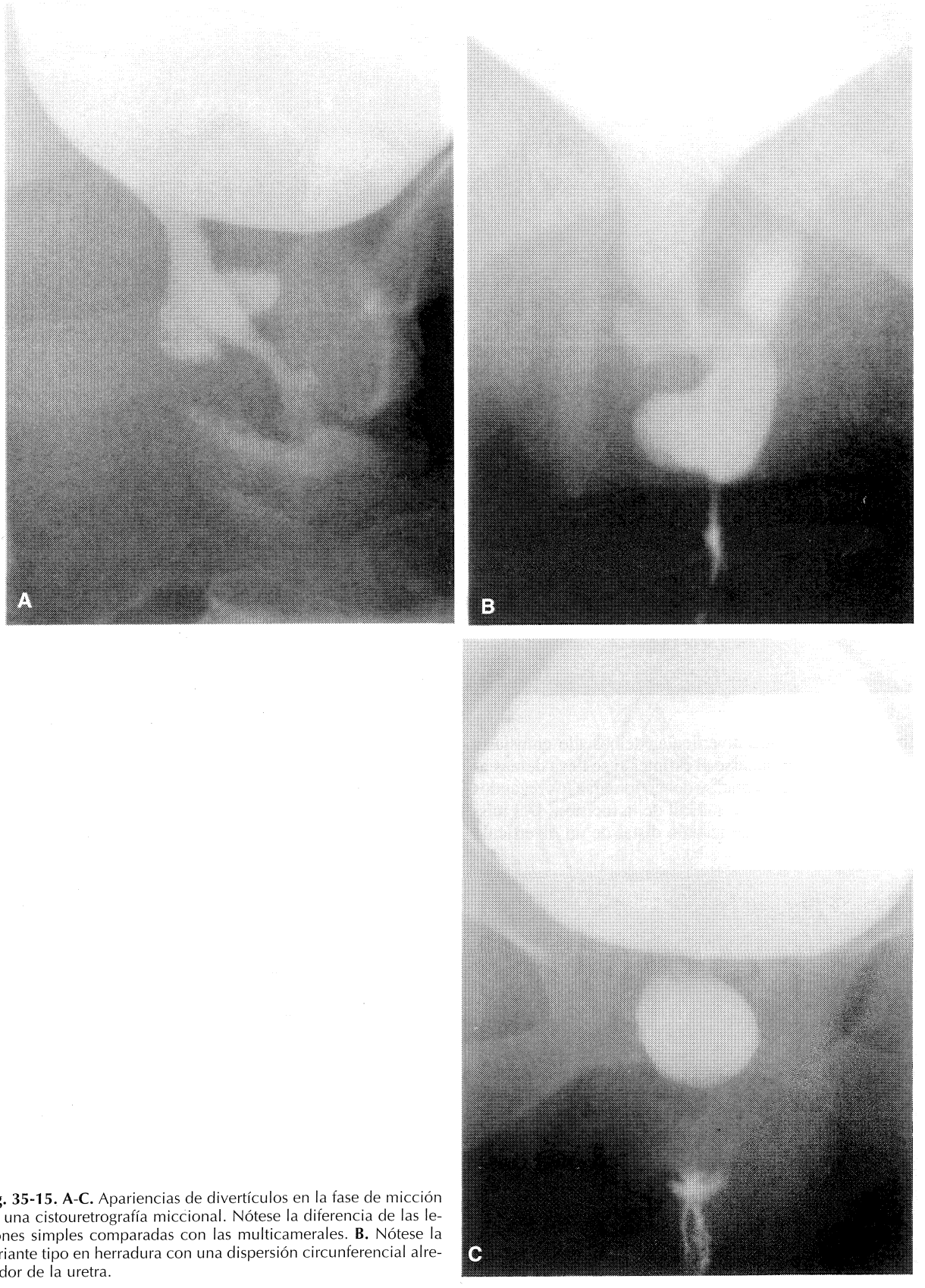


Fig. 35-15. A-C. Apariencias de divertículos en la fase de micción de una cistouretrografía miccional. Nótese la diferencia de las lesiones simples comparadas con las multicamerales. **B.** Nótese la variante tipo en herradura con una dispersión circunferencial alrededor de la uretra.

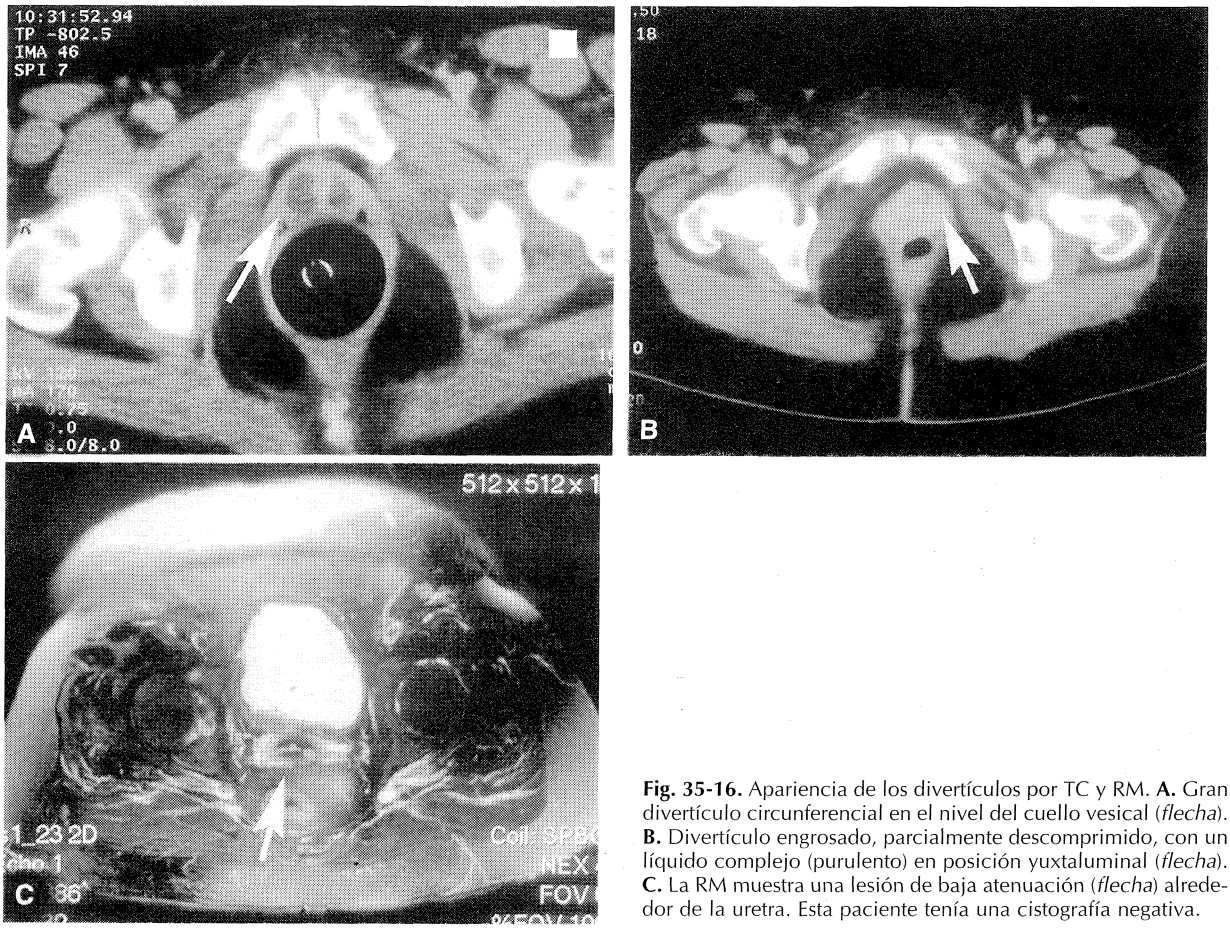


Fig. 35-16. Apariencia de los divertículos por TC y RM. **A.** Gran divertículo circunferencial en el nivel del cuello vesical (*flecha*). **B.** Divertículo engrosado, parcialmente descomprimido, con un líquido complejo (purulento) en posición yuxtaluminal (*flecha*). **C.** La RM muestra una lesión de baja atenuación (*flecha*) alrededor de la uretra. Esta paciente tenía una cistografía negativa.

embargo, una apertura diverticular demasiado entusiasta puede terminar por dañarse el esfínter si se lleva demasiado lejos en forma proximal, y deben tomarse los recaudos para evitar esta extensión radical de la incisión. Del mismo modo, hasta la cauterización distal de un divertículo puede crear un tabique que lleva a la dispareunia. La selección de las pacientes y la limitación de la técnica son los factores clave para el éxito con este abordaje.

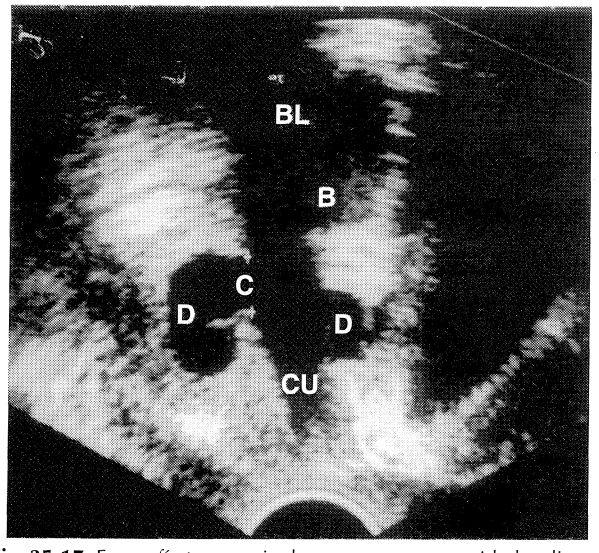


Fig. 35-17. Ecografía transvaginal con numerosas cavidades diverticulares que emanan desde una luz central uretral. B, cuello vesical; BL, vejiga; C, óstium del divertículo; CU, meato uretral; D, divertículo. (Cortesía del Dr. K. Ganabathi.)

La extirpación transvaginal también fue descrita por muchos autores. Edwards y Beebe (1955) y Parks (1965) incidían el piso de la uretra distal y la reconstruían por planos. Lee (1984) describió un cierre periuretral en chaleco-sobre-pantalón después de la marsupialización para evitar el riesgo de una disección extensa subtrigonal.

La localización intraoperatoria del divertículo puede ser muy problemática en presencia de un divertículo descomprimido y no inflamado. Hunner (1938) y Young (1938) usaron sondas en la uretra para identificar el divetículo. Hyams y Hyams (1939) llenaban el divertículo con gasa, a través de la vagina, para su extirpación. Moore (1952) pasaba una sonda Foley en el óstium del divertículo. También se inyectaron mezclas de coágulos de fibrina dentro del divertículo con el propósito de crear coágulos (Hirschorn 1964; O'Conor y Kropp, 1969). Ellik (1957) usó un derivado de celulosa para llenar la cavidad diverticular con propósitos de identificación. Wear (1976) colocó catéteres de embolectomía de Fogarty a través del divertículo antes de la disección. Autores más contemporáneos encuentran estos métodos innecesarios (Raz y col., 1992; Ganabathi y col., 1994a). Una disección rigurosa bajo la fascia periuretral abierta identificará el divertículo en todos los casos, excepto en los más pequeños.

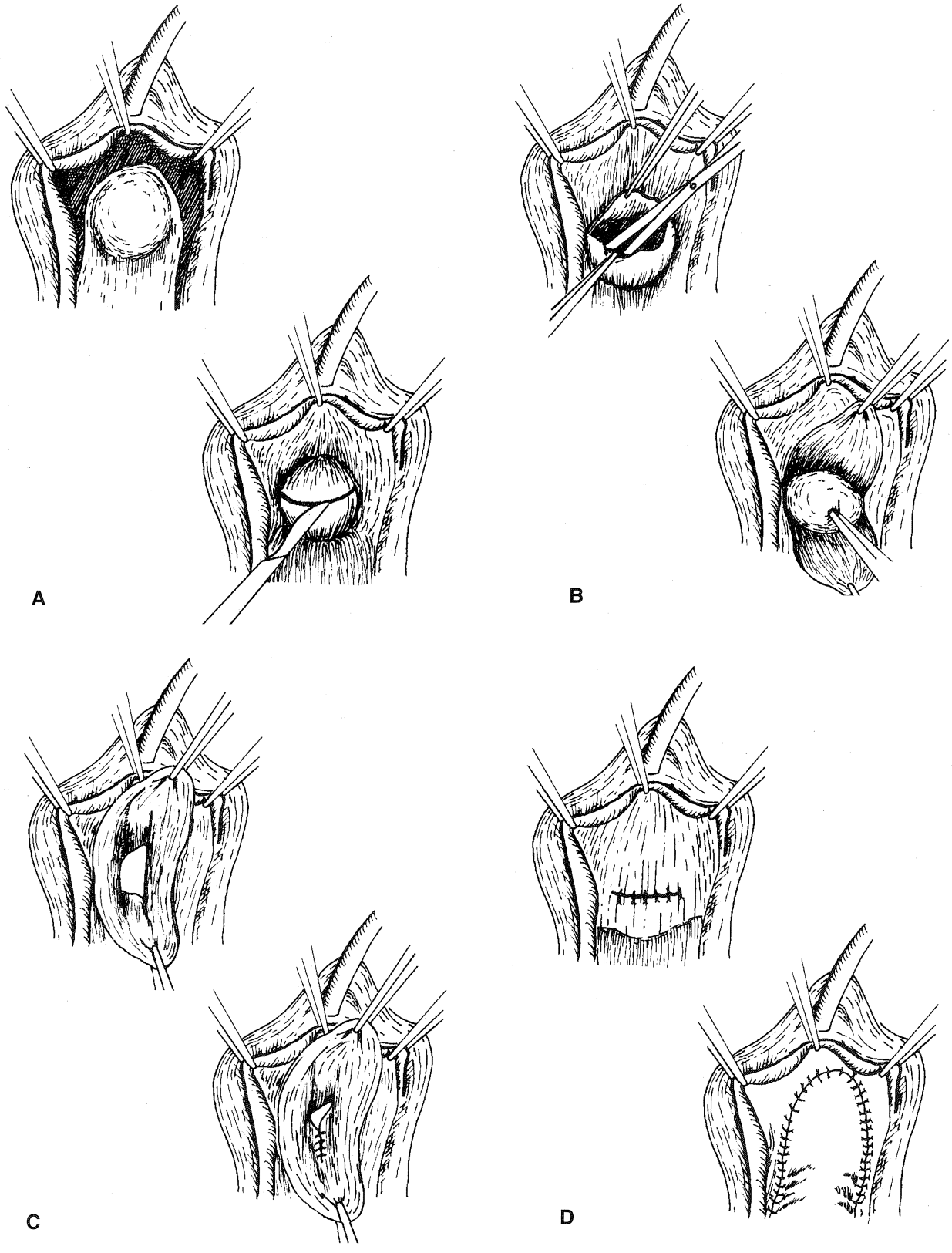


Fig. 35-18. Resección diverticular. **A.** Incisión y desplegamiento de los planos de la fascia periuretral. La incisión en la fascia debe estar sobre el diámetro central de la lesión diverticular. **B.** Disección (circunferencial) del saco diverticular hacia el óstium uretral. El plano de disección entre el saco y la uretra puede estar mal definido en presencia de una inflamación diverticular sustancial. **C.** Cierre continuo del defecto uretral sobre un catéter de pequeño calibre (14 Fr). Evítese la tensión excesiva o el compromiso de la luz. **D.** Cierre vaginal después de la reaproximación periuretral.

La técnica preferida para la resección diverticular es la extirpación transvaginal usando un colgajo vaginal (Moore, 1952; Hirschorn, 1964; Benjamin y col., 1974; Leach y col., 1986; Ganabathi y col., 1994b). Se usa una extirpación completa y un cierre total en varios planos, sin superposición de las líneas de sutura. También puede efectuase un procedimiento simultáneo para la incontinencia uretral en el momento del cierre de los divertículos (Leach y Ganabathi, 1994).

Cuidado preoperatorio

Como con toda la cirugía vaginal, la prudencia debe incluir el riesgo de infección, sangrado, recurrencia del divertículo, fístula, incontinencia urinaria y, también, estenosis uretral por una resección excesiva del divertículo. Las pacientes deben tratarse con un curso breve de antibióticos antes de la cirugía para asegurar la esterilización urinaria, así como una preparación vaginal y apropiada suplemento hormonal.

Extirpación diverticular

Se coloca una sonda de Foley y un catéter suprapúbico como se describió antes. Se realiza una incisión vaginal anterior en forma de U. Se debe realizar la disección lateral hacia la fascia endopélvica en las mujeres en las que se realizará en forma simultánea un procedimiento para la incontinencia. Este paso puede hacerse sin temor de abscesos retropúbicos. Swierzewski y McGuire (1993) describieron una gran experiencia con la colocación del cabestrillo pubovaginal en el momento de la diverticulectomía uretral y no hallaron un aumento del riesgo de infección o erosión uretral a partir del cabestrillo simultáneo. En mi experiencia con 10 pacientes, el cabestrillo puede colocarse, sin consecuencias, con resultados posoperatorios soberbios respecto de la continencia.

Después de que se efectúa el colgajo de pared vaginal, éste se moviliza por completo, disecándolo hacia el cuello vesical (véase fig. 35-18 en página anterior). **La fascia periuretral y el propio divertículo deben permanecer sin ser disecada hasta que se haya efectuado la movilización completa de la pared vaginal. Deben realizarse los colgajos proximal y distal de la fascia periuretral y luego deben rebatirse fuera de la cavidad diverticular subyacente. Este plano fascial puede estar adelgazado en algunas pacientes y con frecuencia está bastante adherido a la pared diverticular subyacente. El plano de disección debe descenderse ensentido circunferencial hacia el nivel de la comunicación diverticular con la uretra (posición de la boca u óstium del divertículo).** Una vez que se identificó esta área, se abre la comunicación uretral con la asistencia de una sonda pediátrica y el divertículo, y los sitios circundantes a la comunicación se extirpan por completo. En el caso de los divertículos gigantes o muy proximales, la disección puede terminar en la socavación del trígono. En estas situaciones, es razonable dejar la porción proximal del saco en su lugar hasta que la comunicación uretral entera, con la cavidad diverticular, se haya extirpado. También usé un electrocauterio de rayo de argón para extirpar la pared diverticular remanente en dos pacientes con grandes divertículos proximales. Ésta es una forma efectiva para extirpar cualquier línea epitelial celular residual de la cavidad del divertículo sin daño a las estructuras subyacentes.

Una vez que se completó la extirpación, el cierre vertical de la mucosa uretral se lleva a cabo con una sutura continua a punto pasado con hilo de ácido poliglicólico 4-0. **Se debe tener cuidado de evitar la tensión excesiva sobre la pared uretral durante el cierre para evitar el compromiso de la integridad de la luz de la uretra con el riesgo resultante de estrechez o de la formación de una fístula.** También se intenta un segundo plano de cierre de la pared uretral mediante una sutura similar. Luego, se cierra la fascia periuretral con una sutura transversa continua de ácido poliglicólico 3-0 como un segundo plano. Cualquier espacio muerto debe obliterarse y es preciso obtener una hemostasia meticulosa.

Cuadro 35-2. *Complicaciones de la diverticulectomía según las series publicadas desde 1956 en 872 mujeres*

Autor (año)	*Mujeres (n)*	*Seguimiento (meses)*	*Nº de fístulas uretrovaginales (%)*	*Nº de divertículos recurrentes (%)*	*Nº de incontinencia de esfuerzo (%)*	*Nº de estrecheces uretrales (%)*	*Nº de infecciones recurrentes del tracto urinario*
Wharton y TeLinde (1956)	58	No disponible	4 (7)	–	1 (1,7)	3 (5,2)	5 (8,6)
Davis y TeLinde (1958)	84	No disponible	–	10 (11,9)	–	–	11 (13,1)
MacKinnon y col. (1959)	130	No disponible	7 (5,4)	2 (1,5)	Varias	–	13 (10)
Boatwright y Moore (1963)	48	No disponible	4 (8,3)	–	2 (4,2)	1 (2,1)	–
Hoffman y Adams (1965)	60	No disponible	1 (1,7)	–	4 (6,7)	1 (1,7)	–
Ward (1989)	24	No disponible	2 (8,3)	7 (29,2)	3 (12,5)	–	–
Davis y Robinson (1970)	98	No disponible	4 (4,1)	1 (1)	–	–	–
Pathak y House (1970)	42	No disponible	–	–	–	–	–
Benjamin y col. (1974)	30	No disponible	1 (3,3)	1 (3,3)	1 (3,3)	–	–
Peters y Vaughan (1976)	32	24	3 (6,3)	8 (25)	–	–	10 (31,3)
Ginsburg y Genadry (1984)	52	12-240	1 (1,9)	13 (25)	–	1 (1,9)	–
Rozsahegyi y col. (1981)	50	No disponible	1 (2)	–	–	1 (2)	–
Lee (1984)	108	24-204	1 (0,9)	10 (9,3)	16 (15)	2 (1,9)	–
Ganabathi y col. (1994a)	56	6-136	1 (1,8)	2 (3,6)	9 (16,1)	0	0
Leng y McGuire (1998)	18	No disponible	0	0	2 (11)	0 (0)	0 (0)

Si la calidad de la fascia periuretral es mala, debe usarse un injerto de interposición graso para asistir el cierre en casos seleccionados. La pared vaginal debe cerrarse con una sutura continua reabsorbible 2-0. Se colocan drenajes suprapúbico o uretral y un taponamiento vaginal.

Cuidado posoperatorio

Los antibióticos parenterales perioperatorios deben continuar por 24 horas, seguidos de una dosis baja oral hasta que se retiren los catéteres. (Esta larga fase de administración de antibióticos representa mi preferencia personal, pero los cirujanos pueden excluirla.) Deben usarse antiespasmódicos vesicales como supositorios de belladona y opio, o anticolinérgicos orales. El taponamiento vaginal debe extraerse en el primer día posoperatorio, y debe efectuarse una CUGM a los 10 a 14 días, con el catéter suprapúbico aún en su sitio, si se nota una extravasación urinaria continua en las 1 o 2 semanas subsiguientes. No deben hacerse intentos por recolocar el catéter uretral.

Complicaciones

Ganabathi y col. (1994a) informaron una técnica similar en 56 pacientes. El 22% había pasado por procedimientos combinados para incontinencia en ese grupo de estudio. Con un seguimiento medio de por lo menos 5 años, el 86% sintió alivio respecto del momento de la presentación, con 2 recurrencias de divertículos pequeños, 1 tratado por cauterización endoscópica. No se hallaron estrecheces. De las que experimentaron solo una diverticulectomía, 5 tuvieron incontinencia urinaria mínima evidenciada por el uso de menos de 2 almohadillas por día en un seguimiento medio de 7 años. No se encontraron complicaciones infecciosas en los resultados de estos autores, y este hallazgo se repite en los resultados recogidos expuestos en el cuadro 35-2.

BIBLIOGRAFÍA

Aldridge CW, Beaton JH. Nanzig RP: A review of office urethroscopy and cystometry. Am J Obstet Gynecol 1978;131:432-435.

Alonso Gorrea M, Fernandez Zuaza K, Mompo Sanchis JF, et al: Spontaneous healing of ureterovesicovaginal fistulas. Eur Urol 1985;11: 341-344.

Anderson MJF: The incidence of diverticula in the female. J Urol 1967; 98:96-98.

Aragona F, Mangano M, Antibani W, et al: Stone formation in female urethral diverticulum: Review of the literature. Int Urol Nephrol 1989;21:621-623.

Artowsmith SD: Genitourinary reconstruction in obstetric fistulas. J Urol 1994; 152:403-406.

Arrowsmith S, Hamlin EC, Wall LL: Obstructed labor injury complex: Obstetric fistula formation and the multi-factorial morbidity of maternal birth trauma in the developing world. Obstet Gynecol Surv 1996; 51:568-572.

Ball TP: Editorial comment on Ginsberg et al: Posthysterectomy vaginal vault fistula: Diagnosis and management. Urol 1998;52:61-65.

Ba-Thike K, Than-Aye, Nan-Oo: Tuberculous vesicovaginal fistula. Int J Gynecol Obstel 1992;37:127-130.

Baert L, Willemen P, Oyen R: Endovaginal sonography: New diagnostic approach for urethral diverticula. J Urol 1992;147:464-467.

Benjamin J, Elliot L, Cooper J, et al: Urethral diverticulum in adult female: Clinical aspects, operative procedure, and pathology. Urology 1974;3:1-7.

Bissada NK: Vesicovaginal fistulas. In O'Donnell PD (ed): Urinary Incontinence. St. Louis, CV Mosby, 1997.

Bissada NK, McDonald D: Management of giant vesicovaginal and vesicourethrovaginal fistulas. J Urol 1983:130:1073-1075.

Bissada NK, Morcos RR: Voiding patterns and urinary control after repair of giant vesicovaginal and vesicourethrovaginal fistulas and neourethral construction. Neurourol Urodyn 1986;5:321-326.

Bissada SA, Bissada NK: Repair of active radiation induced vesicovaginal fistula using combined gastric and omental segments based on the gastroepiploic vessels J Urol 1992;147:1368-1369.

Blacklock AR, Shaw RE, Geddes JR: Late presentation of ectopic ureter. Br J Urol 1982;54:100-110.

Blaivas JG: Vaginal flap urethral reconstruction: An alternative to the bladder flap neourethra. J Urol 1989:141:542-545.

Blaivas JG: Treatment of female incontinence secondary to urethral damage or loss. Urol Clin North Am 1991;18:355-363.

Blaivas JG, Heritz DM: Vaginal flap reconstruction of the urethra and vesical neck in women: A report of 49 cases. J Urol 1996;155:1014-1017.

Blaivas JG, Heritz, DM, Romanzi LI: Early versus late repair of vesicovaginal fistulas: Vaginal and abdominal approaches. J Urol 1995; 153:1110-1113.

Blandy JP, Badenoch DF, Fowler CG, et al: Early repair of iatrogenic injury to the ureter or bladder after gynecologic surgery. J Urol 1991; 146:761-765.

Boatwright DC, Moore V: Suburethral diverticula in the female. J Urol 1963;89:581.

Boyd SD, Raz S: Ectopic ureter presenting in midline urethral diverticulum. Urology 1993;41:571-574.

Brandt PT, Lorenzato ER, Albuquerque CD: Treatment of vesicovaginal fistula by bladder mucosa autograft technique. J Am Coll Surg 1998;186:645-650.

Bruce RG, Rizk ES, El-Galley ES, Galloway NTM: Use of rectus abdominis muscle flap for the treatment of complex and refractory urethrovaginal fistulas. J Urol 2000;163:1212-1215.

Byron RL, Ostergard DR: Sartorius muscle interposition for the treatment of the radiation induced vaginal fistula. Am J Obstet Gynecol 1969; 104: 104-107.

Candiani P, Austoni E, Campiglio GL, et al: Repair of a recurrent urethrovaginal fistula with an island bulbocavernous musculocutaneous flap. Plast Reconstr Surg 1993;92:1393-1996.

Carbone JM, Kavaler E, Raz S: Transvaginal repair of vesicovaginal fistula: Success with the use of a peritoneal flap. J Urol 2000;163: 740A, 167.

Carr LK, Webster GD: Full-thickness cutaneous Martius Raps: A useful lechnique in female reconstructive urology. Urol 1996:48:461-464.

Catalona S, Jones I: Transitional cell carcinoma in a urethral diverticulum. Aust N Z Obstet Gynecol 1992:32:RS-86.

Chancellor MG, Liu JB, Rivas DA: Intraoperative endoluminal ultrasound evaluation of urethral diverticula. J Urol 1995:153:72-75.

Clayton M, Siumi P, Guinan P: Urethral diverticular carcinoma. Cancer 1992;70:665-670.

Collins CG, Collins JH, Harrison BR, et al: Early repair of vesicovaginal fistula. Am J Obstet Gynecol 1971;111:524-527.

Colombel M, Pedron P, Missirlu A, et al: Vesicovaginal fistula after laser vaporization of vaginal condyloma. J Urol 1995:154:1860.

Cross SB, Copas PR: Colovaginal fistula secondary to diverticular disease. J Reprod Med 1993;38:905-906.

Cushing RM, Tovell HM, Leigner LM: Major urologic complications following radium and X-ray therapy for carcinoma of the cervix. Am J Obstet Gynecol 1968:101:750-755.

Daneshgari F, Zimmern PE, Jacomides L: Magnetic resonance imaging detection of symptomatic noncommunicating intraurethral wall diverticula in women. J Urol 1999:161:1259-1262.

Davis BL, Robinson DG: Diverticula of the female urethra: Assay of 120 cases. J Urol 1970:104:850.

Davis HJ, Cian LG: Positive pressure urethrography: A new diagnostic method. J Urol 1956:75:753-757.

Davis HJ, TeLinde RW: Urethral diverticula: An assay of 121 cases. J Urol 1958:80:34-39.

Demirel A, Polat O, Bayraktar Y, et al: Transvesical and transvaginal reparation in urinary vaginal fistulas. Int J Urol Nephrol 1993;25:439-443.

Derry DE: Notes on five pelves of women of the eleventh dynasty in Egypt. Br J Obstet Gynecol 1935:42:490-494.

Dmochowski RR, Ganabathi K, Zimmern PE, Leach GE: Benign female periurethral masses. J Urol 1994;152:1943-1951.
Edwards, EA, Beebe RA: Diverticula of the female urethra. Obstet Gynecol 1955;5:729.
Elkins TE: Surgery for the obstetric vesicovaginal fistula: A review of 100 operations in 82 patients. Am J Obstet Gynecol 1994;170:1108-1120.
Elkins TE, Ghosh TS, Tagoe GA, Stocker R: Transvaginal mobilization and utilization of the anterior bladder wall to repair vesicovaginal fistulas involving the urethra. Obstet Gynecol 1992;79:455-460.
Ellik M: Diverticulum of the female urethra: A new method of ablation. J Urol 1957;77:234.
Falk HC, Tancer ML: Vesicovaginal fistula: An historical survey. Obstet Gynecol 1954;3:337-341.
Ganabathi K, Leach GE, Zimmern PE, Dmochowski RR: Experience with the management of urethral diverticulum in 63 women. J Urol 1994a; 152:1445-1452.
Ganabathi K, Sirls L, Zimmern PE, Leach GE: Operative management of female urethral diverticulum. In McGuire E (ed): Advances in Urology. St. Louis, CV Mosby, 1994b, pp 199-228.
Garlock JH: The cure of an intractable vesicovaginal fistulas by the use of a pedicled muscle flap. Surg Gynecol Obstet 1928;47:255.
Ghoniem GM, Monga M: Modified pubovaginal sling and Martius graft for repair of the recurrent vesicovaginal fistula involving the internal urinary sphincter. Eur Urol 1995;27:241-245.
Gilmour DI, Dwyer PL, Carey MP: Lower urinary tract injury during gynecology surgery and its detection by intraoperative cystoscopy. Obstet Gynecol 1999;94:883-889.
Gil-Vernet JM, Gil-Vernet A, Campos JA: A new surgical approach for treatment of complex vesicovaginal fistula. J Urol 1989;141:513-516.
Ginsberg DA, Rovner A, Raz S: Posthysterectomy vaginal cuff fistula: Diagnosis and management of an unusual cause of incontinence. Urology 1990;52:61-64.
Ginsberg DS, Genadry R: Suburethral diverticulum in the female. Obstet Gynecol Surg 1984;39:1-7.
Goldstein I, Wise GJ, Tancer ML: A vesicovaginal fistula and intravesical foreign body: A rare case of the neglected pessary. Am J Obstet Gynecol 1990;163:589-591.
Goodwin WE, Scardino PT: Vesicovaginal and ureterovaginal fistulas: A summary of 25 years of experience. J Urol 1980;123:370-374.
Graham JB: Vaginal fistulas following radiotherapy. Surg Gynecol Obstet 1965;120:1019-1030.
Hansen BJ, Horby J, Brynitz S, et al: Calculi in female urethral diverticulum. Int Urol Nephrol 1989;21:617-620.
Harris WJ: Early complications of abdominal and vaginal hysterectomy. Obstet Gynecol Survey 1995;50:795-805.
Hendren WH: Construction of female urethra from vaginal wall and a perineal Hap. J Urol 1980:123:657-664.
Hendren WH: Construction of a female urethra using the vaginal wall and a buttock Rap: Experience with 40 cases. J Pediatr Surg 1998;33: 180-187.
Hilton P: Urooynamic findings in patients with urogenital fistulae. J Urol 1998;81:539-542.
Hirschorn RC: A new surgical technique for urethral diverticula in women. J Urol 1964;92:206-209.
Hoffman MJ, Adams WE: Recognition and repair of urethral diverticula: A report of 60 cases. Am J Obstet Gynecol 1965;92:106.
Hoskins WJ, Park RC, Long R, et al: Repair of urinary fistulas with bulbocavernosus myocutaneous flaps. Obstet Gynecol 1984;63:588-591.
Huffman AB: The detailed anatomy of the paraurethral ducts in the adult human female. Am J Obstet Gynecol 1948;55:86.
Hunner GL: Calculus formation in a urethral diverticulum in women. Urol Cut Rev 1938;42:336.
Hyams JA, Hyams MN: New operative procedures for treatment of diverticulum of female urethra. Urol Cut Rev 1939;43:573.
Jacoby K, Rowbothan RK: Double balloon positive pressure urethrography is a more sensitive test than voiding cystourethrography for diagnosing urethral diverticulum in women. J Urol 1999;162:2066-2069.
Jonas U, Petri E: Genitourinary fistulae. In Stanton SL (ed): Clinical Gynecologic Urology. St. Louis, CV Mosby, 1984, pp 238-255.
Keefe B, Warshauer DM, Tucker MS, Mittelstaedt CA: Diverticula of the female urethra: Diagnosis by endovaginal and transperineal sonography. AJR Am J Roentgenol 1991;156:1195-1198.
Khanna S: Posterior bladder flap plasty for repair of vesicourethrovaginal fistula. J Urol 1992:147:656-657.
Khati NJ: MR imaging diagnosis of a urethral diverticulum. Radiographics 1998;18:517-518.
Kim B, Hricak H, Tanagho EA: Diagnosis of urethral diverticula in women: Value of MR imaging. AJR Am J Roentgenol 1993;161:809-812.
Kiricula I, Goldslein AMB: The repair of extensive vesicovaginal fistulas with pedicted omentum: A review of 27 cases. J Urol 1972;108: 724-727.
Kottmeier HL: Complications following radiation therapy in carcinoma of the cervix and their treatment. Am J Obstet Gynecol 1964;88:854-858.
Krieger JN: Vaginitis syndromes: A practical approach to diagnosis and treatment. AUA Update Series 1990;9:161-169.
Kristensen JK, Lose G: Vesicovaginal fistulas: The transperitoneal repair revisited. Scand J Urol Nephrol Suppl 1994;157:101-106.
Kursh ED, Morse RM, Resnik MI, Persky L: Prevention and development of a vesicovaginal fistula. Surg Gynecol Obstet 1988;166:409-412.
Lapides J: Transurethral treatment of urethral diverticula in women. J Urol 1979;121:736-738.
Latzko W: Postoperative vesicovaginal fistulas: Genesis and therapy. Am J Surg 1942;58:211-228.
Lau TK, Wong WSF: Lymphatic vaginal fistula after Wertheim-Taussig hysterectomy: A case report. Gynecol Oncol 1994;52:411-412.
Leach GE: Urethrovaginal fistula repair with Martius labial fat pad graft. Urol Clin North Am 1991;18:409-413.
Leach GE, Bavendam TG: Female urethral diverticula. Urology 1987; 30:407-415.
Leach GE, Ganabathi K: Urethral diverticulectomy. Atlas Urol Clin North Am 1994;2:73-85.
Leach GE, Schmidbauer CP, Hadley HR, et al: Surgical treatment of female urethral diverticulum. Semin Urol 1986;4:33-42.
Leach GE, Sirls LT, Ganabathi K, et al: L N S C3; a proposed classification system for female urethral diverticulum. Neurourol Urodyn 1993; 12:523-531.
Leach GE, Yip CM, Donovan BJ, Raz S: Tubovaginal leakage: An unusual cause of incontinence. J Urol 1987;137:287-288.
Lee AL, Symmonds RE, Williams TJ: Current status of genitourinary fislula. Obstet Gynecol 1988;72:313-319.
Lee RA: Diverticulum of the urethra: Clinical presentation, diagnosis, and management. Clin Obstet Gynecol 1984;27:490.
Lee TG, Keller F: Urethtal diverticulum: Diagnosis by ultrasound. AJR Am J Roentgenol 1977;128:690-691.
Leng WW, McGuire FJ: Management of female urethral divetticula: A new classification. J Urol 1998;160:1297-1300.
Lockhart IL, Walker RD, Vorstman B, Politano VA: Periurethral polytetrafluoroethylene injection following urethral reconstruction in female patients with urinary incontinence. J Urol 1988;140:51-52.
MacKinnon M, Pratt JH, Pool TL: Diverticulum of the female urethra. Surg Clin North Am 1959;39:953.
Marshall VF: Vesicovaginal fistulas on one urological service. J Urol 1979:121:25-28.
Martius H: Die opetative Wiederherstellung der volkommen fehlenden Harnrehre und des Schiessmuskels derselben. Zentralbl Gynakol 1928;52:480.
McKay HA: Vesicovaginal and vesicocutaneous fistulas: Transurethral sutute cystorrhaphy as a new closure technique. J Urol 1997;158: 1513-1516.
McNally A: A diverticulum of the female urethra. Am J Surg 1935;28: 177.
Menchaca A, Akhyat M, Gleicher N, et al: Rectus abdominis muscle flap in a combined abdominovaginal repair of difficult vesicovaginal fistulae: A report of three cases. J Reprod Med 1990;35:565-568.
Miller NF: Treatment of vesicovaginal fistulas. Am J Obstet Gynecol 1935;30:675-679.
Mitchell ME, Hensle TW, Crooks KK: Urethtal reconstruction in the young female using a perineal pedicle flap. J Pediatr Surg 1982; 17:687-694.
Molina LR, Lynne CM, Politano VA: Treatment of vesicouterine fistula by fulguration. J Urol 1989;141:1422-1423.
Monteiro H, Nogueira R, Catvalho H: Behçet's syndrome and vesicovaginal fistula. An unusual complication. J Urol 1995;153:407-408.
Moore TD: Diverticulum of the female urethra. An improved technique of surgical excision. J Urol 1952;68:611-616.

Neitlich JD, Fostet HE, Glickman MG, Smith RC: Detection of urethral diverticula un women: Comparison of high resolution fast spin echo technique with double balloon urethrography. J Urol 198;159: 408-412.
Nel J: Diverticulum of female urethra. J Obstet Gynecol Br Commonw 1955;62:90.
Nesrallah LJ, Srougi M, Gines RF: The O'Conor technique: The gold standard for the supratrigonal vesicovaginal fistula repair. J Urol 1999;161:566-568.
Niemic TR, Mercer LI, Stephens JK, et al: Unusual urethral diverticulum lined with colonic epithelium with Paneth cell metaplasia. Am J Obstet Gynecol 1989;160:186-188.
Nolan JF, Stillwell TJ, Bartelbort SW, Sands JP: Gracilis interposition in fistulas following radiotherapy for cervical cancer: A retrospective study. J Urol 1991;146:843-844.
Obrink A, Bunne G: Gracilis interposition in fistulas following radiotherapy for cervical cancer. Urol Int 1978;33:370-376.
O'Conor VJ Jr: Review of experience with vesicovaginal fistula repair. J Urol 1980;123:367-369.
O'Conor VI Jr, Kropp KA: Surgery of the female urethra. In Glenn JF. Boyce WH (eds): Urologic Surgery. New York, Harper & Row, 1969.
O'Conor VJ, Sokol J: Vesicovaginal fistula from the standpoint of the urologists. J Urol 1951;66:367-369.
O'Conor VJ, Soicol JK, Bulkley GJ, Nanninga JB: Suprapubic closure of vesicovaginal fistula. J Urol 1973;109:51-53.
Orikasa S, Metoki R, Ishikawa H, et al: Congenital urethral and vesical diverticula allied to blind ending ureters. Urology 1990;35:137-141.
Palagiri A: Urethral diverticulum with endometriosis. Urology 1978;11:271.
Patanaphan V, Prempree T, Sewehand W, et al: Adenocarcinoma arising in female urethral diverticulum. Urology 1983;22:259-264.
Parks J: Section of the urethral wall for correction of urethral vaginal fistula and urethral diverticula. Am J Obstet Gynecol 1965,93:683.
Pathak UN, House MJ: Diverticulum of the female urethra. Obstet Gynecol 1970,36:789.
Patil U, Waterhouse K, Laungauni G: Management of 18 difficult vesicovaginal and urethrovaginal fistulas with modified Ingle-Sundberg and Martius operation. J Urol 1980;123:653-656.
Persky L, Herman G, Guerner K: Nondelay in vesicovaginal fistula repair. Urology 1979;13:273-275.
Peters WH, Vaughan ED Jr: Urethral diverticulum in the female. Obstet Gynecol 1976;47:549.
Raz S, Brogg K, Nitti VW, Sussman E: Transvaginal repair of vesicovaginal fistula using a peritoneal flap. J Urol 1993;150:56-59.
Raz S, Little NA, Juma S: Female urology. In Walsh PC, Retik AB, Stamey TA (eds): Campbell's Urology, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 2782-2828.
Redman J: Female urologic techniques. Urol Clin North Am 1990; 17:5-8.
Robertson JR: Genitourinary Problems in Women. Springfield, III, Charles C Thomas, 1978,
Roehrborn CG: Long-term follow-up study of the marsupialization technique for urethral diverticula in women. Surg Gynecol Obstet 1988; 167:191-195.
Romanzi IJ, Groutz A, Blaivas JG: Urethral diverticulum in women: diverse presentations resulting in diagnostic delay and mismanagement. J Urol 2000;164:428-433.
Routh A: Urethral diverticulum. BMJ 1890;1:361.
Rozsahegyi J, Magasi P, Szule E: Diverticulum of the female urethra: A report of 50 cases. Acta Chir Hung 1981;25:33-38.
Seballos RM, Rich RR: Clear cell adenocarcinoma arising from a urethral diverticulum. J Urol 1995:153:1914-1915.
Siegel CL, Middleton WD, Teefey SA, et al: Sonography of the female urethra. AJR Am J Roentgenol 1998;170:1269-1274.
Sims JM: On the treatment of vesico-vaginal fistulas. Am J Med Sci 1852;23:59.
Silk MR, Lebowitz JM: Anterior urethral diverticulum. J Urol 1969; 101:66.
Spence HM, Duckett JW: Diverticulum of the female urethra: Clinical aspects and presentation of a simple operative technique for cure. J Urol 1970;104:432-437.
Spencer WF, Stream SB: Diverticula of the female urethra roof managed endoscopically. J Urol 1987;138:147-148.
Stirnemann H: Treatment of recurrent recto-vaginal fistula by interposition of a gluteus maximus muscle flap. Am J Proctol 1969;20:52-55.
Stockbine MF, Hancock JE, Fletcher GH: Complications in 831 patients with squamous cell carcinoma of the intact uterine cervix treated with 3,000 rads or more whole pelvis radiation. AJR Am J Roentgenol 1970; 108:239-304.
Stovsky MD, Ignaroff JM, Blum MD, et al: Use of electrocoagulation in the treatment of vesicovaginal fistulas. J Urol 1994;152:1443-1444.
Swierzewski JJ III, McGuire EJ: Pubovaginal sling for treatment of female stress urinary incontinence complicated by urethral diverticulum. J Urol 1993;149:1012-1014.
Symmonds RE: Incontinence: Vesical and urethral fistulas. Obstet Gynecol 1984;27:499-514.
Tanagho EA: Bladder neck reconstruction for total urinary incontinence: 10 years of experience. J Urol 1981;125:321-326.
Tancer ML: The post-total hysterectomy vesicovaginal fistula. J Urol 1980;123:839-841.
Tancer ML: Observation on prevention and management of vesicovaginal fistula after total hysterectomy. Surg Gynecol Obstet 1992;175: 501-506.
Tancer ML: A report of thirty-four instances of urethrovaginal and bladder neck fistulas. Surg Gynecol Obstet 1993;177:77-80.
Thomas RB, Maguire B: Adenocarcinoma in a female urethral diverticulum. Aust NZ J Obstet Gynecol 1991;869-871.
Torres S, Quartlebaum R: Carcinoma in urethral diverticulum. South Med J 1972;65:1374-1376.
Turner-Warwick R: The use of the omental pedicle graft in urinary tract reconstruction. J Urol 1976;116:341-344.
Udeh FN: Simple management of difficult vesicovaginal fistulas by anterior transvesical approach. J Urol 1985;133:591-593.
Villasanta V: Complications of radiotherapy for carcinoma of the uterine cervix. Am J Obstet Gynecol 1972;114:717-720.
Wang Y, Hadley R: Nondelayed transvaginal repair of high-lying vesicovaginal fistula. J Urol 1990;144:34-36.
Wang Y, Hadley R: The use of rotated vascularized pedicle flaps for complex transvaginal procedures. J Urol 1993;149:590-592.
Ward JN: Technique to visualize the urethra in female patients. Surg Gynecol Obstet 1989;168-278.
Wear JB: Urethral diverticulectomy in females. Urol Times 1976;4:2-3.
Webster GD, Sihelnik SA, Stone AR: Urethrovaginal fistula: A review of the surgical management. J Urol 1984;132:460-462.
Wein AJ, Malloy TR, Carpiniello VL, Murphy JJ: Vesicovaginal fistula repair by a suprapubic transvesical approach. Surg Gynecol Obstet 1980;11:150:57.
Wein AJ, Malloy TR, Greenberg SH et al: Omental transposition as an aid in genitourinary reconstructive procedures. J Urol 1980b:20:473-477.
Wharton LR Jr, TeLinde RW: Urethral diverticulum. Obstet Gynecol 1456:7:503.
Wishard WN, Nourse NH, Mertz JHO: Carcinoma in divericulum of the female urehra. J Urol 1963:89:431.
Young HH: An operation for the cure of incontinence associated with epispadias J Urol 1922:7:1.
Young HH: Treatment of urethral diverticulum. South Med J 1938: 31:1043-1047.
Zacharin RE: Obstetric Fistula. New York, Springer-Verlag, 1988.
Zimmern PE, Ganabatyhy K, Leach GE: Vesicovaginal fistula repair. Atlas Urol Clin North Am 1994;2:87-99.

36
INCONTINENCIA Y DISFUNCIÓN MICCIONAL GERIÁTRICA

Neil M. Resnick
y Subbarao V. Yalla

Impacto de la edad sobre la incontinencia

Causas de incontinencia transitoria

Incontinencia establecida
Causas relacionadas con el tracto urinario inferior
Causas no relacionadas con el tracto urinario inferior (incontinencia "funcional")

Enfoque diagnóstico
Evaluación
Categorización diagnóstica empírica
Pruebas urodinámicas

Tratamiento
Hiperactividad del detrusor
Incontinencia de esfuerzo
Obstrucción del tracto de salida
Subactividad del detrusor

Resumen

La incontinencia urinaria representa un problema grave en las personas de edad avanzada. Este trastorno afecta a un 15-30% de los ancianos que viven en sus domicilios, un tercio de los internados en instituciones de cuidados agudos y la mitad de los ancianos que viven en residencias geriátricas (Fantl y col., 1996; McGrother, 1998). La incontinencia urinaria predispone a la aparición de erupciones perineales, úlceras por compresión, infecciones urinarias , sepsis urinaria, caídas y fracturas (Fantl y col., 1996; Tromp y col., 1998; Brown y col., 2000). La incontinencia se asocia con vergüenza, discriminación, aislamiento, depresión y riesgo de institucionalización (Fantl y col., 1996), asimismo el costo del manejo de la incontinencia en la población geriátrica superó los 26.000 millones de dólares en 1995 (Wagner y col., 1998), es mayor que el de la diálisis y la cirugía de bypass coronario combinadas.

Los profesionales de la salud y los pacientes de edad avanzada a menudo minimizan la importancia de la incontinencia urinaria o la aceptan como un fenómeno normal de la vejez (Branch y col. 1984, Mann y col., 2000) pero en realidad representa una anormalidad en cualquier momento de la vida (Resnick, 1988; Herzog y Fultz, 1990; Fantl y col., 1996). Aunque la prevalencia de la incontinencia urinaria aumenta con el envejecimiento, no hay una edad en la que afecte a la mayoría de las personas, aun después de los 85 años (Wetle y col., 1995; Resnick y col., 1995). Además, el aumento de la prevalencia entre los ancianos sería consecuencia de los trastornos y las alteraciones funcionales que suelen asociarse con la vejez más que de la edad en sí (Resnick y col., 1988;1995; Herzog y Fultz, 1990; Wetle y col., 1995). **Más allá del mecanismo causante, la incontinencia urinaria por lo general es tratable y a menudo curable a cualquier edad, incluso en personas frágiles de edad muy avanzada** (Resnick, 1995, Ouslander y Schnelle, 1995; Wagg y Malone-Lee, 1998, Weinberger y col., 1999), **pero el enfoque terapéutico difiere en grado significativo del utilizado en los pacientes más jóvenes.**

IMPACTO DE LA EDAD SOBRE LA INCONTINENCIA

A cualquier edad la incontinencia no depende solo de la integridad funcional del tracto urinario sino también de la función intelectual, la movilidad, la motivación y la destreza manual del paciente. Aunque en los más jóvenes la incontinencia rara vez se asocia con lesiones o trastornos extraurinarios, éstos son frecuentes en los pacientes de edad más avanzada. La identificación apropiada de estos problemas es esencial, dado que a menudo exacerban o provocan la incontinencia urinaria y se necesita su corrección para que la intervención terapéutica sea realmente eficaz.

Además, **el tracto urinario inferior se modifica con la edad aun en ausencia de enfermedad**. La información derivada de personas de edad avanzada continentes es escasa y los datos longitudinales son virtualmente inexistentes, pero se piensa que a medida que las personas

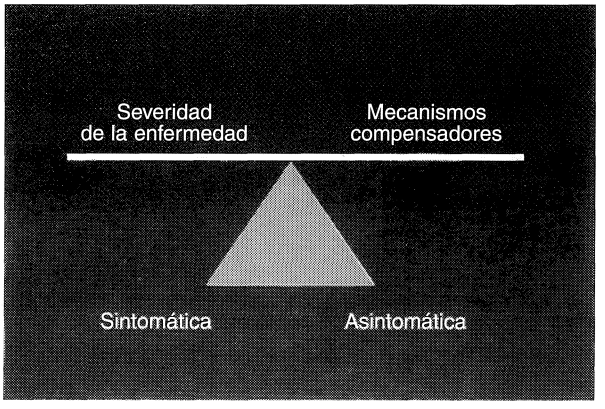


Fig. 36-1. La incontinencia se produce cuando el paciente no logra compensar la disfunción vesical. Por ejemplo, en una persona de edad avanzada con mecanismos de compensación indemnes, la hiperactividad del detrusor o la debilidad del esfínter pueden no asociarse con incontinencia si el individuo se mantiene alerta para vigilar el volumen vesical, bebe una menor cantidad de líquido, orina con mayor frecuencia, elimina factores desencadenantes (p. ej., la tos) y trata de mantenerse cerca de una sala de baño. Estas precauciones explican la ausencia de incontinencia en pacientes de edad avanzada con estas alteraciones y también sugieren la posibilidad de enfoques terapéuticos alternativos independientes del tracto urinario. (De Resnick NM. An 89-year-old woman with urinary incontinence. JAMA 1996;276:1832-1840. American Medical Association, 1996.)

de ambos sexos envejecen declinan la contractilidad y la capacidad vesicales, así como la propiedad de postergar la micción. En las mujeres también es probable que el envejecimiento se asocie con una disminución de la longitud uretral, la presión de cierre máxima de la uretra y las células musculares del esfínter estriado (Diokno y col., 1988; Resnick, 1988; Strasser y col., 1999). En la mayoría de los hombres la edad creciente se acompaña de un aumento del tamaño prostático, que provoca una obstrucción urodinámica en la mitad de los casos (Resnick, 1995). En personas de ambos sexos, el envejecimiento se asocia con una prevalencia de las contracciones involuntarias del detrusor, mientras que es probable que el volumen residual posmiccional no aumente hasta más de 50 a 100 mL (Diokno y col., 1988; Resnick, 1988; Resnick, 1995). Además, los ancianos a menudo excretan la mayor parte de la ingestión de líquidos durante la noche, aun en ausencia de insuficiencia venosa, enfermedad renal, insuficiencia cardíaca o prostatismo (Miller, 2000; Morgan y col., 2000). Este fenómeno, combinado con un aumento de la incidencia de trastornos del sueño asociados con la edad, conduce a uno o dos episodios de nocturia en la mayoría de las personas de edad avanzada normales (Miller, 2000; Morgan y col., 2000). Por último, en el nivel celular, el músculo liso detrusor se asocia con un "patrón en bandas densas" caracterizado por la presencia de bandas sarcolémicas densas con depleción de las cavéolas (Elbadawi y col., 1993b y 1993c, 1997a). Es posible que esta depleción sea responsable de la disminución de la contractilidad vesical relacionada con la edad. También se observa el desarrollo de un "patrón de disyunción incompleto" que se caracteriza por la protrusión diseminada de las uniones, aunque no con una configuración de cadena; es posible que estas alteraciones sean responsables de la prevalencia elevada de contracciones involuntarias del detrusor (véase más adelante) (Resnick y col., 1995; Elbadawi y col., 1997b; Hailemariam y col., 1997).

Las alteraciones normalmente relacionadas con la edad no provocan incontinencia pero predisponen a su desarrollo. Esta predisposición, junto con el aumento de la probabilidad de una agresión patológica, fisiológica o farmacológica contribuyente en la población geriátrica, explica la propensión a la incontinencia en los ancianos. Las implicaciones de este enfoque revisten igual importancia. Es muy probable que la instalación o la exacerbación de la incontinencia urinaria en una persona de edad avanzada se deba a factores desencadenantes ***externos*** al tracto urinario inferior que pueden corregirse mediante una intervención médica. Además, ***el tratamiento de los factores desencadenantes puede ser suficiente por sí solo para restaurar la continencia, aun en presencia de una disfunción simultánea del tracto urinario.*** Por ejemplo, la exacerbación de una artritis de cadera en una mujer con hiperactividad del detrusor relacionada con la edad puede ser suficiente para convertir una sensación de micción inminente en incontinencia. En este caso, el tratamiento de la artritis (sin el tratamiento de las contracciones involuntarias del detrusor) no solo restaurará la continencia sino que reducirá el dolor y aumentará la movilidad. Estos principios, ilustrados en las figuras 36-1 y 36-2 (Resnick, 1996; Resnick y Marcantonio, 1997) representan el fundamento racional para agre-

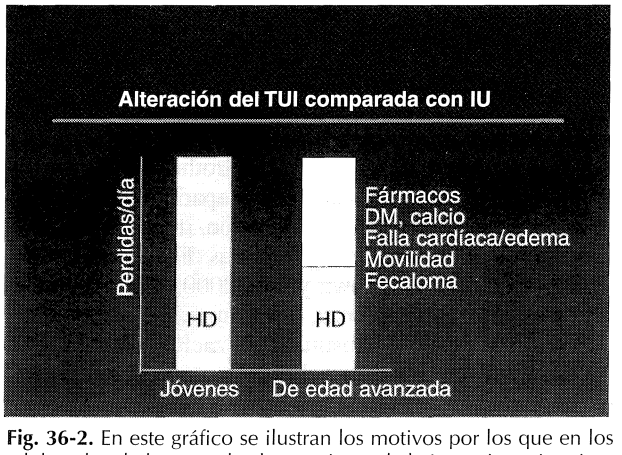


Fig. 36-2. En este gráfico se ilustran los motivos por los que en los adultos de edad avanzada el tratamiento de la incontinencia urinaria difiere del tratamiento en los adultos más jóvenes y a menudo es más fácil. Los pacientes de ambos grupos de edad con una hiperactividad del detrusor (HD) padecen episodios de incontinencia con la misma frecuencia. Sin embargo, en el paciente más joven con mecanismos compensadores intactos, esta incontinencia refleja con exclusividad el efecto de la HD. En el adulto de edad avanzada la presencia de otros trastornos concurrentes dificulta la percepción de una vejiga llena, el ajuste de la excreción de líquido y el acceso a la sala de baño. Estas alteraciones coexistentes amplifican el efecto de la HD y no se afectarán por la administración de un agente relajante vesical. Sin embargo, la mejoría de estos factores extraurinarios conducirá a una mejoría pronunciada de la incontinencia aun cuando no se trate la HD y aumentará la eficacia del tratamiento de la HD en caso de que aún sea necesario tratar este trastorno. (De Resnick NM, Marcantonio ER. How should clinical care of the aged differ? Lancet 1997; 350:1157-1158.)

gar un conjunto de trastornos transitorios a las etiologías del tracto urinario inferior establecidas como causa de incontinencia urinaria en la edad avanzada. Debido a su frecuencia, la posibilidad de revertirlas con relativa facilidad y su asociación con otro tipo de morbilidad además de la incontinencia, las causas transitorias se comentarán en primer término.

CAUSAS DE INCONTINENCIA TRANSITORIA

La incontinencia urinaria es transitoria en hasta un tercio de la población geriátrica general y en hasta la mitad de los ancianos internados en hospitales de agudos (Resnick, 1988; Herzog y Fultz, 1990). Aunque la mayoría de las causas transitorias se localizan fuera del tracto urinario, Hay tres aspectos que merecen destacarse. **En primer lugar, el riesgo de incontinencia provocada por una causa transitoria aumenta si además de las alteraciones fisiológicas del tracto urinario inferior hay otros trastornos patológicos.** Los agentes anticolinérgicos se asocian con una mayor probabilidad de inducir incontinencia por rebosamiento en pacientes con una vejiga debilitada u obstruida, mientras que una excreción excesiva de orina se asocia con mayores probabilidades de provocar incontinencia de urgencia en personas con una hiperactividad del detrusor o limitaciones de la movilidad (Fantl y col., 1990; Diokno y col., 1991). **En segundo lugar, aunque se designan con el término transitorias, estas causas de incontinencia pueden persistir** si no reciben tratamiento y no deben ignorarse por el hecho de que la incontinencia sea de larga data. En tercer lugar y al igual que en el caso de causas establecidas de incontinencia (véase más adelante), **la identificación de "la causa más frecuente" reviste escaso valor**. La probabilidad de cada causa depende del individuo, el contexto clínico (comunidad, hospital de agudos, residencia geriátrica) y el patrón de derivación. Además, la incontinencia geriátrica rara vez es consecuencia de solo una de estas causas. El intento de identificar "la" causa de incontinencia entre las numerosas etiologías posibles reviste un valor más teórico que práctico.

En el cuadro 36-1 se enuncian las causas de incontinencia transitoria. En pacientes geriátricos con ***delirio*** (estado de confusión agudo y fluctuante que puede ser provocado por virtualmente cualquier fármaco o enfermedad aguda) la incontinencia es solo un síntoma asociado que remite una vez identificada y tratada la causa de la confusión. Estos pacientes requieren un tratamiento médico más que un manejo vesical (Resnick, 1988).

La ***infección*** urinaria sintomática provoca incontinencia transitoria en los casos en los que la disuria y la sensación de micción inminente son tan pronunciadas que no permiten que el paciente llegue al baño antes de la evacuación de la vejiga. La bacteriuria asintomática, un hallazgo mucho más frecuente en los ancianos, no provoca incontinencia (Brocklehurst y col., 1968; Resnick, 1988; Baldassare y Kaye, 1991; Ouslander y col., 1995). No obstante, dado que en la población geriátrica la enfermedad puede presentarse en forma atípica, en casos raros la incontinencia representa un síntoma atípico de una infección urinaria. Por lo tanto, si la evaluación inicial del paciente incontinente revela bacteriuria no asociada con otros síntomas, el trastorno debe tratarse y el resultado obtenido debe consignarse en la historia clínica para evitar un tratamiento ulterior innecesario.

La uretritis o la vaginitis atróficas a menudo se asocian con síntomas relacionados con el tracto urinario inferior. Hasta un 80% de las mujeres de edad avanzada que consultan en una clínica de incontinencia presentan vaginitis atrófica, que se caracteriza por una atrofia de la mucosa vaginal, una mucosa friable y la presencia de erosiones y hemorragias punteadas de la mucosa (Robinson, 1984). La incontinencia asociada con esta entidad suele acompañarse de sensación de micción inminente y a veces disuria "quemante" que simula una infección del tracto urinario, pero también es posible que estos dos síntomas no sean muy marcados. En las mujeres que padecen demencia, la vaginitis atrófica puede presentarse con agitación. También puede exacerbar la incontinencia e incluso causar una incontinencia de esfuerzo.

Es importante identificar la vaginitis atrófica en la medida en que este trastorno responde a la administración de dosis bajas de estrógenos (p. ej., 0,3 a 0,6 mg de estrógenos conjugados por día por vía oral o vaginal) (Fantl y col., 1996). Al igual que en el caso de otras causas de incontinencia transitoria, el tratamiento se asocia con beneficios secundarios; en pacientes con una uretritis atrófica, **el tratamiento alivia la dispareunia y reduce la frecuencia de cistitis recurrente** (Resnick, 1988; Raz y Stamm, 1993; Cardozo y col., 1998). Los síntomas remiten en el curso de varios días a varias semanas, pero la respuesta intracelular requiere un período más prolongado (Semmens y col., 1985). La duración óptima de la terapéutica no se conoce con certeza (Pandit y Ouslander, 1997). Un enfoque posible es administrar una dosis diaria reducida de estrógenos durante 1 a 2 meses y luego reducirla en forma gradual. En la mayoría de los casos es posible disminuir la dosis hasta dos a cuatro veces por mes. En algunos casos el tratamiento con estrógenos puede interrumpirse por completo después de transcurridos 6 meses, pero las recurrencias son frecuentes. Dado que la dosis es reducida y el tratamiento es breve es muy probable que el efecto carcinogénico de los estrógenos sea mínimo o nulo. En los casos en los que sea necesario un tratamiento prolongado quizá convenga agregar un progestágeno (si la paciente conserva el útero). El tratamiento hormonal está contraindicado en mujeres con antecedentes de cáncer de mama. En las que no presentan antece-

Cuadro 36-1. *Causas de incontinencia transitoria*

Delirio/estado de confusión
Infección urinaria (solo si es sintomática)
Uretritis/vaginitis atróficas
Fármacos
Producción excesiva de orina (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva, hiperglucemia)
Limitación de la movilidad
Fecaloma

Adaptado de Resnick NM: Urinary Incontinence in the elderly. Med Grand Rounds 1984;3:281-290.

Cuadro 36-2. *Fármacos utilizados con frecuencia capaces de afectar la continencia*

Tipo de fármacos	*Ejemplos*	*Efectos que pueden alterar la continencia*
Sedantes/hipnóticos	Benzodiazepinas de acción prolongada (p. ej., diazepam, flurazepam)	Sedación, delirio, inmovilidad
Alcohol		Poliuria, polaquiuria, sensación de micción inminente, sedación, delirio, inmovilidad
Anticolinérgicos	Diciclomina, disopiramida, antihistamínicos (no sedantes)	Retención urinaria, incontinencia por rebosamiento, delirio, fecaloma
Antipsicóticos	Tioridazina, haloperidol	Efectos anticolinérgicos, sedación, rigidez, inmovilidad
Antidepresivos (tricíclicos)	Amitriptilina, desipramina	Efectos anticolinérgicos, sedación
Antiparkinsonianos	Trihexifenidil, mesilato de benztropina (no L-dopa/selegilina)	Efectos anticolinérgicos, sedación
Analgésicos narcóticos	Opiáceos	Retención urinaria, fecaloma, sedación, delirio
Antagonistas α-adrenérgicos	Prazosín, terazosín, doxazosín	La relajación uretral puede desencadenar incontinencia de esfuerzo en las mujeres
Agonistas α-adrenérgicos	Descongestivos nasales	Retención urinaria en los hombres
Bloqueantes de los canales del calcio	Todas las dihidropiridinas*	Retención urinaria, diuresis nocturna secundaria a la retención de líquido
Diuréticos potentes	Furosemida, bumetanida	Poliuria, polaquiuria, sensación de micción inminente
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina	Captopril, enalapril, lisinopril	La tos inducida por estos fármacos puede desencadenar incontinencia de esfuerzo en las mujeres y en algunos hombres prostatectomizados
Vincristina		Retención urinaria

* Algunos ejemplos son nifedipina, nicardipina, isradipina, felodipina y nimodipina.
Adaptado de Resnick NM: Geriatric Medicine. En Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD y col. (eds.). Harrison's Principles of Internal Medicina. McGraw-Hill, 1994, pág. 34.

dentes de cáncer de mama está indicada una evaluación mamográfica antes de instaurar el tratamiento hormonal. Entre las que reciben estrógenos todos los días durante más de 5 años parece haber un riesgo ligeramente aumentado de cáncer de mama, pero felizmente rara vez es necesario un tratamiento con dosis altas y frecuentes durante un tiempo prolongado.

Los ***fármacos*** son causas muy frecuentes de incontinencia en la población geriátrica y desencadenan el escape de orina mediante diversos mecanismos (cuadro 36-2). Las autoridades en la materia a menudo citan dosis y niveles séricos por arriba de los cuales este efecto secundario se observa con frecuencia, pero estas reglas revisten escasa utilidad en los ancianos debido a que por lo general derivan de estudios realizados en pacientes más jóvenes normales que no padecen otras enfermedades y no reciben otros fármacos. Cabe señalar que muchos de estos compuestos también se utilizan para el tratamiento de la incontinencia, lo que destaca el concepto de que en la población gariátrica la mayoría de los fármacos son "espadas de doble filo".

Los sedantes/hipnóticos de acción prolongada, cuya vida media puede ser mayor que 100 horas, no solo se asocian con incontinencia sino también con caídas, fracturas de cadera, accidentes vehiculares, depresión y confusión. El alcohol se asocia con problemas similares, pero por una diversidad de motivos los médicos a menudo no detectan el consumo de alcohol como causa de los síntomas (incluida la incontinencia urinaria) en la población geriátrica. En este grupo de personas las secuelas del abuso de alcohol a menudo están ausentes o se atribuyen a otras causas. Además, las alteraciones de la farmacocinética y la farmacodinamia de la eliminación del alcohol relacionadas con la edad y las interacciones con otros fármacos de uso frecuente determinan que la ingestión de uno o dos vasos de alcohol pueda ser dañina en algunas personas mayores.

Dado que los agentes anticolinérgicos se recetan con mucha frecuencia en la población geriátrica e incluso se utilizan sin prescripción médica (p. ej., antihistamínicos sedantes para el tratamiento de alergias, el resfrío común y el insomnio), es importante que el médico interrogue al paciente acerca del uso de estos fármacos. **Estos compuestos pueden causar incontinencia o contribuir con ella de diversas maneras.** Además de provocar retención urinaria franca, los agentes anticolinérgicos a menudo inducen una retención subclínica. La disminución resultante de la capacidad vesical funcional determina que la capacidad máxima de la vejiga se alcance con mayor rapidez, lo que exacerba la incontinencia secundaria a la hiperactividad del detrusor y la asociada con el trastorno funcional. El aumento del volumen residual inducido por los agentes anticolinérgicos también puede agravar la incontinencia de esfuerzo. Además, muchos de estos fármacos reducen la movilidad (p. ej., los antipsicóticos asociados con rigidez extrapiramidal) y desencadenan un estado de confusión. Por último, muchos de estos compuestos agravan la sequedad bucal que muchos ancianos ya padecen debido a una disminución de la función de las glándulas salivales asociada con la edad; en estos casos, el aumento de la ingestión de líquidos resultante contribuye con la incontinencia. Se recomienda interrumpir el tratamiento con agentes anticolinérgicos o reemplazar estos fármacos por compuestos que no ejerzan efectos anticolinérgicos (p. ej., un inhibidor electivo de la recaptación de serotonina o desipramina en lugar de amitriptilina u olanzapina, o risperidona en lugar de clorpromazina).

En hombres con una obstrucción prostática asintomática, un agonista α-adrenérgico puede provocar retención

aguda. Un problema particularmente frecuente lo provocan los agentes anticongestivos de venta libre. Estos fármacos a menudo contienen un antihistamínico (anticolinérgico) y con frecuencia se utilizan junto con un hipnótico no prescripto por el médico, que también ejerce un efecto antihistamínico. **Dado que los ancianos a menudo no informan al médico los fármacos no recetados que consumen, la retención urinaria inducida por un agente anticongestivo, las gotas nasales y un fármaco hipnótico puede conducir a una prostatectomía prematura e incluso innecesaria.**

El bloqueo de los receptores en el cuello vesical asociado con los antagonistas α-adrenérgicos (muchos de los fármacos antihipertensivos) puede inducir incontinencia de esfuerzo en las mujeres de edad avanzada (Mathew y col., 1988; Marshall y Beevers, 1996) en las que la longitud y la presión de cierre uretrales disminuyen. Dado que la hipertensión afecta a un 50% de la población geriátrica, es posible que la frecuencia con la que se administran estos agentes aumente. En estos casos, antes de considerar cualquier intervención para el tratamiento de la incontinencia de esfuerzo es necesario reemplazar el antagonista α-adrenérgico por un fármaco alternativo y reevaluar la incontinencia.

Los bloqueantes de los canales del calcio también pueden provocar incontinencia. Dado que son relajantes del músculo liso, estos fármacos aumentan el volumen residual y pueden inducir incontinencia por rebosamiento, sobre todo en hombres con obstrucción y debilidad del detrusor simultánea. Los bloqueantes de los canales del calcio derivados de la dihidropiridina (p. ej., nifedipina, nicardipina, israpidina, nimopidina) también pueden inducir edema periférico y exacerbar la poliuria y la incontinencia nocturnas.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina se prescriben con frecuencia creciente para diversos trastornos que suelen asociarse con la edad avanzada, como infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva e hipertensión. Dado que el riesgo de padecer tos inducida por un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina aumenta con la edad, estos fármacos podrían exacerbar lo que de otro modo sería una incontinencia de esfuerzo mínimo en las mujeres de edad avanzada.

La excesiva producción de orina en general contribuye con la incontinencia geriátrica e incluso puede provocar este trastorno. Las causas pueden ser ingestión excesiva de líquidos, el uso de diuréticos (incluidos los líquidos que contienen teofilina, el litio y el alcohol), las alteraciones metabólicas (p. ej., hiperglucemia e hipercalcemia) y los trastornos asociados con sobrecarga de líquidos, como insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia venosa periférica, hipoalbuminemia (sobre todo en los ancianos debilitados y desnutridos) y edema periférico medicamentoso asociado con el uso de agentes antiinflamatorios no esteroides y bloqueantes de los canales del calcio derivados de la dihidropiridina. Es más probable que la excreción excesiva de orina contribuya con la incontinencia en los casos en los que el trastorno se asocia con nocturia.

La ***limitación de la movilidad*** a menudo contribuye con la incontinencia geriátrica. Este problema puede ser consecuencia de numerosas afecciones tratables, como artritis, deformación de la cadera, hipotensión postural o posprandial, claudicación, estenosis espinal, insuficiencia cardíaca, trastornos visuales, temor a la caída, accidentes cerebrovasculares, trastornos de los pies, un estado de desequilibrio o confusión inducido por fármacos o confinamiento en silla de ruedas o en cama (Resnick, 1994). Una investigación cuidadosa a menudo permite identificar estos problemas u otras causas corregibles. En caso contrario, el uso de un orinal puede mejorar o eliminar la incontinencia.

Por último, la ***impactación fecal*** se implicó como causa de incontinencia urinaria en hasta un 10% de los pacientes de edad avanzada internados en hospitales de cuidados agudos o derivados a clínicas de incontinencia (Resnick, 1988); el mecanismo responsable puede relacionarse con la estimulación de receptores para opiáceos (Hellstrom y Sjoqvist, 1988). Estos pacientes se presentan con incontinencia de urgencia o por rebosamiento, en los casos típicos también padecen incontinencia fecal. La eliminación del fecaloma restaura la continencia.

Estas causas reversibles de incontinencia deben investigarse de manera sistemática en todos los ancianos. En una serie de pacientes de edad avanzada internados en hospitales, la identificación de estas causas permitió restaurar la continencia en la mayoría de los casos en los que se desarrolló incontinencia en el contexto de una enfermedad aguda (Resnick, 1988). Más allá de su frecuencia, la identificación de estas causas reviste importancia en todas las situaciones, dado que se tratan con facilidad y contribuyen con otros trastornos además de la incontinencia.

INCONTINENCIA ESTABLECIDA

Causas relacionadas con el tracto urinario inferior

Si la incontinencia persiste después del tratamiento de las causas transitorias debe considerarse la posibilidad de causas relacionadas con el tracto urinario inferior. **Éstas son similares a las que afectan a personas más jóvenes, aunque hay varias diferencias importantes.**

La ***hiperactividad del detrusor*** es el tipo más frecuente de disfunción del tracto urinario inferior en ancianos incontinentes de ambos sexos (Resnick, 1988; Resnick y col., 1989). La hiperactividad del detrusor se asocia con un aumento de la actividad espontánea del músculo liso detrusor y con alteraciones específicas en el nivel celular. Estos trastornos se designan como "patrón de disyunción completo" y comprenden el ensanchamiento de los espacios intercelulares y el reemplazo de las uniones entre las células musculares normales (uniones intermedias) por uniones "de protrusión" y un "contacto ultracercano" que interconectan las células en cadenas. Estas uniones anormales pueden mediar un cambio del acoplamiento celular de manera que en lugar de un funcionamiento mecánico predomine un mecanismo eléctrico, lo que facilitaría la propagación de una actividad aumentada del músculo liso y generaría la "vía final común" que permite que estas contracciones celulares espontáneas provoquen

contracciones involuntarias de toda la vejiga (Elbadawi y col., 1993a, 1997; Hailemariam y col., 1997; Tse y col., 2000).

En general se establece una diferenciación entre la hiperactividad del detrusor asociada con una lesión del SNC (hiperreflexia del detrusor) y la no asociada con un trastorno del SNC (inestabilidad del detrusor). En los pacientes de edad avanzada esta diferenciación a menudo es imprecisa, dado que las contracciones involuntarias del detrusor pueden deberse al envejecimiento normal, a un accidente cerebrovascular previo (aun cuando no se haya manifestado en la clínica) o a la incompetencia o la obstrucción de la uretra, incluso en un paciente con enfermedad de Alzheimer. Aún no se cuenta con métodos fiables para determinar el origen de estas contracciones. Esta carencia sin duda dificulta la adopción de decisiones terapéuticas y también sugiere que **la hiperactividad del detrusor junto con una obstrucción uretral o una incontinencia de esfuerzo se asocian con menos probabilidades de remitir en forma espontánea que en pacientes más jóvenes sin otras causas de hiperactividad del detrusor** (Resnick, 1988; Gormley y col., 1993).

Tradicionalmente se consideró que la hiperactividad del detrusor era la causa primaria de incontinencia urinaria en los pacientes con demencia. Aunque esta afirmación es cierta, **la hiperactividad del detrusor también es la causa más frecuente de incontinencia en los pacientes que no padecen demencia, y los tres estudios en los que se evaluó la posible correlación entre el estado cognitivo y la hiperactividad del detrusor no revelaron una asociación indudable entre ambos factores** (Castleden y col., 1981; Resnick y col., 1989; Dennis y col., 1991). Es probable que esta ausencia de asociación refleje que en la población geriátrica hay numerosas causas de hiperactividad del detrusor no relacionadas con la demencia, incluidas la enfermedad de los discos intervertebrales cervicales o la espondilosis cervical, la enfermedad de Parkinson, los accidentes cerebrovasculares, la obstrucción uretral o la incompetencia del esfínter uretral subclínicas, y la edad en sí. Además, es posible que los pacientes con demencia padezcan una incontinencia urinaria secundaria a las causas transitorias mencionadas antes. **Por lo tanto, en la actualidad no se justifica suponer a priori que la incontinencia urinaria en una persona demente se deba a una hiperactividad del detrusor** (Resnick y Marcantonio, 1997).

Hay dos subgrupos fisiológicos de pacientes geriátricos con hiperactividad del detrusor: en uno la función contráctil está preservada y en otro es deficiente (Resnick y Yalla, 1987). El trastorno que afecta al segundo subgrupo de pacientes se conoce con el nombre de *hiperactividad del detrusor con alteración de la contractilidad* (HDAC) y representa la forma más frecuente de hiperactividad del detrusor en sujetos de edad avanzada (Resnick y col., 1989; Elbadawi y col., 1993). La evidencia disponible sugiere que la HDAC podría representar la coexistencia de hiperactividad del detrusor y debilidad vesical en lugar de ser una entidad independiente (Elbadawi y col., 1993). Más allá de ello, la HDAC se asocia con varias implicaciones. En primer lugar, la debilidad de la vejiga determina que la retención urinaria sea un hallazgo frecuente en este subgrupo, y **la HDAC debería agregarse a la obstrucción del tracto de salida vesical y a subactividad del detrusor como causas de retención urinaria. En segundo lugar, aun en ausencia de retención, la HDAC simula virtualmente cualquier otra causa de incontinencia relacionada con el tracto urinario inferior.** Por ejemplo, si la contracción involuntaria del detrusor se desencadena por un esfuerzo o se produce junto con esta maniobra, y la contracción vesical débil (a menudo en el orden de solo 2 a 6 cm H_2O) no se detecta, la HDAC diagnosticará por error como incontinencia de esfuerzo o inestabilidad uretral (Resnick y col., 1996); por otra parte, dado que la HDAC puede asociarse con sensación de micción inminente, polaquiuria, chorro de orina débil, aumento del volumen urinario residual y trabeculaciones vesicales, en los hombres puede simular una obstrucción uretral (Brandeis y col., 1990). En tercer lugar, la debilidad vesical a menudo anula la eficacia de los agentes anticolinérgicos en pacientes con HDAC debido a la tendencia marcada a la retención urinaria de estos pacientes. En estos casos a menudo debe recurrirse a otras modalidades alternativas de tratamiento (véase "Tratamiento").

La ***incontinencia de esfuerzo*** representa la segunda causa más frecuente de incontinencia en las mujeres de edad avanzada. Al igual que en las más jóvenes, suele asociarse con hipermovilidad de la uretra. Una causa menos habitual es la deficiencia esfintérica intrínseca, o la incontinencia de esfuerzo tipo 3 (McGuire, 1981; Blaivas y col., 1988). **Sin embargo, es posible que la prevalencia de deficiencia esfintérica intrínseca sea menor que lo que pensaba antes,** dado que el diagnóstico a menudo se basa solo en la documentación de un punto de pérdida urinaria o una una presión de cierre uretral muy reducidos. Dado que la presión uretral disminuye con la edad, la presencia de una presión de cierre de incluso menos de 20 cm H_2O no permite establecer el diagnóstico de deficiencia esfintérica intrínseca. Además, como la presión uretral en condiciones normales disminuye con la contracción del detrusor, en pacientes con HDAC en quienes pasa inadvertida la contracción a baja presión puede observarse incontinencia coincidente con una presión uretral reducida (Resnick y col., 1996).

La deficiencia esfintérica intrínseca por lo general es secundaria a un traumatismo quirúrgico, aunque en las mujeres de edad avanzada puede observarse una forma más leve consecuencia de una atrofia uretral superpuesta a la disminución de la presión uretral asociada con la edad. En estas mujeres la incontinencia urinaria se produce solo en presencia de un volumen vesical relativamente elevado (p. ej., > 200 mL). En muchas pacientes con este trastorno la incontinencia puede evitarse si el volumen vesical se mantiene por debajo de este umbral.

Una causa rara de incontinencia de esfuerzo en mujeres de edad avanzada es la inestabilidad uretral, que se caracteriza por la relajación paradójica del esfínter en ausencia de una contracción aparente del detrusor (McGuire, 1978). Sin embargo, la mayoría de las mujeres en las que se establece el diagnóstico de este trastorno en realidad padece HDAC (Resnick y col., 1996).

En los hombres la incontinencia de esfuerzo por lo general se debe a una lesión del esfínter secundaria a la prostatectomía. En ambos sexos la incontinencia de esfuerzo puede ser consecuencia de la retención urinaria, pero en estos casos el escape de orina no es generado por una incompetencia del tracto de salida vesical.

La ***obstrucción del tracto de salida*** representa la segunda causa más frecuente de incontinencia en los hombres de edad avanzada, aunque en la mayoría de los casos la obstrucción no se asocia con incontinencia. La elasticidad de la uretra disminuye con la edad en la mayoría de las mujeres, y un pequeño subgrupo en el que esta alteración fisiológica se acompaña de modificaciones fibróticas asociadas con vaginitis atrófica puede instalarse una estenosis uretral moderada. La obstrucción franca del tracto de salida vesical es tan rara en las mujeres de edad avanzada como en las más jóvenes. Los casos raros suelen ser consecuencia de un acotamiento asociado con un cistocele de gran tamaño o una obstrucción resultante de una suspensión del cuello vesical o un procedimiento con cabestrillo. Aun más rara vez el trastorno se debe a la obstrucción del cuello vesical o a un cálculo vesical.

La ***subactividad del detrusor*** por lo general es idiopática. En ausencia de obstrucción o neuropatía franca este trastorno se caracteriza en el nivel celular por la presencia de alteraciones degenerativas de las células musculares y los axones sin cambios regenerativos asociados (Elbadawi y col., 1993). La subactividad del detrusor que provoca incontinencia en general se asocia con la forma por rebosamiento (< 10% de todas las causas de incontinencia geriátrica) (Diokno y col., 1988; Resnick, 1988; Resnick y col., 1989). **No obstante ello, la declinación de la fuerza de contracción del esfínter asociada con el envejecimiento determina que el volumen residual posmiccional (VRP) a menudo sea menor que en las mujeres más jóvenes.** En las personas de mayor edad a menudo se observa un grado leve de debilidad vesical. Aunque este trastorno no causa incontinencia por sí solo puede complicar el tratamiento de otras causas de incontinencia (véase "Tratamiento").

Causas no relacionadas con el tracto urinario inferior (incontinencia "funcional")

La incontinencia "funcional" a menudo se categoriza como un tipo de incontinencia geriátrica distintivo y atribuido a deficiencias mentales y a la falta de movilidad. Este concepto es cuestionable por diversos motivos (Resnick y Marcantonio, 1997). En primer lugar, el término *incontinencia funcional* implica una función normal del tracto urinario, pero estudios realizados en ancianos internados y ambulatorios revelaron que la presencia de una función normal del tracto urinario es la excepción más que la regla (incluso en personas continentes) y muy rara vez se observa en ancianos incontinentes (Ouslander y col., 1986; Resnick, 1988; Resnick y col., 1989, 1995). En segundo lugar, **la demencia o la inmovilidad no siempre se asocian con incontinencia**. Nosotros observamos que un 17% de los pacientes de edad avanzada (edad promedio: 89 años) con el grado más severo de demencia no padecía incontinencia; más aun, si estos sujetos podían pasar simplemente de la cama a una silla este porcentaje aumentaba hasta casi *un 50%* (Resnick y col., 1988). En tercer lugar, dado que los pacientes con alteraciones funcionales son los que tienen más probabilidades de padecer causas de incontinencia transitoria (Resnick y col., 1988; DuBeau y col., 12995; Skelly y Flint, 1995; Brandeis y col., 1997), el diagnóstico de incontinencia funcional puede interferir con la detección de causas reversibles. Por último, los individuos con alteraciones funcionales de todas maneras pueden padecer obstrucción o incontinencia de esfuerzo y beneficiarse con un tratamiento dirigido (Resnick, 1988; Resnick y col., 1989; Gormley y col., 1993; DuBeau y col., 1995).

A pesar de ello la importancia de las alteraciones funcionales como factor *contribuyente* en la incontinencia no debe desestimarse, dado que ésta también depende de factores ambientales, la función mental, el grado de movilidad, la destreza manual, aspectos médicos y el grado de motivación del paciente. Aunque en este subgrupo la función del tracto urinario inferior rara vez es normal, estos factores deben tenerse presentes en la medida en que una mejoría modesta de cada uno de ellos puede mejorar la incontinencia y el estado funcional. En realidad, **después de descartar las causas de incontinencia transitoria y la presencia de lesiones subyacentes significativas, la mejoría de las causas de las alteraciones funcionales a menudo elimina la necesidad de profundizar la investigación diagnóstica**.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO

Evaluación

La evaluación de estos pacientes tiene por finalidad identificar las causas transitorias y establecidas de incontinencia, determinar el medio ambiente del paciente y el grado de apoyo disponible y detectar trastornos infrecuentes pero significativos que puedan favorecer la incontinencia, como lesiones del cerebro o la médula espinal, carcinoma de vejiga o próstata, cálculos vesicales, asinergia entre el detrusor y el esfínter, y disminución de la distensibilidad vesical. **La evaluación debe personalizarse según el estado clínico del paciente y los objetivos prefijados y moderarse por el reconocimiento de que no todas las afecciones detectadas pueden curarse, que una intervención sencilla puede ser eficaz aun en ausencia de un diagnóstico firme y que en muchas personas de edad avanzada una prueba diagnóstica a menudo también es una intervención terapéutica.** Dado que la evaluación por lo general requiere un enfoque exhaustivo, el examen debe llevarse a cabo en el curso de varias consultas médicas para aliviar la tensión asociada y evitar estudios nuevos en pacientes que responden a las medidas más sencillas.

Anamnesis

Además del análisis descrito en los capítulos 25. Evaluación neurológica, y 26, Disfunción del tracto urinario inferior y su manejo, en los pacientes de edad avanzada

es necesario investigar las causas transitorias de incontinencia (incluidos los fármacos no prescriptos por un médico) y alteraciones funcionales. Esta evaluación debe complementarse con el análisis de las historias clínicas y la información suministrada por las distintas personas encargadas de los cuidados del paciente. El análisis funcional debe centrarse en las **actividades cotidianas básicas (p. ej., traslado desde la cama, deambulación, hábitos de higiene, alimentación y acicalamiento y actividades "instrumentales" cotidianas más complejas (p. ej., compras, preparación de alimentos, conducción de automóviles, manejo de las finanzas y utilización del teléfono)**. Este examen se lleva a cabo mediante un cuestionario que puede er completar el paciente o la persona encargada de su cuidado antes de la evaluación, y por la inspección objetiva desde el comienzo de la entrevista, evaluando aspectos afectivos, la movilidad, la capacidad de sentarse y levantarse de una silla, la capacidad de relatar los acontecimientos con coherencia y la cantidad de tiempo y ayuda necesarios para vestirse y desvestirse.

Al igual que en el caso de los pacientes más jóvenes, es esencial caracterizar el patrón de micción y el tipo de incontinencia. Aunque el tipo clínico de incontinencia asociado más a menudo con la hiperactividad del detrusor es la incontinencia de urgencia, la sensación "urgente" de orinar no es un síntoma sensible ni específico y se encuentra ausente en un 20% de los pacientes con sobreactividad del detrusor (este porcentaje es aún mayor en los que padecen demencia) (Resnick y col., 1989). La sensación de micción urgente también la manifiestan con frecuencia pacientes con incontinencia de esfuerzo, obstrucción del tracto de salida vesical e incontinencia por rebosamiento.

El síntoma asociado con la hiperactividad del detrusor puede designarse mejor mediante el término "precipitancia", que puede definirse de dos maneras. En el caso de pacientes que no reciben una advertencia de micción inminente (incontinencia "refleja" o "inconsciente"), la eliminación brusca de orina en ausencia de un esfuerzo puede designarse *pérdida precipitante*, y casi siempre se debe a una hiperactividad del detrusor. En el caso de los que perciben una advertencia, **la pérdida de orina en sí reviste menor valor diagnóstico, dado que su presencia y el volumen de orina evacuado dependen del volumen vesical, el grado de advertencia, el acceso al baño, la movilidad del paciente y la posibilidad de contrarrestar la relajación relativa del esfínter que acompaña la contracción del detrusor** (Dyro y Yalla, 1986). **En estos casos la precipitancia se define como la sensación brusca de que la micción es inminente independientemente del tiempo transcurrido hasta la pérdida de orina o la cantidad de orina eliminada;** si se la define de las dos maneras mencionadas, la precipitancia es un síntoma sensible y específico (Resnick, 1990).

Al igual que con la sensación de "urgencia", otros síntomas atribuidos a la hiperactividad del detrusor también pueden confundir el diagnóstico en pacientes de edad avanzada si no se los examina con cuidado. La poliuria (> 7 micciones durante el día) es un hallazgo frecuente (Brocklehurst y col., 1968; Diokno y col., 1986; Resnick, 1988) y puede deberse a un hábito urinario, una micción preventiva para evitar la incontinencia, una incontinencia por rebosamiento, urgencia sensitiva, la presencia de una vejiga estable pero con escasa distensibilidad, la producción excesiva de orina, depresión, ansiedad o diversos motivos sociales (Resnick, 1990). Por el contrario, los pacientes con incontinencia pueden limitar de manera rigurosa la ingestión de líquido y no orinar con frecuencia a pesar de una hiperactividad del detrusor. Por lo tanto, la importancia de la presencia o la ausencia de poliuria solo puede establecerse en el contexto de una información más amplia.

La nocturia también puede inducir a error, salvo que se la defina de antemano (p. ej., dos micciones nocturnas pueden ser normales en una persona que duerme 10 horas, pero no se los considera así en un sujeto que solo duerme 4 horas) **y luego se la evalúe en forma sistemática** (cuadro 36-3). **Las tres causas generales de nocturia comprenden la producción de una cantidad excesiva de orina, trastornos relacionados con el sueño y una disfunción del tracto urinario, y pueden diferenciarse mediante un interrogatorio cuidadoso y un registro de micción que incluya el volumen de orina evacuado** (fig. 36-3). El análisis del registro de volúmenes de micción permite determinar la capacidad funcional de la vejiga (el volumen de orina aislado de mayor magnitud de todos los evacuados) y comparar la capacidad vesical con el volumen de cada micción nocturna. Por ejemplo, si la capacidad funcional de la vejiga es de 400 mL y cada una de las tres micciones nocturnas es de

Cuadro 36-3. *Causas de nocturia*

Relacionadas con el volumen
Asociada con la edad
Ingestión excesiva de líquido/alcohol
Diuréticos, cafeína, teofilina
Endocrinas/metabólicas
Diabetes mellitus/insípida
Hipercalcemia
Edema periférico
Insuficiencia cardíaca congestiva
Estados hipoalbuminémicos
Enfermedad vascular periférica
Fármacos (p. ej., litio, agentes antiinflamatorios no esteroides, nifedipina)
Relacionadas con el sueño
Insomnio
Dolor
Disnea
Depresión
Fármacos
Relacionadas con el tracto urinario inferior
Disminución de la capacidad vesical
Hiperactividad del detrusor
Relacionadas con la próstata
Incontinencia por rebosamiento
Disminución de la elasticidad vesical
Sensación de micción inminente de origen sensitivo

Adaptado de Resnick NM: Noninvasive diagnosis of the patient with complex incontinence. Gerontology 1990; 36 (sup 2):8-18.

alrededor de 400 mL, la nocturia se debe a una producción nocturna de orina excesiva. Si el volumen de la mayoría de las micciones nocturnas es muy inferior a la capacidad vesical, la nocturia se debe a: 1) un trastorno relacionado con el sueño (el paciente orina porque de todas maneras está despierto) o 2) un trastorno del tracto urinario. Al igual que la producción excesiva de orina, la nocturia relacionada con el sueño puede deberse a causas tratables, como trastornos del sueño relacionados con la edad, dolor (p. ej., bursitis, artritis), disnea, depresión, consumo de cafeína o la ingestión de un hipnótico de acción breve (p. ej., triazolam). En el cuadro 36-3 se enumeran las causas de nocturia asociadas con la vejiga. Cualquiera que sea la causa, el componente nocturno de la incontinencia por lo general es remediable.

Los síntomas de "prostatismo" también merecen un comentario. **Debido a la prevalencia elevada de consumo de fármacos diversos, la poliuria nocturna** (Reynard y col., 1998), **el estreñimiento, la HDAC y la disminución de la contractilidad vesical asociada con el envejecimiento, los síntomas "prostáticos" son menos específicos en los hombres de edad avanzada que en los más jóvenes** (DuBeau y Resnick, 1991).

Cuando se interroga al paciente acerca de pérdidas durante el esfuerzo es importante asegurarse de que la ausencia de este tipo de trastorno no se deba simplemente a que no tose ni estornuda. En ausencia de estos factores desencadenantes puede preguntarse si el individuo elimina orina en forma involuntaria cuando levanta algún objeto pesado o cuando se inclina para colocarse una media o un zapato.

Por último, es importante preguntar al paciente o a la persona que se encarga de sus cuidados cuál de los síntomas urinarios le resulta más molesto. Por ejemplo, en el caso de una mujer que padece incontinencia de esfuerzo y de urgencia es posible que el problema más grave para la paciente sea el segundo, lo que implica que este síntoma debe evaluarse y tratarse en forma prioritaria. Un hombre con "prostatismo" puede manifestar que el problema más molesto para él es la nocturia (DuBeau y col., 1995), que puede tratarse con independencia de una terapéutica prostática (véase fig. 36-3). La falta de consideración del síntoma más molesto puede conducir a resultados frustrantes para el paciente y el médico.

Registro de micción

Uno de los elementos más valiosos de la historia clínica es el diario de la micción, que debe completarlo el paciente o la persona encargada de su cuidado durante un período de 48 a 72 horas. En éste se consigna la hora de cada micción y cada episodio de incontinencia. Este enfoque no se acompaña de intento alguno de alterar el patrón de micción ni la ingestión de líquido. Se propusieron diversos formatos de diario miccional; en la figura 36-3 se ilustra un ejemplo.

Para medir el volumen de orina en su domicilio el paciente puede utilizar una taza, una jarra o cualquier otro recipiente de boca ancha. La información relativa al volumen de orina eliminado es un indicador de la capacidad funcional vesical, y junto con el patrón de micción e incontinencia puede sugerir la causa de la incontinencia. Por ejemplo, una incontinencia que se produce solo entre las 8 de la mañana y el mediodía puede deberse al uso de un diurético en horas tempranas de la mañana. La que se presenta durante la noche en un paciente demente con insuficiencia cardíaca congestiva pero que no se observa durante una siesta de 4 horas en la silla de ruedas es probable que no se deba a la demencia ni a una obstrucción prostática sino a una diuresis postural asociada con la insuficiencia cardíaca. Una mujer con incontinencia de esfuerzo dependiente del volumen puede padecer incontinencia solo durante el camino hacia el baño después de una noche completa de sueño, cuando la vejiga contiene más de 400 mL de orina (o sea, un volumen mayor que el presente en la vejiga durante las horas diurnas de continencia). En el caso de un paciente con disminución de la movilidad, la incontinencia puede ser consecuencia de la poliuria.

Registro de micción

Fecha	Tiempo	Volumen (mL)	¿Está usted seco o mojado?	Volumen aproximado de la incontinencia	Comentarios
4/5	3:50 PM	240	Mojado	Escaso	
	6:05 PM	210	Seco		
	8:15 PM	150	Seco		
	10:20 PM	150	Mojado	15 mL	Agua corriente
	10:30 PM	30	Seco		Defecación
4/6	3:15 AM	270	Seco		
	6:05 AM	300	Seco		
	7:40 AM	200	Seco		
	9:50 AM	?	Seco		
	11:20 AM	200	Seco		
	12:50 AM	180	Seco		
	1:40 PM	240	Seco		
	3:35 PM	160	Mojado	Escaso	
	6:00 PM	170	Mojado	Escaso	Agua corriente
	8:20 PM	215	Mojado	Escaso	
	10:25 PM	130	Seco		

Fig. 36-3. Diario de micción de un paciente de 75 años. La evaluación urodinámica excluyó obstrucción uretral y confirmó el diagnóstico de hiperactividad del detrusor con deterioro de la contractilidad. Obsérvese que la producción de orina en 24 horas es de cerca de 3 L, resultado de la creencia de que beber 10 vasos de líquido por día es "bueno para la salud". (El paciente no mencionó esto hasta que se lo interrogó en base al registro miccional.) Dado un volumen de micción típico de 150 a 250 mL y un volumen residual posmiccional. De 150 mL, el exceso en la ingesta de líquidos abrumaba su capacidad vesical usual de 400 mL (150 + 250). Aunque había contracciones vesicales no inhibidas, el componente del volumen fácilmente reversible (junto con el riesgo de precipitar una retención urinaria si se usaba un agente anticolinérgico), sugirieron como único tratamiento la restricción de líquidos. Después de que la ingesta diaria de líquidos distribuyó a 1.500 mL, la frecuencia urinaria disminuyó y la incontinencia se resolvió. (Adaptado de DuBeau CE, Resnick NM. Evaluation of the causes and severity of geriatric incontinence. A critical appraisal. Urol Clin North Am 1991;18:243-256.)

El registro miccional también sirve para dirigir el tratamiento. Por ejemplo, en el caso de un paciente con hiperactividad del detrusor u obstrucción prostática, la excreción excesiva de orina durante la noche puede asociarse con incontinencia nocturna, que es más severa y problemática que la incontinencia diurna; en este caso el

tratamiento debe dirigirse contra la excreción excesiva de orina. Por el contrario, un paciente con la misma disfunción y excreción urinarias pero con la capacidad de retener una mayor cantidad de orina durante el sueño puede manifestar mayor preocupación por la incontinencia diurna. El desplazamiento de la excreción nocturna hacia las horas diurnas solo servirá para *exacerbar* el problema.

Examen físico con objetivos prefijados

Al igual que el interrogatorio, el examen físico es esencial para la detección de causas transitorias, trastornos simultáneos y alteraciones funcionales. Además de realizar el examen neurológico convencional es importante investigar la presencia de signos de trastornos neurológicos más frecuentes en la población geriátrica, como delirio, demencia, accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, compresión de la médula espinal y neuropatía (autonómica o periférica), también signos de vaginitis atrófica y trastornos médicos generales, como insuficiencia cardíaca o edema periférico. El tacto rectal se encuentra indicado para evaluar la presencia de fecaloma, masas ocupantes, reflejos sacros, simetría de los pliegues glúteos y consistencia y nodularidad de la próstata; como se mencionó en el capítulo 39, Evaluación y manejo no quirúrgico de la hiperplasia prostática benigna, la palpación del tamaño de la próstata no posee valor diagnóstico. Numerosos pacientes de edad avanzada con trastornos neurológicos son incapaces de contraer el esfínter anal de manera voluntaria, pero la preservación de esta capacidad permite descartar una lesión de la médula espinal. **La ausencia de "guiño anal" no siempre es patológica en sujetos de edad avanzada y su presencia no permite descartar una subactividad del detrusor** (p. ej., por una neuropatía diabética).

Pruebas de esfuerzo y medición residual posmiccional

La prueba de esfuerzo y la medición del volumen residual posmiccional (VRP) están sujetas a varias limitaciones en los pacientes de edad avanzada. Una prueba de esfuerzo óptima requiere una vejiga llena y un paciente relajado (para confirmar la relajación del paciente deben evaluarse los pliegues glúteos) y lo más cerca posible de la posición erecta. La tos u otro tipo de esfuerzo deben ser enérgicos y *aislados,* de modo que sea posible determinar con precisión si la pérdida de orina coincide con el aumento de la presión abdominal o es posterior. La falta de cumplimiento de alguno de estos requisitos le resta sensibilidad a la prueba. La pérdida característica de la hiperactividad del detrusor inducida por el esfuerzo (tardía) debe diferenciarse de la pérdida de orina típica de la incontinencia de esfuerzo, que es instantánea y cesa en el momento en que disminuye la presión abdominal. Para que posea valor diagnóstico, la pérdida de orina debe reproducir el síntoma que motivó la consulta médica, dado que en muchas mujeres produce un escape accidental de algunas gotas que no genera inconvenientes. La prueba no debe llevarse a cabo en pacientes con una sensación brusca de micción inminente, dado que este fenómeno suele deberse a una contracción involuntaria del detrusor que conducirá a un resultado falso positivo. Los falsos negativos se obtienen cuando el paciente no tose enérgicamente o no relaja los músculos perineales, en ausencia de una vejiga llena o cuando la prueba se realiza en posición erecta en una mujer con un cistocele voluminoso (que determina un acodamiento de la uretra). Una prueba realizada en la forma correcta es razonablemente sensible y bastante específica (> 90%) (Hilton y Stanton, 1981; Diokno, 1990; Kong y col., 1990).

Después de la prueba de esfuerzo se solicita al paciente que orine en un recipiente y se mide el VRP. Si la prueba de estrés es negativa, el interrogatorio sugiere una ncontinencia de esfuerzo *y* la suma del volumen evacuado y el VRP es menor que 200 mL, la vejiga debe llenarse con un líquido estéril para repetir la prueba de esfuerzo con un volumen vesical adecuado. No es necesario repetir una prueba de esfuerzo positiva realizada en la forma correcta ni el estudio en una mujer con antecedentes que no sugieren incontinencia relacionada con el esfuerzo; aunque la especificidad del interrogatorio para el diagnóstico es reducida, la sensibilidad supera el 90% (Diokno y col., 1987; Jensen y col., 1994), lo que implica que un interrogatorio negativo se asocia con una muy baja probabilidad de incontinencia de esfuerzo.

En condiciones ideales, el VRP debe medirse en el curso de los 5 minutos posteriores a la micción. Es más precisa la medición que se lleva a cabo después de una micción intencional que la realizada luego de un episodio de incontinencia, dado que muchos pacientes son capaces de suprimir la contracción involuntaria durante el episodio de incontinencia y ello determina que el VRP sea mayor que el real. Este objetivo puede ser imposible de cumplir en sujetos con alteraciones cognitivas. No obstante ello, dado que el artificio resultante determina una elevación falsa del VRP, un valor reducido aún es un indicador valioso. **La elevación artificial del VRP también puede deberse a una medición retardada (sobre todo si la ingestión de líquidos del paciente fue importante o incluyó cafeína), a la inhibición del paciente durante la micción o la presencia de dolor o molestias secundarios a una inflamación uretral o una infección vesical. El VRP estará reducido en forma artificial si el paciente puja para aumentar la cantidad de orina evacuada (esta salvedad es en particular válida para las mujeres), si el catéter se retira con demasiada rapidez o si la paciente presenta un cistocele que permite que la orina se acumule más allá de la punta del catéter. Es importante señalar que la determinación de la presencia o la ausencia de obstrucción no debe basarse en la mayor o la menor facilidad para introducir el catéter, dado que la dificultad puede deberse a la presencia de una uretra tortuosa, una "vía falsa" o un espasmo del esfínter distal inducido por el propio catéter, y aunque a veces éste puede introducirse con facilidad incluso en hombres con una obstrucción del tracto de salida** (Klarskov y col., 1987).

Cabe mencionar otras dos pruebas. La que se realiza mediante un hisopo de algodón para evaluar la laxitud del piso pelviano posee escaso valor para determinar la

causa de incontinencia y se asocia con un índice elevado de resultados falsos negativos en las mujeres de edad avanzada (DuBeau y Resnick, 1991). La prueba de Bonney (o de Marshall) también es de valor limitado en las pacientes de este grupo debido a la frecuencia elevada de estenosis vaginal y el riesgo de resultados falsos positivos por la dificultad de colocar el dedo en la posición adecuada. Además, aun cuando la prueba se efectúa en forma correcta puede arrojar un resultado falso positivo si el primer episodio de incontinencia se debió a una contracción del detrusor inducida por la tos, que después de evacuar la vejiga no se reprodujo durante la elevación de la base vesical.

Investigación en el laboratorio

Es importante determinar los niveles de nitrógeno ureico en sangre y creatinina, y realizar un análisis de orina, un urocultivo y una medición del VRP en todos los casos (Resnick y Ouslander, 1990; DuBeau y Resnick, 1991; Fantl y col., 1996). En los pacientes con un estado de confusión deben determinarse los niveles séricos de sodio, calcio y glucosa. En los casos en los que el registro miccional sugiere poliuria deben determinarse los niveles séricos de glucosa y calcio (y la albuminemia para calcular el nivel de calcio libre en pacientes enfermos o desnutridos). Una hematuria estéril sugiere bacteriuria parcial o recién tratada, un proceso maligno o la presencia de cálculos; en estos casos también debe considerarse la posibilidad de tuberculosis, dado que las personas de edad avanzada, sobre todo si viven en una residencia geriátrica, representan un reservorio de tuberculosis que a menudo no se tiene en cuenta (Stead, 1985). Por último, cuando se evalúa la función renal es importante tener presente que la declinación del índice de filtración glomerular asociado con el envejecimiento (en el orden de un 30% hacia la octava década de la vida) no se acompaña de un aumento del nivel sérico de creatinina debido a la disminución simultánea de la masa muscular; por lo tanto, un nivel sérico de creatinina normal no es sinónimo de un índice de filtración glomerular normal.

Categorización diagnóstica empírica

Una vez evaluadas las causas transitorias y establecidas de incontinencia urinaria, la estrategia óptima para la investigación de un paciente con incontinencia persistente no se definió con precisión (Resnick y col., 1990; Fantl y col., 1996; Scientific Committee of the First International Consultation on Incontinence, 2000). Se propuso la cistometría "en la cama del paciente", pero la utilidad de este enfoque es limitada, dado que no detecta las contracciones de baja presión asociadas con la HDAC; el método es difícil de llevar a cabo e impreciso en los ancianos debilitados (Ouslander y col., 1992) y la hiperactividad del detrusor detectada puede ser accidental y no relacionarse con la incontinencia, o secundaria a una obstrucción o una incompetencia uretrales, en cuyo caso requiere un tratamiento diferente. La eficacia del enfoque descrito a continuación (Resnick, 1995) aún no se confirmó, pero es una investigación relativamente no invasiva, precisa, eficaz en relación con el costo y bien tolerada por el paciente. Un enfoque similar es el fundamento de la Agency for Health Care Policy and Research Clinical Practical Guideline (Fantl y col., 1996) y del Minimum Data Set/Resident Assesment Instrument que nosotros concebimos y convalidamos para su empleo en todas las residencias geriátricas de los Estados Unidos (Resnick y col., 1996).

El primer paso es identificar a las personas con incontinencia por rebosamiento (p. ej., con un VRP > 450 mL). Dado que la obstrucción y la subactividad del detrusor no pueden diferenciarse en la clínica (Resnick y col., 1996; DuBeau y col., 1998; Sonke y col., 2000)., en los casos en los que el diagnóstico modificará el tratamiento se requiere profundizar la investigación, mientras que en el resto está indicada la cateterización vesical. En el 90 al 95% restante el paso siguiente depende del sexo. En las mujeres el diagnóstico diferencial en general debe establecerse entre la incontinencia de esfuerzo y la hiperactividad del detrusor, dado que la obstrucción es un hallazgo raro en ausencia de un procedimiento previo de suspensión del cuello vesical o un cistocele prolapsado. Si se considera una intervención terapéutica no quirúrgica, el diagnóstico por lo general puede establecerse solo sobre la base de los hallazgos clínicos, siempre que se tengan presentes las posibilidades de error mencionadas antes.

En los hombres la incontinencia de esfuerzo es infrecuente y cuando se encuentra presente suele trtarse de un goteo característico que se exacerba con la posición vertical o durante el esfuerzo. Por lo tanto, el problema más frecuente en pacientes de sexo masculino es diferenciar la hiperactividad del detrusor de la obstrucción. En estos casos la uroflujometría es un método útil, pero solo si el flujo máximo es normal (o sea, >12 mL/seg para un volumen de evacuación de 200 mL); la disminución de la contractilidad vesical asociada con la edad implica que la presencia de un flujo normal irrestricto y un VRP menor que 100 mL permite descartar con certeza una obstrucción clínicamente significativa en un hombre de edad avanzada (DuBeau y col., 1998). El paso siguiente es investigar la presencia de hidronefrosis en hombres con un VRP mayor que 200 mL y descomprimir el riñón hidronefrótico en caso de diagnóstico positivo (DuBeau y Resnick, 1992). También es razonable proseguir con la investigación diagnóstica en el caso de hombres sin hidronefrosis que se consideran candidatos adecuados para la intervención quirúrgica en caso de que haya una obstrucción. En los pacientes restantes es razonable tratar los casos de incontinencia de urgencia por una presunta hiperactividad del detrusor, siempre que haya una alta probabilidad de que se cumpla con el tratamiento prescripto y se puedan comunicar al médico los signos de retención urinaria incipiente; el uso de relajantes vesicales debe evitarse en pacientes con una elevación significativa del VRP (p. ej., 150 mL). Se recomienda un enfoque similar en sujetos con alteraciones cognitivas que puedan seguirse con observación vigilante (p. ej., ancianos residentes en una nstitución) (Resnick y col., 1996). Los pacientes de sexo masculino sin incontinencia de urgencia, los individuos en quienes fracasa el tratamiento empírico y los que presentan alteraciones cognitivas que no pueden supervisar-

se de cerca requieren una evaluación más completa si los hallazgos pueden afectar el tratamiento ulterior.

Pruebas urodinámicas

Aunque el papel preciso de estas pruebas en los pacientes de edad avanzada no es claro, es probable que la evaluación urodinámica con un equipo multicanal se encuentre indicada en los casos en los que la duda diagnóstica interfiera con la terapéutica adecuada y en pacientes en quienes fracasó el tratamiento empírico y se consideran otras modalidades. **Dado que en los sujetos de edad avanzada son muy frecuentes los trastornos que simulan una obstrucción y una incontinencia de esfuerzo, como las alteraciones de la excreción de líquidos** (Reynard y col., 1998)**, el uso de fármacos diversos, la hiperactividad del detrusor y la HDAC** (Brandeis y col., 1990; Resnick y col., 1996), **en este grupo se recomienda con firmeza corroborar el diagnóstico mediante una evaluación urodinámica si se piensa realizar una intervención quirúrgica** (Fantl y col., 1996; Resnick y Baumann, 1991, 1995). Más allá del valor asociado, la evaluación urodinámica es una modalidad diagnóstica reproducible, inocua y practicable incluso en pacientes de edad avanzada debilitados (Resnick y col., 1987, 1989).

TRATAMIENTO

Al igual que el enfoque diagnóstico, el tratamiento debe ser personalizado, dado que la aplicación práctica y la eficacia de las distintas modalidades a menudo dependen de factores externos al tracto urinario inferior. Por ejemplo, aunque ambos tipos de pacientes puedan padecer sobreactividad del detrusor tratable, una mujer con demencia severa confinada en la cama requiere un tratamiento diferente del de mujer ambulatoria con una función intelectual indemne. En esta sección y en el cuadro 36-4 se describen varios enfoques terapéuticos para las distintas situaciones y se ofrecen pautas generales para su aplicación. Se supone que ya se evaluaron los trastornos subyacentes severos, las causas transitorias de incontinencia y las alteraciones funcionales. **Es importante destacar que el tratamiento exitoso de una incontinencia establecida, sobre todo en los sujetos de edad avanzada, por lo general es multifactorial y requiere la consideración de factores externos al tracto urinario.**

Hiperactividad del detrusor

El enfoque inicial del manejo de la hiperactividad del detrusor se basa en la identificación y el tratamiento de las causas reversibles. Lamentablemente, muchas de estas causas no cuentan con un tratamiento específico y en varios casos no es posible identificar una etiología, y la terapéutica debe ser sintomática. Ciertas medidas sencillas, como la temporización o la modificación de la cantidad de excreción de líquido (véase fig. 36-3) o el suministro de un orinal, a menudo son eficaces. En caso contrario, **la piedra fundamental del tratamiento es la terapia conductista**. En el caso de pacientes capaces de cooperar, los regímenes de entrenamiento vesical permiten extender el intervalo entre las micciones (Fantl y col., 1991; Burgio y col., 1998; Berghmans y col., 2000; Payne, 2000). Por ejemplo, si el registro de micción indica episodios de incontinencia cuando el intervalo entre las micciones es mayor que 3 horas, el paciente se instruye para orinar cada 2 horas y suprimir la sensación de urgencia entre las micciones. Una vez logrado este objetivo, el intervalo puede prolongarse en media hora y repetir el proceso hasta alcanzar un resultado satisfactorio. No es necesario continuar este régimen durante la noche, debido a que la mejoría nocturna se corresponde con un resultado exitoso durante el día. A este enfoque puede agregarse la biorretroalimentación (Baigis-Smith y col., 1989; Burgio y col., 1998; Cardozo, 2000; Berghmans y col., 2000), pero el beneficio agregado es marginal y difícil juzgar (Resnick, 1998; Payne, 2000).

En el caso de pacientes con alteraciones cognitivas se recurre a la técnica de la "micción inducida" ("prompted voiding") (Fantl y col., 1996). Esta técnica se basa en preguntar al paciente si siente deseos de orinar cada 2 horas y acompañarlo al baño en caso de que la respuesta sea afirmativa. Se utiliza el refuerzo verbal positivo y deben evitarse los comentarios negativos. En las residencias geriátricas la micción inducida reduce la frecuencia de incontinencia en el orden de alrededor del 50%, y en un tercio de los residentes es posible eliminar virtualmente la incontinencia durante el día (Hu y col., 1989; Engel y col., 1990; Schnelle, 1990). Este último subgrupo puede identificarse en el curso de 3 días. Si la inducción de la micción se lleva a cabo *cada hora* los pacientes orinan más de dos tercios de las veces que manifiestan la necesidad de hacerlo o devienen continentes en más del 80% de las evaluaciones. La respuesta se mantiene cuando el intervalo de inducción se prolonga a dos horas. La inducción de la micción también se asocia con mejorías en la mitad de los pacientes restantes, pero éstos siguen padeciendo más de un episodio de incontinencia durante el día. En la cuarta parte de los pacientes que no responden a esta técnica, al principio la aplicación repetida de esta modalidad no se asocia con un beneficio adicional. **Es importante señalar que la respuesta no se correlaciona con el grado de demencia.** Además, estos resultados se obtuvieron sin la administración de fármacos y no se llevaron a cabo evaluaciones urodinámicas (Schnelle, 1990; Ouslander y col., 1995b). La personalización del régimen de acuerdo con la causa y el patrón de incontinencia debería asociarse con resultados aun más satisfactorios.

El registro de micción también puede revelar una correlación entre la incontinencia nocturna y la diuresis nocturna. Si esta última se debe a insuficiencia cardíaca congestiva sistólica el trastorno debería mejorar con la administración de diuréticos. Si el problema es en un edema periférico no asociado con insuficiencia cardíaca e hipoalbuminemia (o sea, una insuficiencia venosa) debería responder al uso de medias elásticas compresivas con gradiente de presión. En pacientes que no presentan edema periférico puede intentarse la modificación del patrón de ingestión de líquidos o la administración de un diurético de acción rápida en las últimas horas de la tar-

Cuadro 36-4. *Enfoque terapéutico por estapas**

Trastorno	*Tipo clínico de incontinencia*†	*Tratamiento*
Hiperactividad del detrusor con contractilidad normal (HD)	De urgencia	1. Regímenes de reentrenamiento vesical o de provocación de la micción 2. ± Fármacos relajantes vesicales (anticolinérgicos, relajantes del músculo liuso, bloqueantes de los canales del calcio), siempre que sean necesarios y no estén contraindicados 3. La cateterización permanente como única medida a menudo es infructuosa debido a que con frecuencia aumenta los "espasmos" del detrusor y ello provoca pérdida de orina alrededor del catéter 4. En casos selectos, inducción farmacológica de retención urinaria y agregar cateterización intermitente o permanente
Hiperactividad del detrusor con alteración de la contractilidad (HDAC)	De urgencia	1. Si la vejiga se vacía por completo con el esfuerzo miccional se recomiendan métodos conductistas (véase antes) ± fármacos relajantes de la vejiga (en dosis reducidas; esta medida es en particular útil si hay una incompetencia esfintérica simultánea) 2. Si el volumen residual de orina es mayor que150 mL, técnicas de micción incrementada o caterización intermitente (± fármacos relajantes vesicales). Si estas medidas no son factibles, uso de ropa interior especial o cateterización permanente
Incontinencia de esfuerzo	De esfuerzo	1. Métodos conservadores (pérdida de peso en pacientes obesos; tratamiento de la tos o la vaginitis atrófica; maniobras físicas para impedir el escape de orina [p. ej., contraer los músculos pelvianos, cruzar las piernas]; en casos raros se utilizan tampones o pesarios) 2. Si se identifica un umbral de incontinencia de ≥ 150 mL, modificar la excreción de líquido y los intervalos entre las micciones 3. Ejercicios de los músculos pelvianos ± biorretroalimentación/"conos" con peso intravaginales 4. Imipramina (o doxepina) o agonistas α-adrenérgicos ± estrógenos si no están contraindicados 5. Intervención quirúrgica (suspensión uretral o compresión de la uretra ["cabestrillo"], inyecciones para aumentar el volumen periuretral, esfínter artificial)
Obstrucción uretral	De urgencia/por rebosamiento¶	1. Métodos conservadores (incluidos la modificación de la excreción de orina, reentrenamiento vesical/micción provocada) después de descartar la presencia de hidronefrosis, aumento del volumen residual de orina, infección urinaria sintomática recurrente y hematuria macroscópica 2. En presencia de HD coexistente, volumen residual de orina escaso y oposición a la cirugía, administrar fármacos relajantes de la vejiga 3. Agonistas α-adrenérgicos, finasterida, antiandrógenos o análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante si no se encuentran contraindicados y el paciente prefiere esta opción a la operación, o no es un buen candidato para cirugía 4. Intervención quirúrgica (incisión, prostatectomía)
Subactividad del detrusor	Por rebosamiento	1. Si se desconoce la duración del trastorno, descomprimir durante varias semanas y luego efectuar un ensayo de micción 2. Si el paciente no puede evacuar en forma espontánea la vejiga, el volumen residual posmiccional es elevado o la retención es crónica, intentar las técnicas de micción incrementada‖ ± antagonistas α-adrenérgicos (pero sólo en los pacientes que conserven cierta capacidad de micción); el betanecol rara vez es beneficioso 3. Si las medidas anteriores fracasan o el paciente es incapaz de orinar, recurrir a la cateterización intermitente o permanente‡

* Estas modalidades terapéuticas sólo deben instaurarse una vez que se cuente con un acceso adecuado al baño, se hayan tratado las condiciones asociadas (p. ej., vaginitis atrófica, insuficiencia cardíaca), se haya optimizado el equilibrio líquido y se haya interrumpido el tratamiento con fármacos innecesarios o que puedan exacerbar el trastorno. Para mayor detalle, recomendaciones y dosis farmacológicas, véase el texto.

† *Incontinencia de urgencia:* pérdida de orina en ausencia de maniobras de esfuerzo y retención urinaria, en general precedido de la aparición *brusca* de una sensación de micción inminente. *Incontinencia de esfuerzo:* pérdida de orina que coincide de manera *inmediata* con maniobras de esfuerzo en ausencia de retención urinaria o contracción del detrusor. *Incontinencia por rebosamiento:* pérdida frecuente de una escasa cantidad de orina asociado con retención urinaria.

‡ En el caso de infecciones urinarias recurrentes puede recurrirse a la administración de un tratamiento profiláctico, pero sólo en pacientes sin un catéter permanente.

§ No obstante, también puede simular una incontinencia de esfuerzo o por rebosamiento.

‖ Las técnicas para incrementar la micción comprenden la maniobra de Credé (aplicación de presión suprapúbica) y la maniobra de Valsalva (pujos) y la micción "doble". Estas maniobras deben aplicarse sólo *después* de desencadenada la micción.

¶ También puede asociarse meramente con un "goteo" posmiccional que se trata con medidas conservadoras (p. ej., sentarse para orinar y dejar transcurrir un lapso más prolongado, "micción doble" y "ordeñamiento" suave de la uretra después de la micción).

Adaptado de Resnick NM: Voiding dysfunction and urinary incontinence. En: Beck JC (ed.). Geriatric Review Syllabus, American Geriatrics Society, 1991, págs. 141-154.

de o las primeras horas de la noche (Pedersen y Johansen, 1988; Reynard y col., 1998). En el caso de pacientes con HDAC en quienes el registro de micción y el VRP sugieren que la contracción involuntaria del detrusor solo se desencadena en presencia de un volumen vesical elevado, la cateterización antes de acostarse elimina el volumen residual, lo que aumenta la capacidad vesical, restaura la continencia y permite un sueño normal.

Los fármacos refuerzan la intervención conductista pero no la reemplazan, dado que en general no su-

Cuadro 36-5. *Fármacos relajantes vesicales utilizados en el tratamiento de la incontinencia de urgencia**

Clase, nombre y dosis del fármaco	*Comentarios*
Relajantes musculares lisos	
Flavoxato, 300-800 mg/día (100-200 mg por vía oral 3-4 veces/día)†	No se demostró su eficcia en ensayos controlados con placebo
Bloqueantes de los canales del calcio	
Diltiazem, 90-270 mg/día (30-90 mg por vía oral/día 3-4 veces/día)	No se cuenta con datos de ensayos controlados. Es en particular útil para pacientes con otras indicaciones para el uso de estos fármacos (p. ej., hipertensión, angina de pecho o alteraciones de la relajación diastólica del corazón)
Nifedipina, 30-90 mg/día (10-30 mg por vía oral/día 3-4 veces/día)	
Combinación de relajantes musculares lisos y anticolinérgicos	Se demostró que tanto la oxibutinina como la tolterodina son eficaces en ensayos rigurosamente controlados cuando se las utiliza en forma continua; en el caso de la diclocimina se cuenta con una menor cantidad de datos controlados, pero su eficacia parece ser similar. Dado que la oxibutinina de liberación inmediata y la diciclomina poseen un comienzo de acción rápido, estos fármacos pueden utilizarse con fines profilácticos si la incontinencia se produce en momentos bien definidos
Oxibutinina LI, 7,5-20 mg/día (2,5-5 mg por vía oral 3-4 veces/día)	
Oxibutinina LP, 5-30 mg/día (se administra una vez por día)	
Tolterodina, 2 mg 2 veces por día	
Diciclomina, 30-90 mg/día (10-30 mg por vía oral 3 veces/día)	
Antidepresivos tricíclicos	Pueden ser en particular valiosos en mujeres con incontinencia de esfuerzo coexistente. La hipotensión ortostática a menudo impide su uso, pero puede utilizarse un antidepresivo tricíclico en un paciente incontinente deprimido que no padezca hipotensión ortostática
Doxepina, 25-75 mg/día (10-25 mg por vía oral/día-3-4 veces/día)	
Imipramina, 25-100 mg/día (10-25 mg por vía oral/día-4 veces/día)	

* Todos los fármacos deben administrarse con una dosis inicial mínima que debe aumentar en forma progresiva hasta alcanzar un beneficio máximo u observar efectos colaterales intolerables. Todos estos fármacos se administran en varias tomas diarias salvo los antidepresivos, que pueden administrarse en la forma de una sola dosis diaria.

† En algunos estudios no controlados se sugirió que la administración de una dosis de hasta 1.200 mg/día pueder ser eficaz y asociarse con efectos colaterales tolerables; los ensayos aleatorizados controlados indican ausencia de eficacia con cualquiera de las dosis evaluadas.

‡ También puede administrarse por vía intravesical en pacientes capaces de cateterización intermitente.

§ Puede administrarse como una dosis única diaria de 25 a 100 mg una vez que se establezca la dosis óptima.

LI, liberación inmediata; LP, liberación prolongada.

Adaptado de Resnick NM. Urinary incontinence. Lancet 1995;346:94-99.

primen las contracciones involuntarias (cuadro 36-5). La temporización de la micción o el reentrenamiento vesical combinados con la administración de un relajante vesical es un enfoque en particular eficaz en pacientes de edad avanzada que experimentan una advertencia mínima o nula antes de la contracción del detrusor (Wagg y Malone-Lee, 1998). Se cuenta con escasos datos comparativos acerca de la eficacia y la toxicidad de los distintos fármacos en los ancianos, pero en los estudios disponibles se indicó que la mayoría de los agentes se asocia con resultados similares, salvo por el flavoxato, que aportó el cual se asoció con resultados relativamente menos satisfactorios en ensayos controlados (Fantl y col., 1996); no se dispone de datos derivados de estudios controlados con hiosciamina en la población geriátrica.

En ensayos bien conducidos con pacientes de edad avanzada se demostró eficacia tanto con oxibutinina como con tolterodina (Wagg y Malone-Lee, 1998; Anderson y col., 1999; Chapple, 2000), y los sujetos mayores sin otras anormalidades parecieron responder en forma similar a los pacientes más jóvenes. La información relacionada con la eficacia de la oxibutinina de liberación lenta en los individuos de edad avanzada es más limitada (Fantl y col., 1996; Wagg y Malone-Lee, 1998; Bemelmans y col., 2000), pero los resultados de ensayos aleatorizados y controlados realizados por nuestro grupo, en los que la oxibutinina se administró 3 a 4 veces por día, sugieren que la concentración sérica más constante obtenida con la oxibutinina de liberación lenta serían similares a los documentados con la preparación de liberación inmediata. Por ejemplo, en un ensayo realizado por nuestro grupo en residentes de la comunidad, dos tercios de los pacientes (edad media: 73 años) lograron la continencia, y este segmento implicó un 71% de los pacientes con una contracción vesical normal y un 47% de pacientes con HDAC, frente a un 17% en el grupo que recibió placebo (Miller y col., 2000). La oxibutinina de liberación rápida posee una vida media breve y puede utilizarse con fines profilácticos en casos de incontinencia imprevista. También se demostró que la instilación intravesical de varios de estos compuestos es eficaz en los pacientes más jóvenes, pero la necesidad de cateterización vesical representa un inconveniente en la población geriátrica.

A diferencia de la tolterodina y la oxibutinina de liberación lenta, la de liberación inmediata por vía oral se evaluó en residentes de una institución geriátrica. En un ensayo aleatorizado y controlado, la administración de 2,5 mg 4 veces/día se toleró bien y resultó eficaz, aunque la eficacia fue menor en los pacientes más independientes. Con esta dosis, un 10% de estos sujetos debilitados (edad por medio: 89 años) logró una continencia completa y la frecuencia de incontinencia disminuyó como mínimo a la mitad en un 27% de los casos, y como mínimo a un tercio en un 54% de los pacientes (Resnick y col., datos no publicados).

En el caso de pacientes deprimidos puede intentarse la administración de nortriptilina o imipramina (Fantl y col., 1996), pero solo en los casos en los que la depresión no remita después de la administración de un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina y no haya evidencia de hipotensión ortostática. La amitriptilina no debe suministrarse a pacientes de edad avanzada, dado que

por ser una amina terciaria sus efectos anticolinérgicos son de mayor magnitud que los de los otros agentes tricíclicos y se asocia con un mayor riesgo de confusión e hipotensión ortostática.

Los agentes relajantes de la vejiga pueden inducir retención urinaria con independencia del fármaco utilizado. En estos pacientes es importante el monitoreo del VRP y la excreción de orina, y estas recomendaciones son en especial válidas para los pacientes con HDAC, que ya presentan una debilidad del detrusor. **También es posible que haya una retención urinaria subclínica que reduzca la capacidad vesical y disminuya, o incluso anule, los efectos beneficiosos del fármaco. En consecuencia, si la incontinencia se agrava a medida que aumenta la dosis es necesario medir de nuevo el VRP. Otra causa de falla farmacológica radica en la ingestión excesiva de líquido como consecuencia de la xerostomía (sequedad de boca) inducida por los agentes anticolinérgicos.** En los casos en los que la incontinencia persiste a pesar de otras modalidades terapéuticas (p. ej., pacientes con HDAC) es posible inducir retención urinaria y recurrir a la cateterización intermitente, siempre que sea factible la cateterización vesical. Otras modalidades disponibles para el tratamiento de la incontinencia de urgencia, como la estimulación eléctrica (Brubaker, 2000; Galloway y col., 2000; Yamanishi y col., 2000) (véanse caps. 26, Disfunción neuromuscular del tracto urinario inferior y su manejo, y 29, Incontinencia urinaria: manejo no quirúrgico) y los bloqueos nerviosos selectivos (Bosch y Groen, 2000) son eficaces en situaciones selectas, pero no se evaluaron en forma apropiada en la población geriátrica.

La vasopresina es poco eficaz para el tratamiento de la incontinencia en los pacientes de edad avanzada (Asplund y Aberg, 1993; Dequecker, 1965; Cannon y col., 1999), la prevalencia elevada de contraindicaciones para la administración de este compuesto (p. ej., insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca [aun cuando sea subclínica]), el riesgo de hiponatremia y la retención de líquido severa (Cannon y col., 1999) así como el alto costo asociado con el tratamiento determinan que **la desmopresina no pueda recomendarse en la población geriátrica hasta que no se lleven a cabo estudios nuevos para la evaluación del fármaco en esta situación.** Estas limitaciones se suman a los datos que sugieren que es probable que la poliuria nocturna refleje en mayor medida una alteración de la liberación de péptido natriurético auricular que un problema relacionado con la vasopresina (Carter y col., 1999). Si esta hipótesis se confirmase, este aumento de la liberación de péptido natriurético auricular podría inducir una natriuresis que explicaría la predisposición a la hiponatremia de pacientes de edad avanzada tratados con vasopresina.

Ciertas medidas auxiliares, como el uso de toallas absorbentes y ropa interior especial, son muy valiosos en casos de incontinencia refractaria. En la actualidad se dispone de una amplia variedad de elementos auxiliares que pueden personalizarse de acuerdo con el problema de cada paciente (Brink y Wells, 1986; Snow, 1988; Brink, 1990; Fonda y col., 1999). La mayoría de estos elementos se incluye en un catálogo (NAFC, PO Box 8310, Spartanburg, SC 29305-8310) o un libro (D. Newman, Urinary Incontinence Sourcebook) ilustrados. En el caso de pacientes confinados en la cama es preferible utilizar una toalla absorbente para cama lavable, mientras que en el caso de sujetos con accidente cerebrovascular se recomienda un pañal o ropa interior diseñada en especial para manipularse con la mano funcionante. En los pacientes ambulatorios que eliminan bruscamente un chorro considerable de orina en general es preferible utilizar productos que contienen pulpa de madera en lugar de gel polímero, dado que este último por lo general no absorbe la cantidad importante de orina eliminada con rapidez, mientras que el producto con pulpa o pasta de madera puede plegarse con facilidad en caso de que sea necesario. Los productos óptimos para hombres y mujeres difieren debido a la localización diferente de la "zona blanco" de la pérdida urinaria. En última instancia, la elección depende de la presencia o la ausencia de incontinencia fecal.

Los catéteres condones son útiles para el manejo de la incontinencia en los hombres, pero se asocian con fisuras cutáneas, bacteriuria y una disminución de la motivación para lograr la continencia (Johnson, 1983; Jayachandran y col., 1985; Ouslander y Schnelle, 1995) y no pueden utilizarse en pacientes de edad avanzada con un pene pequeño o retraído. Se diseñaron dispositivos de recolección externa para mujeres internadas en instituciones geriátricas (Johnson y col., 1990), pero aún no se sabe si mantienen la adherencia en mujeres más activas. **Los catéteres uretrales permanentes no son recomendables en individuos con hiperactividad del detrusor porque a menudo exacerban el problema. En los casos en los que su uso sea imprescindible (p. ej., para permitir la curación de una úlcera por compresión) se recomienda colocar un catéter pequeño con un balón también pequeño para evitar la pérdida de orina alrededor del catéter; esta filtración de orina casi siempre es consecuencia de contracciones vesicales y no del uso de un catéter demasiado pequeño. El uso de un catéter y un balón de mayor tamaño solo contribuye a agravar el problema y puede conducir al desarrollo de erosiones uretrales y a una incompetencia del esfínter.** La persistencia del espasmo puede tratarse con oxibutinina. En la problación geriátrica debe evitarse la administración de agentes anticolinérgicos más potentes, como los supositorios de belladona.

Incontinencia de esfuerzo

Las medidas destinadas a mejorar la hipermovilidad uretral, la causa principal de incontinencia de esfuerzo en las mujeres, comprenden el descenso de peso en el caso de pacientes obesas, ciertas maniobras posturales (Norton y Baker, 1994), el tratamiento de diversas afecciones desencadenantes, como vaginitis atrófica o tos (p. ej., secundaria al uso de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina II), o (en casos raros) la inserción de un pesario (Suarez y col., 1991; Zeitlin y Lebherz, 1992). **Si el diario de micción indica que la incontinencia es dependiente del volumen, el trastorno puede mejorar con la modificación del patrón de ingestión**

líquidos y de la frecuencia miccional a para mantener el volumen vesical por debajo del umbral de incontinencia. Sin embargo, sí este umbral se encuentra por debajo de 150 a 200 mL estas medidas por lo general no son suficientes por si solas para resolver el problema.

Los ejercicios de los músculos pelvianos pueden reducir en grado significativo la incontinencia en mujeres de edad avanzada con una función cognitiva indemne motivadas y entrenadas en forma apropiada para llevarlos a cabo entre 30 y 200 veces por día (Wells, 1990; Fantl y col., 1996; Burns y col., 1993; Wells y col., 1991; Berghmans y col., 1998). Lamentablemente, estos ejercicios deben continuar de por vida, su eficacia es limitada en casos de incontinencia severa, conducen a una continencia completa solo en un 10 a un 25% de las mujeres y muchas pacientes de edad avanzada son incapaces de mantener estos regímenes o no tienen motivación suficiente para hacerlo. Es probable que el agregado de conos vaginales, técnicas de biorretroalimentación o técnicas de estimulación eléctrica aumente la eficacia de este enfoque, pero el beneficio marginal de estas medidas es poco claro (Burgio y Engel, 1990; Fantl y col., 1996; Burns y col., 1993; Berghmans y col., 1998). Los tapones uretrales aún se encuentran en vías de desarrollo.

En ausencia de otros trastornos que lo contraindiquen puede agregarse un agonista α-adrenérgico (p. ej., fenilpropanolamina o seudoefedrina). Estos fármacos a menudo son beneficiosos en pacientes de sexo femenino, sobre todo si se administran junto con estrógenos (Wells y col., 1991; Fantl y col., 1996; Andersson y col., 1999). La combinación de seudoefedrina y estrógenos también puede ser beneficiosa en mujeres con deficiencia esfintérica. Lamentablemente, en época reciente la fenilpropanolamina (el fármaco más estudiado en este contexto) se retiró del mercado de los Estados Unidos debido a la posible asociación con un bajo riesgo de accidente cerebrovascular (Haller y Benowitz, 2000). La seudoefedrina es un fármaco barato y de venta libre. No obstante, dado que también se encuentra presente en fármacos de venta libre para combatir la coriza y la alergia, es importante que el médico prescriba la dosis adecuada y especifique la preparación a utilizar, dado que algunas cápsulas también contienen otros compuestos, como clorfeniramina, en dosis que pueden generar problemas en la población geriátrica. El médico también debe supervisar el uso de este fármaco en sujetos con hipertensión, aunque en estos casos es preferible no utilizarlo. La imipramina ejerce efectos beneficiosos sobre la vejiga y el tracto de salida vesical y representa una opción razonable para pacientes con evidencia de incontinencia de esfuerzo y de urgencia, pero solo debe utilizarse después de descartar la presencia de signos y síntomas de hipotensión postural.

Si todas las medidas mencionadas fracasan o son impracticables, puede estar indicada una evaluación más pormenorizada del tracto urinario. En casos de hipermovilidad uretral confirmada, la corrección quirúrgica es exitosa en la mayoría de los pacientes de edad avanzada bien seleccionados (Resnick, 1988; Eriksen y col., 1990; Griffith-Jones y Abrams, 1990; Nitti y col., 1993). La incompetencia del esfínter puede corregirse con un procedimiento quirúrgico diferente denominado cabestrillo pubovaginal (Blaivas y Jacobs, 1991), pero esta última operación se asocia con una mayor tasa de morbilidad y un riesgo superior de retención urinaria crónica que la de corrección de la hipermovilidad uretral. **La influencia de una hiperactividad del detrusor simultánea sobre el resultado final no se evalluó de manera apropiada en ninguno de estos tipos de incontinencia de esfuerzo en mujeres de edad avanzada.** Otras modalidades para el tratamiento de la incompetencia esfintérica son las inyecciones periuretrales para aumentar el volumen de cierre y la inserción de un esfínter artificial, pero la experiencia con estas intervenciones y el seguimiento ulterior en pacientes mayores de 75 años son limitados (Winters y col., 2000).

En el caso de pacientes de sexo masculino en quienes estas modalidades son infructuosas puede recurrirse al uso de catéteres condones o clamps penianos, pero ambos métodos requieren la preservación de la función cognitiva y la destreza manual, y a menudo no se toleran. Las fundas penianas (p. ej., prótesis de McGuire o dispositivos adherentes) representan otra de las opciones posibles. Como se comentó antes, las toallas absorbentes y la ropa interior especial son medidas auxiliares que pueden ser eficaces. En estos casos se recomienda un dispositivo absorbente con polímero gel, dado que éste absorbe con mayor facilidad la menor cantidad de orina eliminada. Algunos productos pueden descartarse en el inodoro, lo que representa una ventaja en el caso de pacientes ambulatorios.

Obstrucción del tracto de salida

En la población geriátrica de sexo masculino la incontinencia a menudo remite después del tratamiento de una obstrucción del tracto de salida vesical. En ausencia de retención urinaria puede ser suficiente modificar el patrón de ingestión de líquidos y los hábitos de micción. En caso contrario, los antagonistas α-adrenérgicos son fármacos eficaces y por lo general se toleran bien; estos compuestos son, en particular eficaces en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva sistólica (no diastólica), pero su empleo requiere prudencia. A medida que una persona envejece el volumen minuto cardíaco depende en menor medida de la cardioaceleración que de un llenado ventricular adecuado. Lamentablemente, el envejecimiento también se asocia con un aumento de la rigidez del ventrículo izquierdo, lo que obliga a una mayor presión de llenado. En consecuencia, **los agentes α-bloqueantes, que reducen la precarga además de la poscarga, pueden conducir a hipotensión sintomática en sujetos de edad avanzada, sobre todo en aquellos en quienes la hipertrofia ventricular asociada con el envejecimiento se agrava por la presencia de hipertensión o estenosis aórtica. En estos pacientes se encuentra indicada una interconsulta cardiológica antes de prescribir un agente α-bloqueante. Aunque la tamsulosina, un fármaco de introducción reciente, es más selectiva y las personas de edad avanzada parecen tolerarla mejor** (Mann y col., 2000), **se requieren estudios nuevos que confirmen estas ventajas.**

El inhibidor de la 5α-reductasa finasterida representa otra opción posible, pero este compuesto parece benefi-

ciar a una menor cantidad de pacientes, el efecto terapéutico es modesto y ejerce una acción más retardada (Gormley y col., 1992). Los distintos dispositivos y abordajes quirúrgicos disponibles y el tratamiento de la obstrucción en las mujeres se comentan en otra parte del libro. **Cabe señalar que es probable que la remisión de la hiperactividad del detrusor después de la eliminación de una obstrucción del tracto de salida sea menos frecuente en la población geriátrica que entre los pacientes más jóvenes, pero la incontinencia puede mejorar, incluso en sujetos con un déficit cognitivo** (Gormley y col., 1993; Eastwood y Smart, 1985). **Además, en los individuos muy ancianos y debilitados en general es suficiente una resección o una ablación de menor magnitud, dado que en estos casos la recurrencia de los síntomas secundaria a un crecimiento nuevo del adenoma con el transcurso de los años no representa un problema.** Esta situación, combinada con el desarrollo de técnicas quirúrgicas que permiten la resección con anestesia local, convirtió a la intervención quirúrgica en una opción utilizada con frecuencia creciente en esta población de pacientes.

Subactividad del detrusor

El manejo de la subactividad del detrusor tiene por finalidad reducir el volumen residual, eliminar la hidronefrosis en los casos en los que se encuentre presente y prevenir la urosepsis. **El primer paso implica la cateterización permanente o intermitente para descomprimir la vejiga durante un período de hasta un mes (como mínimo 7 a 14 días) durante el cual deben revertirse los posibles factores contribuyentes con la disfunción del músculo detrusor (fecaloma, fármacos).** Si el paciente se había tratado antes con cateterización permanente, el catéter debe retirarse (cuadro 36-6). En los casos en los que la descompresión no es suficiente para restaurar por completo la función vesical puede recurrirse a las técnicas para facilitar la micción, como la doble micción y la maniobra de Credé (aplicación de compresión suprapúbica durante la micción) o de Valsalva, siempre que el paciente sea capaz de desencadenar una contracción del detrusor o en presencia de incontinencia de esfuerzo simultánea, sobre todo en las mujeres. El betanecol no resultó eficaz en los ensayos controlados (Andersson y col., 1999).

Por otra parte, si el detrusor sigue sin contraerse después de la descompresión vesical, es probable que estas intervenciones sean infructuosas y que deba recurrirse a la cateterización intermitente o permanente. En los pacientes que residen en sus domicilios es preferible la autocateterización intermitente, que solo requiere la inserción del catéter con una técnica limpia y no necesariamente estéril. Estos catéteres son de bajo costo y se recomienda adquirir dos o tres de ellos. Uno o dos se utilizan durante el día y el tercero se conserva en el hogar. Los catéteres deben lavarse a diario para dejar que se sequen durante la noche, deben esterilizarse en forma periódica y pueden reutilizarse varias veces. La profilaxis de la infección del tracto urinario con antibióticos o metenamina puede justificarse si el paciente experimenta más de una infección sintomática esporádica o en sujetos con anormalidades de las válvulas cardíacas (Chawla y col., 1988; Warren, 1990). En este grupo la cateterización intermitente en general es indolora, segura y eficaz, y permite proseguir con las actividades cotidianas habituales. Sin embargo, en pacientes debilitados la cateterización intermitente no siempre es posible (Hunt y Whittaker, 1990). En el ámbito institucional debe utilizarse una técnica estéril en lugar de una limpia hasta contar con estudios que indiquen lo contrario.

Lamentablemente, a pesar de los beneficios y la posibilidad práctica demostrada de la cateterización intermi-

Cuadro 36-6. *Extracción de un catéter uretral permanente*

1. Asegurarse de que la vejiga permaneció descomprimida por lo menos varios días (preferentemente, 7 a 21 días); cuanto mayor sea el volumen residual mayor debe ser el período de descompresión vesical
2. Corregir las causas reversibles de retención urinaria: fecaloma, dolor pelviano/perineal o utilización de fármacos anticolinérgicos, agonistas α-adrenérgicos o bloqueantes de los canales del calcio. En los casos en los que sea imposible interrumpir el tratamiento con un agente antidepresivo o antipsicótico anticolinérgico, considerar su reemplazo por un fármaco con efectos colaterales anticolinérgicos mínimos o nulos, o el agregado de betanecol. Puede ser útil sumar un antagonista de los receptores α-adrenérgicos pero la eficacia de este enfoque no se demostró en las mujeres
3. Tratar el delirio, la depresión, la vaginitis atrófica o la infección del tracto urinario
4. Documentar la excreción urinaria a intervalos de 6 a 8 horas durante 2 días para establecer un patrón de excreción urinaria basal
5. Retirar el catéter en un momento en el que sea posible medir con precisión la excreción de orina y la recateterización posmiccional; el clampeo del catéter antes de su extracción es innecesario y puede ser riesgoso
6. La recolocación del cateter sólo se justifica en las siguientes situaciones:
   Después de la micción para medir el volumen residual posmiccional
   En casos en los que el *volumen* vesical previsto (sobre la base de los registros de excreción urinaria y no el tiempo transcurrido desde la extracción del catéter) supere un límite prefijado (p. ej., 600-800 mL)
   Si el paciente se siente molesto y no puede orinar a pesar de contar con la privacidad necesaria y efectuar las maniobras que facilitan la micción (p. ej., abrir la canilla, golpear con suavidad la región suprapubiana o frotar la parte interna del muslo)
7. Si el paciente orina y el volumen residual posmiccional es:
   > 400 mL: reintroducir el catéter y efectuar estudios diagnósticos nuevos si se considera apropiado*
   < 100-400 mL: vigilar para detectar una retención retardada efectuar nuevos estudios diagnóstico si se considera apropiado*
   <100 mL: vigilar para detectar una retención tardía
8. Si el paciente es incapaz de orinar, efectuar estudios diagnósticos nuevos si se considera apropiado.* En caso contrario, el paciente residente requiere cateterización permanente

* La evaluación diagnóstica ulterior se considera apropiada cuando el paciente y el médico concuerdan en que si se detectase un trastorno corregible por cirugía (p. ej., una obstrucción uretral) sería preferible realizar una operación en lugar de recurrir a la cateterización crónica o las otras opciones mencionadas en el texto.

Modificado de Resnick NM. Incontinence. En: Beck JC (ed.). Geriatric Review Syllabus, American Geriatrics Society, 1991, págs. 141-154.

Cuadro 36-7. *Pautas generales para el cuidado de un catéter permanente*

1. Mantener un sistema de drenaje por declive cerrado estéril
   Fijar el catéter a la parte superior del muslo o el abdomen para evitar la irritación y la contaminación de la uretra. Cambiar el sitio de fijación después de transcurridos algunos días
   Vaciar la bolsa de recolección cada 8 horas
   No irrigar el catéter en forma sistemática
   No clampear ni obstruir la tubuladura de drenaje y mantener en todo momento la bolsa de recolección debajo del nivel de la vejiga
   Evitar la limpieza frecuente del meato uretral; es suficiente lavarlo con agua y jabón una vez por día; la aplicación periuretral de una crema antimicrobiana es ineficaz
2. Si se produce una pérdida peritubo en ausencia de obstrucción es probable que se deba a un espasmo vesical, que puede minimizarse mediante el uso del balón más pequeño posible que mantenga el catéter in situ y, en caso necesario, la administración de un fármaco relajante vesical
3. La profilaxis de la infección y el tratamiento de una bacteriuria asintomática son medidas infructuosas que por lo general promueven la aparición de microorganismos resistentes
4. Los cultivos de vigilancia son innecesarios y pueden inducir a error, dado que la bacteriuria es universal, a menudo cambiante y con frecuencia polimicrbiana
5. El desarrollo de una infección urinaria sintomática es una indicación para reemplazar el catéter antes de obtener una muestra para urocultivo, dado que las muestras obtenidas con el catéter original pueden desarrollar un microorganismo colonizante en lugar de una bacteria infectante. Mientras se esperan los resultados del cultivo, el tratamiento empírico con antibióticos debe cubrir los patógenos urinarios más frecuentes y otras bacterias menos habituales, como *Providencia stuartii* y *Morganella morgagnii*
6. Si el catéter se obstruye con frecuencia y los urocultivos revelan la presencia de *P. stuartii* o *Proteus mirabilis*, el tratamiento con antibióticos puede reducir la frecuencia de la obstrucción, pero induce la emergencia de microorganismos resistentes. En ausencia de bacterias que degradan la urea puede considerarse la acidificación de la orina, siempre que la excreción urinaria sea normal (en pacientes con una disminución de la excreción urinaria, la acidificación de la orina puede agravar la obstrucción debido a la precipitación de cristales de ácido úrico). Si a pesar de estas medidas el catéter se sigue obstruyendo con frecuencia, considerar su reemplazo por uno de silicona
7. En ausencia de obstrucción e infección urinaria sintomática no hay un consenso generalizado acerca del momento más adecuado para reemplazar el catéter. En algunos pacientes se observa un mayor grado de formación de material que puede ser capaz de obstruir la luz del catéter, en estos casos es probable que sea necesario reemplazar el catéter con la frecuencia requerida para prevenir la obstrucción. En otros casos es posible utilizar el mismo catéter durante años, pero en general se reemplaza cada 1 a 2 meses. En el caso de pacientes en los que es difícil colocar un catéter, éste puede reemplazarse con menor frecuencia si se encuentra libre de obstrucción y no se asocia con complicaciones

Adaptado de Resnick NM. *Voiding dysfunction and urinary incontinence.* En: Beck JC (ed.). Geriatric Review Syllabus, American Geriatrics Society, 1991, págs. 141-154.

tente (Bennett y Diokno, 1984; Bakke y col., 1992), la mayoría de los pacientes de edad avanzada prefiere la cateterización permanente. Al igual que en los más jóvenes, la cateterización permanente se asocia con un riesgo aumentado de inflamación renal y pielonefritis crónica (Warren y col., 1994), erosiones vesicales y uretrales, cálculos vesicales y cáncer vesical, además de una mayor incidencia de infección urinaria (Warren, 1990). En el cuadro 36-7 se presentan las pautas fundamentales para el cuidado del catéter vesical.

En las situaciones en las que se encuentra indicada, la cateterización permanente puede ser muy eficaz, pero la aplicación de esta técnica debe limitarse a indicaciones precisas. La cateterización permanente está indicada en un paciente agudo para el monitoreo del balance de líquidos, en individuos con úlcera por compresión persistente, con fines de descompresión vesical en sujetos con retención urinaria aguda y en los que presentan incontinencia por rebosamiento refractaria a otras modalidades de tratamiento. Es factible que la cateterización permanente se encuentre indicada en solo un 1 a un 2% de los pacientes, incluso en instituciones de cuidados crónicos.

RESUMEN

Más allá de la edad, el grado de movilidad, el estado cognitivo o la internación del paciente, la incontinencia siempre es un fenómeno anormal. El envejecimiento reduce las reservas fisiológicas y aumenta la probabilidad de incontinencia asociada con otras agresiones fisiológicas, farmacológicas o patológicas. Dado que muchos de estos factores son externos al tracto urinario en sí, los enfoques diagnóstico y terapéutico también deben tener presentes estos factores. Esta estrategia combinada con un enfoque multifactorial, creativo, persistente y optimista incrementa la probabilidad de un resultado exitoso y gratificante, tanto para el paciente como para el médico.

BIBLIOGRAFÍA

Andersson KE, Appell R, Cardozo LD, et al: The pharmacological treatment of urinary incontinence. BJU Int 1999;84:923-947.

Asplund R, Aberg H: Desmopressin in elderly subjects with increased nocturnal diuresis: A two-month treatment study. Scand J Urol Nephrol 1993;27:77-82.

Baigis-Smith J, Jakovac Smith DA, Rose M, Newman DK: Managing urinary incontinence in community-residing elderly persons. Gerontologist 1989;29:229-233.

Bakke A, Brun OH, Hoisaeter PA: Clinical background of patients treated with clean intermittent catheterization in Norway. Scand J Urol Nephrol 1992;26:211-217.

Baldassare JS, Kaye D: Special problems in urinary tract infection in the elderly. Med Clin North Am 1991;75:375-390.

Bemelmans BLH, Kiemeney LALM, Debruyne FMJ: Low-dose oxybutynin for the treatment of urge incontinence: Good efficacy and few side effects. Eur Urol 2000;37:709-713.

Bennen CJ, Diokno AC: Clean interminent self-catheterization in the elderly. Urology 1984;24:43-45.

Berghmans LCM, Hendriks HJM, Bo K, et al: Conservative treatment of stress urinary incontinence in women: A systematic review of randomized clinical trials. Br J Urol 1998;82:181-191.

Berghmans LCM, Hendriks HJM, DeBie RA, et al: Conservative treatment of urge urinary incontinence in women: A systematic review of randomized clinical trials. BJU Int 2000;85:254-263.

Blaivas JG, Jacobs BZ: Pubovaginal fascial sling for the treatment of complicated stress urinary incontinence. J Urol 1991;145:1214-1218.

Blaivas JG, Olsson CA: Stress incontinence: Classification and surgical approach. J Urol 1988;139:727-731.

Bosch JLHR, Groen J: Sacral nerve neuromodulation in the treatment of patients with refractory motor urge incontinence: Long-term results of a prospective longitudinal study. J Urol 2000;163:1219-1222.

Branch LG, Walker LA, Wetle TT, et al: Urinary incontinence knowledge among community-dwelling people 65 years of age and older. J Am Geriatr Soc 1994;42:1257-1262.

Brandeis GH, Baumann MM, Hossain M, et al: The prevalence of potentially remediable urinary incontinence in frail older people: A study using the Minimum Data Set. J Am Geriatr Soc 1997;45:179-184.

Brandeis GH, Yalla SV, Resnick NM: Detrusor hyperactivity with impaired contractility (DHIC): The great mimic. J Urol 1990;143:223A.

Brink CA: Absorbent pads, garments, and management strategies. J Am Geriatr Soc 1990;38:368-373.

Brink CA, Wells TJ: Environmental support for incontinence: Toilets, toilet supplements, and external equipment. Clin Geriatr Med 1986;2: 829-840.

Brocklehurst JC, Dillane JB, Griffiths L, Fry J: The prevalence and symptomatology of urinary infection in an aged population. Gerontol Clin 1968;10:242-253.

Brown JS, Vittinghoff E, Wyman JF, et al: Urinary incontinence: Does it increase risk for falls and fractures? J Am Geriatr Soc 2000;48:721-725.

Brubaker L: Electrical stimulation in overactive bladder. Urology 2000;55(5A):17-23.

Burgio KL, Engel BT: Biofeedback-assisted behavioral training for elderly men and women. J Am Geriatr Soc 1990;38:338-340.

Burgio KL, Locher JL, Goode PS, et al: Behavioral vs drug treatment for urge urinary incontinence in older women: A randomized controlled trial. JAMA 1998;280:1995-2000.

Burns PA, Pranikoff K, Nochajski TH, et al: A comparison of effectiveness of biofeedback and pelvic muscle exercise treatment of stress incontinence in older community-dwelling women. J Gerontol 1993; 48:M167-M174.

Cannon A, Carter M, McConnell AA, Abrams P: Desmopressin in the treatment of nocturnal polyuria in the male. BJU Int 1999;84:20-24.

Cardozo L: Biofeedback in overactive bladder. Urology 2000;55(5A): 24-28.

Cardozo L, Bachmann G, McClish DK, et al: Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: Second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. Obstet Gynecol 1998;92:722-727.

Carter PG, Cannon A, McConnell AA, Abrams P: Role of atrial natriuretic peptide in nocturnal polyuria in elderly males. Eur Urol 1999; 36:213-220.

Castleden CM, Duffin HM, Asher MJ: Clinical and urodynamic studies in 100 elderly incontinent patients. BMJ 1981;282:1103-1105.

Chapple CR: Muscarinic receptor antagonists in the treatment of overactive bladder. Urology 2000;55(5A):33-46.

Chawla JC, Clayton CL, Stickler DJ: Antiseptics in the long-term urological management of patients by intermittent catheterization. Br J Urol 1988;62:289-294.

Dennis PJ, Rohner TJ, Hu TW, et al: Simple urodynamic evaluation of incontinent elderly female nursing home patients: A descriptive analysis. Urology 1991;37:173-179.

Dequecker J: Drug treatment of urinary incontinence in the elderly. Gerontol Clin 1965;7:311-317.

Diokno AC: Diagnostic categories of incontinence and the role of urodynamic testing. J Am Geriatr Soc 1990;38:300-305.

Diokno AC, Brock BM, Brown M, Herzog AR: Prevalence of urinary incontinence and other urological symptoms in the non-institutionalized elderly. J Urol 1986;136:1022-1025.

Diokno AC, Brown MB, Brock BM, et al: Clinical and cystometric characteristics of continent and incontinent noninstitutionalized elderly. J Urol 1988;140:567-571.

Diokno AC, Brown MB, Herzog AR: Relationship between use of diuretics and continence status in the elderly. Urology 1991;38:39-42.

Diokno AC, Wells TJ, Brink CA: Urinary incontinence in elderly women: Urodynamic evaluation. J Am Geriatr Soc 1987;35:940-946.

Downie JW: Bethanechol chloride in urology–a discussion of issues. Neurourol Urodyn 1984;3:211-222.

DuBeau CE, Resnick NM: Evaluation of the causes and severity of geriatric incontinence: A critical appraisal. Urol Clin North Am 1991; 18:43-256.

DuBeau CE, Resnick NM: Conroversies in the diagnosis and management of benign prostatic hypertrophy. Adv Intern Med 1992;37:55-83.

DuBeau CE, Resnick NM: Urinary incontinence and dementia: The perils of guilt by association. J Am Geriar Soc 1995;43:310-311.

DuBeau CE, Yalla SV, Resnick NM: Most bohersome symptom in men presenting with prostatism: Implications for outcomes research. J Am Geriatr Soc 1995;43:985-993.

DuBeau CE, Yalla SV, Resnick NM: Primary care screening for outlet obstrucion in men with voiding symptoms. J Am Geriar Soc 1998;46: 1118-1124.

Dyro FM, Yalla SV: Refractoriness of urethral striated sphincter during voiding: Studies with afferent pudendal reflex arc stimulation in male subjects. J Urol 1986;135:732-736.

Eastwood HD, Smart CJ: Urinary incontinence in the disabled elderly male. Age Ageing 1985;14:235-239.

Elbadawi A, Hailemariam S, Yalla SV, Resnick NM: Structural basis of geriatric voiding dysfunction: VI. Validation and update of diagnostic criteria in 71 detrusor biopsies. J Urol 1997a; 157:1802-1813.

Elbadawi A, Hailemariam S, Yalla SV, Resnick NM: Structural basis of geriatric voiding dysfunction: VII. Prospective ultrastructural/urodynamic evaluation of its natural evolution. J Urol 1997b;157:1814-1822.

Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM: Structural basis of geriatric voiding dysfunction: I. Mehods of a correlative study and overview of the findings. J Urol 1993a;150:1650-1656.

Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM: Strucural basis of geriatric voiding dysfunction: II. Aging detrusor: normal vs. impaired contractility. J Urol 1993b;150:1657-1667.

Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM: Strucural basis of geriatric voiding dysfuncion: III. Detrusor overactivity. J Urol 1993c;150:1668-1680.

Engel BT, Burgio LD, McCormick KA: Behavioral treatment of incontinence in the long-term care seting. J Am Geriatr Soc 1990;38:361-363.

Eriksen BC, Hagen B, Eik-Nes SH: Long-term effectiveness of the Burch colposuspension in female urinary stress incontinence. Acta Obstet Gynecol Scand 1990;69:45-50.

Evere HC: The use of bethanechol chloride with tricyclic antidepressants. Am J Psychiatry 1975;132:1202-1204.

Fantl JA, Newman DK, Colling J: Urinary Incontinence in Adults: Acute and Chronic Management. (Clinical Practice Guideline No. 2, 1996 Update AHCPR Publication No. 96-0682.) Rockville, Md, U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service Agency for Health Care Policy and Research March 1996.

Fantl JA, Wyman JF, McClish DK: Efficacy of bladder training in older women with urinary incontinence. JAMA 1991;265:609-613.

Fantl JA, Wyman JF, Wilson M et al: Diuretics and urinary incontinence in community-dwelling women. Neurourol Urodyn 1990;9:25-34.

Finkbeiner A: Is behanechol chloride clinically effective in promoting bladder emptying? A literature review. J Urol 1985;134:443-449.

Fonda D, Benvenuo F, Castleden M et al: Management of incontinence in older people. In Abrams P Khoury JM Wein AJ (eds): Incontinence. From the Its International Consultation on Incontinence. CoSponsored by the World Health Organization. Monaco Health Publication 1999 pp 731-773.

Galloway NTM. El-Galley RES, Sand PK. et al: Update on extracorporeal magnetic innervation (ExMI) therapy for stress urinary incontinence. Urology 2000;56(Suppl 6A):82-86.

Gormley EA, Griffiths DJ, McCracken PN et al: Effect of transurethral resection of the prostate on detrusor instability and urge incontinence in elderly males. Neurourol Urodyn 1993;12:445-453.

Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, et al: The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1992;327: 1185-1191.

Griffith-Jones MD, Abrams PH: The Stamey endoscopic bladder neck suspension in the elderly. Br J Urol 1990;65:170-172.

Hailemariam S, Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM: Structural basis of geriatric voiding dysfunction: V. Standardized protocols for routine ulrastrucural study and diagnosis of endoscopic biopsies. J Urol 1997;157:1783-1801.

Haller CA, Benowitz NL: Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing Ephedra alkaloids. N Engl J Med 2000;343:1833-1838.

Hellstrom PM, Sjoqvist A: Involvement of opioid and nicotinic receptors in rectal and anal reflex inhibition of urinary bladder motilily in cats. Acta Physiol Scand 1988;133:559-562.

Herzog AR, Fulz NH: Prevalence and incidence of urinary incontinence in community-dwelling populations. J Am Geriatr Soc 1990;38: 273-281.

Hilton P, Stanton SL: Algorithmic method for assessing urinary incontinence in elderly women. BMJ 1981;282:940-942.

Hu TW, Igou JF, Kaltreider DL: A clinical trial of a behavioral therapy to reduce urinary incontinence in nursing homes. JAMA 1989;261: 2656-2662.

Hunt GM, Whittaker RH: A new device for self-catheterization in wheel-chair-bound women. Br J Urol 1990;66:162-163.

Jayachandran S, Moopan UMM, Kim H: Complications from externral (condom) urinary drainage devices. Urology 1985;25:31-34.

Jensen JK, Nielsen FR Jr, Ostergard DR: The role of patient history in the diagnosis of urinary incontinence. Obstet Gynecol 1994;83:904-910.

Johnson DE, Muncie HL, O´Reilly JL, Warren JW: An external urine collection device for incontinen women. J Am Geriatr Soc 1990;38: 1016-1022.

Johnson ET: The condom catheter: Urinary tract infection and other complications. South Med J 1983;76:579-582.

Klarskov P, Andersen JT, Asmussen CF, et al: Symptoms and signs predictive of the voiding pattern after acute urinary retention in men. Scand J Urol Nephrol 1987;21:23-28.

Kong TK, Morris JA, Robinson JM, Brocklehurst JC: Predicting urodynamic dysfunction from clinical features in incontinent elderly women. Age Ageing 1990:19:257-263.

Mann RD, Biswas P, Freemantle S, et al: The pharmacovigilance of tamsulosin: Event data on 12484 patiens. BJU In 2000;85:446-450.

Marshall HJ, Beevers DG: α-Adrenoceptor blocking drugs and female urinary incontinence: Prevalence and reversibiliy. Br J Clin Pharmacol 1996;42:507-509.

Mathew TH, McEwen J, Rohan A: Urinary incontinence secondary to prazosin. Med J Aust 1988;148:305-306.

McGroher C: Epidemiology and etiology of urinary incontinence in the elderly. World J Urol 1998;16:S3-S9.

McGuire EJ: Reflex urethral instability. Br J Urol 1978;50:200-204.

McGuire EJ: Urinary Incontinence. New York Grune & Sratton, 1981.

Miller KL, DuBeau CE, Bergmann M, Resnick NM: Dose titration key to oxybutynin efficacy for geriatric incontinence even for DHIC. (Abstract.) Neurourol Urodyn 2000;19:538-539.

Miller M: Nocturnal polyuria in older people: Pahophysiology and clinical implications. J Am Geriatr Soc 2000;48:1321-1329.

Morgan K, Bergmann M, DuBeau CE, Resnick NM: The voiding pattern of normal elders. (Abstract.) J Am Geriatr Soc 2000;48:S6.

Nitti VW, Bregg KJ, Sussman EM, Raz S: The Raz bladder neck suspension in patients 65 years old and older. J Urol 1993;149:802-807.

Norton PA, Baker JE: Postural changes can reduce leakage in women with stress urinary incontinence. Obstet Gynecol 1994;84:770-774.

Ouslander JG, Colling J, and he PURT study group: Use of simple urodynaunic tests in nursing homes. Neurourol Urodyn 1992;11:159-160.

Ouslander JG, Hepps K, Raz S, Su H-L: Genitourinary dysfunction in a geriatric outpatient population. J Am Geriatr Soc 1986;34:507-514.

Ouslander JG, Schapira M, Schnęlle JF, et al: Does eradicating bacteriuria affect the severity of chronic urinary incontinence in nursing home residents? Ann Intern Med 1995a;122:749-754.

Ouslander JG, Schnelle JF: Incontinence in the nursing home. Ann Intern Med 1995; 122:438-449.

Ouslander JG, Schnelle JF, Uman G et al: Predictors of successful promped voiding among incontinent nursing home residents. JAMA 1995b;273:1366-1370.

Pandit L, Ouslander JG: Postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. Am J Med Sci 1997;314:228-231.

Payne CK: Behavioral therapy for overactive bladder. Urology 2000; 55(5A):3-6.

Pedersen PA, Johansen PB: Prophylactic reament of adult nocturia with bumetanide. Br J Urol 1988;62:145-147.

Raz R, Samm WE: A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. N Engl J Med 1993;329:753-756.

Resnick NM: Voiding dysfuncion in the elderly. In Yalla SV, McGuire EJ, Elbadawi A, Blaivas JG (eds): Neurourology and Urodynamics: Principles and Pracice. New York Macmillan 1988 pp 303-330.

Resnick NM: Noninvasive diagnosis of the patient with complex incontinence. Gerontology 1990;36(Suppl 2):8-18.

Resnick NM: Geriatric medicine. In Isselbacher K, Braunwald E, Wilson JD et al (eds): Harrison´s Principles of Internal Medicine. New York McGraw-Hill 1994 pp 30-38.

Resnick NM: Urinary incontinence. Lancet 1995;346:94-99.

Resnick NM: An 89-year-old woman with urinary incontinence. JAMA 1996;276:1832-1840.

Resnick NM: Improving treatment of urinary incontinence. JAMA 1998;280:2034-2035.

Resnick NM, Baumann MM: Urinary incontinence and indwelling catheter. In Morris JN. Hawes C (eds): Minimum Data Set Training Manual and Resource Guide. Natick, Mass, Eliot, 1991, pp F24-F31.

Resnick NM, Baumann MM: Urinary incontinence. In Morris JN, Lipsitz LA (eds): Quaiity Care for the Nursing Home Resident. St. Louis, CV Mosby, 1995.

Resnick NM, Baumann MM, Scott M. et al: Risk factors for incontinence in the nursing home: A multivariate study. Neurourol Urodyn 1988;7:274- 276.

Resnick NM, Brandeis GH, Baumann MM, et al: Evaluating a national assessment strategy for urinary incontinence in nursing home residents: Reliability of the Minimum Data Set and validity of the Resident Assessment Protocol. Neurourol Urodyn 1996a;15:583-598.

Resnick NM, Brandeis GH, Baumann MM, et al: Misdiagnosis of urinary incontinence in nursing home women: Prevalence and a proposed solution. Neurourol Urodyn 1996b;15:599-618.

Resnick NM, Elbadawi A, Yalla SV: Age and the lower urinary tract: What is normal? Neurourol Urodyn 1995;15:577-579.

Resnick NM, Marcantonio ER: How should clinical care of the aged differ? Lancet 1997;350:1157-1158.

Resnick NM, Ouslander JG (eds): National Institutes of Health consensus development conference on urinary incontinence. J Am Geriatr Soc 1990;38:263-386.

Resnick NM, Scherr PA, Wetle T, et al: Urinary incontinence and urgency among older persons in a geographically-defined community. JAMA 1995.

Resnick NM, Yalla SV: Detrusor hyperactivity with impaired contractile function: An unrecognized but common cause of incontinence in elderly patients. JAMA 1987;257:3076-3081.

Resnick NM, Yalla SV, Laurino E: Feasibility, safety and reproducibility of urodynamics in the elderly. J Urol 1987;137:189A.

Resnick NM, Yalla SV, Laurino E: The pathophysiology and clinical correlates of established urinary incontinence in frail elderly. N Engl J Med 1989;320:1-7.

Reynard JM, Cannon A, Yang Q, Abrams P: A novel therapy for nocturnal polyuria: A double-blind randomized trial of frusemide against placebo. BJU Int 1998;81:215-218.

Robinson JM: Evaluation of methods for assessment of bladder and urethral function. In Brocklehurst JC (ed): Urology in the Elderly. New York, Churchill Livingstone, 1984, pp 19-54.

Schnelle JF: Treatment of urinary incontinence in nursing home patients by prompted voiding. J Am Geriatr Soc 1990;38:356-360.

Scientific Committee of the First International Consultation on Incontinence. Assessment and treatment of urinary incontinence. Lancet 2000;355:2153-2158.

Semmens JP, Tsai CC, Semmens EC, Loadholt CB: Effects of estrogen therapy on vaginal physiology during menopause. Obstet Gynecol 1985;66:15-18.

Skelly J, Flint AJ: Urinary incontinence associated with dementia. J Am Geriatr Soc 1995;43:286-294.

Snow TL: Equipment for prevention, treatment, and management of urinary incontinence. Top Geriatr Rehab 1988;3:58-77.

Sonke GS, Heskes T, Verbeek ALM, et al: Prediction of bladder outlet obstruction in men with lower urinary tract symptoms using artificial neural networks. J Urol 2000;163:300-305.

Stead WW: Tuberculosis as an endemic and nosocomial infection among the elderly in nursing homes. N Engl J Med 1985;312:1483-1487.

Strasser H, Tiefenthaler M, Steinlechner M, et al: Urinary incontinence in the elderly and age-dependent apoptosis of rhabdosphincter cells. Lancet 1999;354:918-919.

Suarez GM, Baum NH, Jacobs J: Use of standard contraceptive diaphragm in management of stress urinary incontinence. Urology 1991; 37:119-122.

Tromp AM, Smit JH, Deeg DJH, et al: Predictors for falls and fractures in the Longitudinal Aging Study Amsterdam. J Bone Miner Res 1998; 13:1932-1939.

Tse V, Wills E, Szonyi G, Khadra MH: The application of ultrastructural studies in the diagnosis of bladder dysfunction in a clinical setting. J Urol 2000;163:535-539.

Wagg A, Malone-Lee J: The management of urinary incontinence in the elderly. Br J Urol 1998;82(Suppl 1):11-17.

Wagner TH, Hu T-W: Economic casts of urinary incontinence. Urology 1998;51:355-361.
Warren JW: Urine collection devices for use in adults with urinary incontinence. J Am Geriatr Soc 1990;38:364-367.
Warren JW, Muncie HL, Hebel JR, Hail-Craggs M: Long-term urethral catheterization increases risk of chronic pyelonephritis and renal inflammation. J Am Geriatr Soc 1994;42:1286-1290.
Weinberger MW, Goodman BM, Carnes M: Long-term efficacy of nonsurgical urinary incontinence treatment in elderly women. J Gerontol 1999;54A:M117-M121.
Wells TJ: Pelvic (floor) muscle exercises. J Am Geriatr Soc 1990;38: 333-337.
Wells TJ, Brink CA, Diokno AC, et al: Pelvic muscle exercise for stress urinary incontinence in elderly women. J Am Geriatr Soc 1991;39: 785-791.
Wetle TT, Scherr PA, Branch LG, et al: Difficulty with holding urine among older persons in a geographicaily-defined community: Prevalence and correlates. J Am Geriatr Soc 1995;43:349-355.
Winters JC, Chiverton A, Scarpero HM, Prats LJ: Collagen injection therapy in elderly women: Long-term results and patient satisfaction. Urology 2000;55:856-861.
Yamanishi T, Yasuda K, Sakakibara R, et al: Randomized, double-blind study of electrical stimulation for urinary incontinence due to detrusor overactivity. Urology 2000;55:353-357.
Zeitlin MP, Lebherz TB: Pessaries in the geriatric patient. J Am Geriatr Soc 1992;40:635-639.

VI
HIPERPLASIA BENIGNA DE LA PRÓSTATA

37
BIOLOGÍA MOLECULAR, ENDOCRINOLOGÍA Y FISIOLOGÍA DE LA PRÓSTATA Y LAS VESÍCULAS SEMINALES

Alan W. Partin
y Ronald Rodriguez

Desarrollo y biología celular
- Desarrollo embrionario
- Desarrollo posnatal e impronta hormonal del crecimiento
- Tipos celulares de la próstata

Control endocrino del desarrollo prostático
- Perspectiva endocrina general
- Producción de andrógenos en los testículos
- Andrógenos suprarrenales
- Estrógenos en el varón
- Proteínas plasmáticas ligadoras de andrógenos
- Prolactina

Regulación del desarrollo prostático en el nivel celular por esteroides y factores de crecimiento proteico
- Perspectiva general
- Acción androgénica en el nivel celular
- 5α-reductasa y metabolismo androgénico en el interior de la próstata
- Estrógenos y sinergia estrógenos/andrógenos
- Receptores esteroides
- Gen del receptor androgénico
- Papel de la matriz nuclear en la acción androgénica
- Interacciones estroma/epitelio
- Moléculas de adhesión celular
- Papel de las vitaminas A y D en la función prostática normal
- Factores de crecimiento y supresores de crecimiento
- Mecanismos de los factores de crecimiento
- Receptores de los factores de crecimiento y señalización celular

Regulación del crecimiento prostático: equilibrio entre replicación y muerte celular
- Síntesis de DNA y control del ciclo celular
- Control del ciclo celular
- Envejecimiento celular, senescencia e inmortalidad
- Daño del DNA
- Apoptosis y muerte celular

Principales componentes no peptídicos de las secreciones prostáticas
- Ácido cítrico
- Fructosa
- Poliaminas
- Fosforilcolina
- Prostaglandinas
- Colesterol y lípidos
- Cinc

Proteínas secretorias prostáticas
- Antígeno prostático específico
- Antígeno de membrana prostático específico
- Fosfatasa ácida prostática
- Proteína prostática específica 94, β-microseminoproteína y β-inhibina
- Glucoproteína Zn_2
- Leucina aminopeptidasa
- Láctico deshidrogenasa
- Inmunoglobulinas, complemento C3 y transferrina
- Proteínas secretorias de la vesícula seminal

Coagulación y licuefacción del semen

Secreciones prostáticas y transporte de fármacos

Los tejidos accesorios del sexo masculino requieren la función continua de los testículos para su desarrollo y crecimiento, y el mantenimiento de las secreciones que integran los componentes principales de la eyaculación. **Los tejidos accesorios son la próstata, las vesículas seminales, las ampollas y las glándulas bulbouretrales, y se cree que cumplen un papel preponderante, aunque desconocido, en el proceso reproductivo.** Hay una variación notable en la evolución de estas glándulas sexuales accesorias que se expresa en diferencias pronunciadas entre las especies en la anatomía, la biología y las funciones. Por ejemplo, las vesículas seminales son grandes y prominentes en el ser humano y la rata, pero no están presentes en el gato ni en el perro.

La presencia de la próstata es universal entre los mamíferos; sin embargo, se caracteriza por una variación considerable en la anatomía, la bioquímica y la patología. La variación entre las especies se refleja por los volúmenes comparativos de la eyaculación, que es de 250 mL en el jabalí, 70 en el caballo semental, 9 en el perro, 4 en el toro, 3 en el ser humano y solo 1 en el carnero. Además, la eyaculación del ser humano forma un coágulo y luego se disuelve, mientras que, en los roedores, se produce un tapón copulatorio sólido. Por otra parte, el anión principal en la eyaculación del ser humano es el citrato, en tanto que en el líquido seminal del perro es el ion cloruro.

En el ser humano los tejidos sexuales accesorios producen concentraciones extremadamente elevadas de muchas sustancias biológicas muy importantes y potentes que aparecen en el plasma seminal, como fructosa (2 mg/mL), ácido cítrico (4 mg/mL), espermina (3 mg/mL), prostaglandinas (200 μg/mL), cinc (150 μg/mL), proteínas (40 mg/mL) y enzimas específicas como inmunoglobulinas, proteasas, estearasas y fosfatasas. En la actualidad solo hay un conocimiento limitado acerca de la función fisiológica de cualquiera de estos productos secretorios en el plasma seminal, con excepción de las actividades de enzimas específicas en el proceso de coagulación y lisis que se produce con las proteínas del plasma seminal, cuyas funciones fisiológicas se desconocen. Si bien el plasma seminal puede no contener factores absolutamente esenciales para la fertilización, las secreciones pueden mejorar sus condiciones, por aportar un efecto amortiguador, aumentar la motilidad y la supervivencia del esperma o por mejorar el transporte de éste tanto en el tracto reproductor masculino como en el femenino. El plasma seminal puede extender la viabilidad del esperma y disminuir el impacto ambiental. Por largo tiempo se ha sospechado acerca del papel de las secreciones sexuales accesorias en la infertilidad masculina, aunque ningún factor se ha identificado con claridad.

Estas glándulas sexuales accesorias se encuentran bien ubicadas para detener o interceptar la entrada de patógenos por medio de la secreción de potentes sustancias biológicas protectoras que transitan el interior de la uretra. Entre ellas puede haber concentraciones elevadas de iones metálicos como el cinc, o moléculas orgánicas altamente cargadas como la espermina, y también proteasas potentes como las lisosimas y los antígenos prostáticos específicos (PSA). El lavado mecánico de la uretra por estas secreciones, como el establecimiento de un medio hostil para la invasión de patógenos, puede ser una de las funciones primarias de los tejidos sexuales accesorios y puede indicar por qué estas glándulas muestran una variabilidad tan grande en estructura y composición entre las especies.

El crecimiento anormal de los tejidos sexuales accesorios se encuentra limitado en primer término a la próstata del ser humano y el perro. Aún es un misterio por qué todos los otros mamíferos, como el caballo, el toro y el gato, se encuentran exentos por completo de estos problemas tumorales. Se ignora también por qué solo la glándula prostática está afectada en el ser humano, con incidencia muy elevada de tumores benignos y malignos, mientras que las glándulas bulbouretrales y las vesículas seminales se hallan en esencia protegidas de la malignidad. Cerca del 50% de los varones tendrá síntomas en el curso de su vida como consecuencia de la hiperplasia prostática benigna (HPB) y el 10% de ellos desarrollará cáncer sintomático. Por el contrario, nunca se informó acerca de tumores de la glándula bulbouretral. Esto es difícil de explicar debido a que ambas derivan del mismo origen del desarrollo, el seno urogenital, y se ponen en acción por medio de dihidrotestosterona (DHT). También presentan estimulación neuronal y vascular similares, como la misma proximidad con la orina. No se sabe si la diferencia en la patología entre estas dos glándulas reside en factores intrínsecos dentro de la glándula o en factores ambientales o patológicos extrínsecos. La respuesta a estos interrogantes puede contribuir en gran medida en el entendimiento acerca de la carcinogénesis o la prevención del cáncer de próstata, o ambas.

Para obtener revisiones detalladas de la fisiología de la próstata, véanse los trabajos de Small y Prins (1995), Luke y Coffey (1994b), Lepor y Lawson (1993) y Aumuller y col. (1999), así como las primeras revisiones de Mann y Mann (1981) y Aumuller (1979).

DESARROLLO Y BIOLOGÍA CELULAR

Desarrollo embrionario

Las glándulas sexuales accesorias difieren en cuanto a su origen embrionario y los tipos de esteroides que inducen su desarrollo. Aumuller (1979) aportó la revisión clásica más detallada de la embriología, la histología y los aspectos endocrinológicos del desarrollo de la próstata y las vesículas seminales. (Otras revisiones son las de Bonkhoff y Remberger, 1998; Small y Prins, 1995; Cunha, 1994 y Randall, 1994.) **Los conductos de Wolff se desarrollan en vesículas seminales, epidídimos, vasos deferentes, ampolla y conducto eyaculatorio, y es la testosterona fetal, y no la DHT, la que estimula el crecimiento de estas glándulas.** El desarrollo de las glándulas sexuales accesorias derivadas de los conductos de Wolff se completa alrededor de la semana 13. Por el contrario, la próstata aparece primero y comienza su desarrollo a partir del seno urogenital durante el tercer mes del crecimiento fetal, y, es la DHT, y no la testosterona, la

que lo gobierna. La DHT se produce por la conversión metabólica de la testosterona fetal por medio de la enzima 5α-reductasa, localizada en el interior del seno urogenital.

Apareados sobre la cara posterior del seno urogenital, a ambos lados del veromontanum, cinco brotes epiteliales invaden el mesénquima para formar la próstata. Los pares superiores dan origen a la zona interna de la glándula y parecen provenir del mesodermo, en tanto que los inferiores conforman la zona externa de aparente origen endodérmico. Esto puede ser importante porque la zona interna da lugar a la aparición de la HPB, mientras que la externa contiene el origen primario del cáncer (Tisell, 1975). Estas dos zonas de la próstata se desarrollan como círculos concéntricos alrededor de la uretra. Los conductos largos y ramificados junto con el exterior de esta zona forman la capa externa gruesa de la glándula prostática verdadera. La porción central contiene la mucosa y la submucosa de la glándula así como los conductos eyaculatorios, además de remanentes pequeños del conducto de Müller que originan el utrículo prostático pequeño. La próstata se halla bien diferenciada luego del cuarto mes de desarrollo fetal.

Fue motivo de amplio debate y hay opiniones divergentes acerca del desarrollo de las zonas de la próstata. McNeal (1980) y Aumuller (1979) revisaron esto en detalle. Para una definición precisa de la embriología completa de la próstata en relación con sus zonas, sería necesario contar con técnicas histológicas, morfológicas, biológicas y moleculares modernas (Argani y col., 1998; Foster y Cunha, 1999; Podlasek y col., 1999).

La próstata forma ácinos y conductos colectores por arborización de las ramas dentro de la uretra y puede visualizarse como un árbol pequeño, cuyo crecimiento se produce a partir de los extremos a medida que los conductos se extienden y se ramifican durante el desarrollo. Este concepto representa una indicación clara de que el proceso de crecimiento dinámico se produce junto con el sistema de brotes y ramificación, y se desarrolló a partir de estudios efectuados sobre la próstata de ratas y ratones (Sugimura y col., 1986; Banerjee y col., 1993a, 1993b; Cunha, 1994). En estudios recientes se indicó que ciertas proteínas de la homeocaja se hallan comprometidas de manera central en este proceso. El gen de la homeocaja NKX3.1, por ejemplo, es un homólogo del gen bagpipe de *Drosophila* y se expresa en sus estadios más tardíos en la próstata, las glándulas palatinas y el riñón. El ratón transgénico noqueado homocigoto NKX3.1 reveló una pérdida de la morfogénesis ductal, restringida a la próstata y las glándulas palatinas, pero todavía permanecía fértil (Tanaka y col., 2000).

A las 14 semanas de desarrollo fetal, la próstata ha generado cerca de 70 estructuras ductales circundadas por componentes estromales que se originan del mesénquima mesonéfrico y paramesonéfrico. A los 5 meses comienza a aparecer una metaplasia extensa de células epidermoides que alcanza un pico a las 36 semanas y luego desciende. La reducción de esta metaplasia y las secreciones resultantes después del nacimiento conduce a una disminución del tamaño de la próstata fetal a los 3 meses de vida. Durante el desarrollo intrauterino el feto depende de los andrógenos formados en los testículos fetales por las células de Leydig que se activan durante el segundo mes de gestación y que alcanzan un pico al cuarto mes. En estudios recientes en ratones también se sugirió que el desarrollo prostático in utero se estimula por la posición del feto dentro del órgano, porque cuando un macho se encuentra en la proximidad de dos fetos hembras es mayor la inducción del brote prostático en la región craneana dorsolateral (una región similar a la zona central del ser humano) (Timms y col., 1999).

Durante el desarrollo de la próstata a partir del seno urogenital, hay una interacción recíproca cercana entre la estroma y los componentes tisulares del epitelio (Cunha, 1994; Verhoeven y col., 1992). La DHT se produce de la testosterona del epitelio y el mesénquima; sin embargo, el epitelio parece elaborar cantidades mucho mayores de DHT (Randall, 1994).

Por el contrario, es posible que las células estromales contengan cantidades mayores de receptores androgénicos, y Cunha y col. (1983a, 1983b) creen que, durante el desarrollo, el receptor es exclusivo del mesénquima. Se sugirió que hay una acción recíproca en la que la DHT se forma en las células epiteliales y se difunde hacia el receptor de la DHT en la estroma nuclear de las células mesenquimatosas, que entonces producen un factor inductor desconocido que dirige la morfogénesis de las células epiteliales. Se considera que esto se logra, en parte, por la inducción de la DHT de los factores de crecimiento específicos solubles como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento de los queratinocitos (KGF, FGF-7), el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), el factor de crecimiento de los fibroblastos-10 (FGF10) (Thomson y Cunha, 1999), el factor de crecimiento transformador (TGF)-β y el TGF-α (Raghow y col., 1999), además de las alteraciones de los componentes de la matriz extracelular insoluble que separa la estroma de las células epiteliales. La comprensión de las modificaciones exactas que se producen en los factores de crecimiento y la matriz extracelular en relación con estos acontecimientos temporales del desarrollo constituirá un avance importante en la investigación básica en andrología y urología.

En el desarrollo de otros órganos se hace evidente que los factores de crecimiento son de naturaleza multifuncional y pueden actuar como estimulantes o inhibidores del crecimiento, lo que depende de la combinación de dosis y la secuencia de su presentación a las células diana. Por ejemplo, se demostró que la interacción y la combinación del EGF con el TGF y el IGF, como también con gonadotrofinas, afecta la diferenciación de otras células reproductivas y se espera dilucidar un papel similar para las células prostáticas (Bendell y Dorrington, 1990; Cohen y col., 1991, 1993; Martinoli y Pelletier, 1991; Yan y col., 1992; Steiner, 1993; Sikes y col., 1995).

Los factores de crecimiento se comentarán luego, pero es importante hacer notar que la sustancia inhibidora mülleriana (MIS), que se expresa en etapa temprana en la diferenciación gonadal en el macho, produce la regresión de los conductos müllerianos como prerrequisito para su virilización. La MIS, también denominada hormona antimülleriana o AMH, es elabora-

da por las células de Sertoli de los testículos durante el desarrollo del macho y son necesarias concentraciones locales elevadas para provocar la regresión homolateral de cada conducto de Müller. Está bien establecido cuál es el requerimiento de MIS en el desarrollo del varón; el gen humano se aisló y se determinó la secuencia primaria de aminoácidos de la MIS, que parece relacionarse en forma cercana con una familia de proteínas que implica TGF, un inhibidor potente del crecimiento epitelial normal que actúa sobre gran variedad de tipos celulares (Lane y Donahoe, 1998; Swain y Lovell-Badge, 1999; Hiort y Hortelhus, 2000).

Los acontecimientos temporales involucrados en el desarrollo del tracto reproductor masculino y la participación de las hormonas esteroides y de crecimiento son de importancia fundamental en la biología del desarrollo, pero también pueden ser de gran interés en la patología de la próstata. McNeal (1978) propuso que la HBP puede presentarse por el redespertar de un potencial de crecimiento embrionario dormido de la estroma del adulto y que la proliferación de elementos estromales en la región periuretral de la próstata humana puede estimular el crecimiento de las células epiteliales hacia adentro, lo que conduce a la formación de un proceso benigno. Los modelos animales se lograron mediante la construcción de "emparedados" de implantes de tejido quimérico compuesto por mesénquima urogenital embrionario y tejido prostático adulto; al parecer en estos modelos el mesénquima fetal puede conducir a la diferenciación y el crecimiento de las células urogenitales adultas (Thompson y Chung, 1986; Cunha, 1983a, 1983b, 1994; Chung y Cunha, 1983; Chung y col., 1984a, 1984b, 1987; Sikes y col., 1995).

Desarrollo posnatal e impronta hormonal del crecimiento

Al nacer, la mayoría de los ácinos prostáticos se halla tapizada por epitelio escamoso y células metaplásicas que tienen una actividad secretoria dispersa y pueden llevar a la formación de quistes (Andrews, 1951; Aumuller, 1979). **Se considera que la estimulación del desarrollo posnatal se encuentra bajo el control de esteroides maternos residuales como los estrógenos, y hay una etapa posnatal de involución prostática que se presenta al cabo del quinto mes del nacimiento**. Es habitual que durante la vida posnatal temprana de seres humanos y ratas se produzcan grandes oleadas transitorias en los niveles de andrógenos, estrógenos y progesterona séricos.

En el varón las oleadas neonatales de testosterona alcanzan su pico entre el segundo y el tercer mes de edad. Durante este período los niveles de la hormona se elevan hasta 60 veces el valor normal en la prepubertad y a menudo igualan el rango de la testosterona sérica del adulto, de alrededor de 400 ng/dL (Forest, 1979; Pang y col., 1979). Los niveles de estradiol sérico son muy elevados al nacer tanto en seres humanos como en ratas, pero caen con rapidez a valores casi indetectables en los primeros días posteriores al nacimiento. Se produce una oleada transitoria prepuberal subsiguiente en los niveles de estradiol sérico en la rata, pero no en el ser humano. Se considera que el nivel elevado de progesterona sérica humana al nacer se debe a la producción de la hormona por la placenta. Una segunda oleada de progesterona aparece en los seres humanos cerca de los 2 meses de edad (Forest, 1979).

Mediante estudios en la rata se demostró que los esteroides neonatales y prepuberales son de importancia crucial para establecer la regulación a largo plazo del desarrollo de la próstata, que puede producirse más tarde en la vida cuando el órgano se halla sujeto a la estimulación de la testosterona (Kincl y col., 1963; Swanson y col., 1963; Morrison y Johnson, 1966; Bronson y col., 1972; Rajfer y Coffey, 1979a, 1979b; Chung y McFadden, 1980; Naslund y Coffey, 1986, 1987; Prins y Birch, 1995). **En estos estudios en animales se estableció que la capacidad de los esteroides neonatales y prepuberales de dejar una impronta en la próstata es un factor crítico pero este no se definió completamente para la próstata del ser humano** (Timms y col., 1999). Hay diferencias críticas en el desarrollo posnatal del tracto reproductor masculino entre seres humanos y roedores, pero la correlación de estas oleadas prepuberales entre ambas especies en los niveles sanguíneos de esteroides puede indicar que debe esperarse una impronta similar en el ser humano.

Naslund y Coffey (1986, 1987) propusieron que la impronta neonatal puede representar un factor importante para establecer la respuesta de la próstata durante la vida adulta tardía y también podría tener consecuencias en la HPB. Higgins y col. (1982) demostraron que la diferenciación de la próstata de la rata está determinada por la metilación del DNA de los genes específicos en las vesículas seminales y en la próstata ventral. Esta metilación del DNA la ocasionan fenómenos similares de marcado y puede suministrar el mecanismo molecular de estos efectos. En un trabajo más reciente se comprobó que la exposición in utero a toxinas de la lactancia (p. ej., 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina) puede inhibir la impronta de la próstata ventral en la rata en cuanto a la expresión del tamaño y las proteínas, pero no para la repuesta a la testosterona (Bjerke y col., 1994). Prins (1992) demostró que la exposición neonatal a los estrógenos puede alterar el crecimiento prostático en la rata y produce modificaciones específicas de lóbulo en la expresión de los receptores androgénicos en la glándula adulta (Prins y Birch, 1995). Stoker y col. (1999) comprobaron que la exposición perinatal a compuestos estrogénicos como 17β-estradiol, un insecticida (metoxicloro) y tamoxifeno (agonista estrogénico parcial) puede afectar en grado notable el desarrollo tardío de la próstata de la rata adulta con respecto al peso (crecimiento) y la susceptibilidad al desarrollo de prostatitis.

Tipos celulares de la próstata

Células epiteliales

El epitelio prostático en el ser humano está compuesto por tres tipos principales de células: las epiteliales secretorias, las basales y las neuroendocrinas

Cuadro 37-1. *Resumen de la anatomía y la biología celular de la glándula prostática*

Componentes	*Propiedades*
Desarrollo	
Vesículas seminales	De los conductos de Wolff por estimulación con testosterona
Próstata	Del seno urogenital por estimulación con dihidroxitestosterona
Zonas de la próstata	
Fibromuscular anterior	30% de la masa prostática, sin elementos glandulares, músculo liso
Periférica	La zona más grande, 75% de los elementos glandulares de la próstata, sitio de carcinomas
Central	25% de los elementos glandulares de la próstata, circunda los conductos eyaculatorios, puede originarse en los conductos de Wolff, similar a la vesícula seminal
Transición preprostática	
	La más pequeña, circunda la uretra superior, el complejo, el esfínter
	5% de los elementos glandulares de la próstata, sitio de la hiperplasia prostática benigna
	15 al 30% del volumen de la próstata
Células epiteliales	
Basales	Células pequeñas, indiferenciadas, pluripotenciales, ricas en queratina (tipos 4, 5 y 6), menos del 10% del número de células epiteliales
Proliferantes transitorias	Incorporan timidina
Secretorias cilíndricas	Diferenciadas terminales, no se dividen, ricas en fosfatasa ácida y en antígeno prostático específico. Altura de 20 μm, son las células más abundantes, queratinas tipos 8, 18, 19
Células neuroendocrinas	Ricas en serotonina, tipo APUD
Células estromales	
Músculo liso	Ricas en actina, miosina
Fibroblasto	Ricas en vimentina y asociadas con fibronectina
Endotelial	Asociadas con fibronectina, positivas para fosfatasa alcalina
Matriz tisular	
Extracelular	
Membrana basal	Red de colágeno tipo IV, rica en laminina, fibronectina
Tejido conectivo	Colágeno fibrilar de tipos I y III, queratina
Glucosaminoglucanos	Sulfatos de dermatán, condroitina y heparina; ácido hialurónico
Citomatriz	Tubulina, actina y filamentos intermedios de queratina
Matriz nuclear	Proteínas de unión estrecha con el DNA, el RNA y las proteínas nucleares residuales

(cuadro 37-1). En la mayoría de las glándulas con poblaciones celulares en renovación hay un flujo estable de células a partir de la reserva quiescente de células troncales a un pool de células proliferantes transitorias que se dividen con más rapidez. Esta población termina por conducir a la formación de células secretorias, completamente maduras y no divisoras, con diferenciación terminal, entonces, mediante muerte celular programada (apoptosis) (Tenniswood y col., 1992; Isaacs, 1993; Kyprianou, 1994), senescen y mueren. Se ha investigado cuidadosamente cómo funciona este esquema generalizado de muerte celular apoptótica en la próstata normal, en la hiperplástica y en la cancerosa (revisado por Isaacs, 1993).

En la próstata, las más comunes son las células epiteliales secretorias cilíndricas altas (10-20 μm) que se encuentran diferenciadas en forma terminal y son fáciles de distinguir por su morfología y por la abundancia de gránulos secretorios y enzimas que se tiñen en abundancia con PSA, fosfatasa ácida y otras enzimas, como leucina aminopeptidasa. Estas células también son ricas en queratinas (subtipos 8 y 19). Por su disposición, semejan una cerca de vallas puntiagudas, que descansan unas contra otras conectadas por moléculas de adhesión celular (MAC) y con su base fijada a la membrana basal mediante receptores de integrinas. El núcleo se halla en la base justo por debajo de una zona (2 a 8 μm) libre de aparatos de Golgi, en tanto que la periferia celular superior contiene gránulos secretorios y enzimas abundantes. La membrana plasmática apical que enfrenta la luz posee microvellosidades, y las secreciones salen hacia los espacios colectores del ácino. Estas células circundan la periferia del ácino y producen secreciones dentro de éste que drenan hacia los conductos conectados con la uretra. Con la ablación androgénica, la cantidad de células secretorias típicas disminuye un 90%; además, éstas se tornan cuboides; su volumen se encoge un 80% y su futuro un 60% (De Klerk, 1976). **Kastendieck (1977) sugirió que había más de tres tipos celulares. Identificó cinco tipos de células epiteliales prostáticas diferentes: I, basal; II, glandular no secretoria inmadura; III, glandular secretoria madura; IV, glandular no secretoria predegenerativa y V, glandular degenerativa.**

Células basales/troncales

En comparación con las células epiteliales secretorias, las células basales son mucho más pequeñas y menos abundantes; se encuentran en menos de un 10% respecto del número de células epiteliales. Las células basales, también ricas en queratinas, expresan un perfil de subtipo diferente (subtipos 4, 5 y 6) comparadas con las células epiteliales cilíndricas. Las basales son más redondas, con escaso citoplasma y núcleo grande de forma irregular. Son menos diferenciadas y casi siempre desprovistas de productos secretorios, como fosfatasa ácida.

Estas células basales siempre descansan sobre la membrana basal y aparentan estar encajadas entre las bases de las células epiteliales adyacentes, altas y cílindricas (revisado por Bonkhoff y Remberger, 1996). La membrana plasmática contiene abundante adenosintrifosfatasa (ATPasa), lo que sugiere que estas células pueden estar involucradas en el transporte activo. También contienen numerosos tonofilamentos de 5 nm que brillan al teñirlos con anticuerpos a la queratina marcados con fluoresceína (Isaacs WB, 1984).

En su trabajo clínico, Wojno y Epstein (1995) demostraron que la identificación inmunohistoquímica de las células basales con anticuerpos monoclonales anticitoqueratina específicos para las células basales (34-β-E12) mejora en grado notable el diagnóstico histológico del cáncer de próstata. Los autores comprobaron que, mientras los ácinos prostáticos normales e hiperplásicos se hallan tapizados con células basales con tinción positiva para el 34-β-E12, los del adenocarcinoma prostático carecen de estas células, por lo que no captan el marcador. De ese modo, esta marcación se convierte en una herramienta útil para confirmar y establecer el diagnóstico de cáncer de próstata.

Hace algunos años se suponía por error que estas células basales eran mioepiteliales (Franks, 1954), pero esta afirmación no puede ser cierta debido a que no contienen actina o miosina. Se considera que las células basales indiferenciadas originan las células epiteliales secretorias y, como tales, actúan como un tipo de célula troncal (*stem cell*) (Merck y col., 1982). Evans y Chandler (1987) emplearon experimentos con marcación del DNA (*pulse-chase DNA labeling*) para poner a prueba este concepto. Se midió la proliferación de las células basales en relación con la HPB (Dermer, 1978).

La importancia de comprender la biología de estas células se pone de relieve por la evidencia creciente de que muchas neoplasias, tanto benignas como malignas, en realidad representan enfermedades de las células troncales. Mediante patrones fenotípicos de citoqueratina, Robinson y col. (1998) demostraron que las células basales prostáticas eran, de hecho, las progenitoras de las células luminales prostáticas en cultivos primarios de epitelio prostático humano. Isaacs y Coffey (1989), Bonkhoff y Remberger (1996) revisaron el concepto de célula troncal de crecimiento normal y anormal. En época más reciente, De Marzo y col. (1998a, 1998b) investigaron las características morfológicas y moleculares de la población de células troncales de la próstata humana.

En la próstata no se identificaron en forma correcta las células troncales y las células proliferantes transitorias. De hecho, puede haber diversos tipos de células troncales como también de células secretorias. Se necesitan marcadores funcionales o inmunológicos para responder a estas preguntas (De Marzo y col., 1998a, 1998b). Se emplearon lectinas como marcadores celulares para identificar algunos tipos de células secretorias y basales (Sinowatz, 1990). Merk y col. (1986) presentan evidencia de que las células epiteliales de la próstata canina eran pluripotenciales para responder, y podían cambiar su patrón de queratina, gránulos secretorios y fenotipo de acuerdo con el tratamiento con estrógenos o andrógenos, o con ambos. Bonkhoff y Remberger (1996) estudiaron el perfil inmune de tres antígenos proliferantes bien caracterizados (Ki-67, PCNA y MIB-1) en la próstata normal e hiperplásica y demostraron que las células basales pueden cumplir un papel proliferador en la renovación de las células epiteliales en el interior de la próstata. Por último, Walensky y col. (1993) informaron sobre una nueva fosfoproteína nuclear de 32-kD (pp32) expresada en forma selectiva por las células prostáticas que eran competentes para la autorrenovación ("células troncales"). Esta proteína, como también su mensajero RNA (mRNA), estaba presente en la población de células troncales dentro de la próstata de la rata; el mRNA y no la proteína se hallaban dentro de la población de células en proliferación, y el producto de pp32 y el mensajero se encontraban en la población de células en tránsito, diferenciadas en forma terminal.

Células neuroendocrinas

En la glándula prostática normal también hay poblaciones significativas de células neuroendrocrinas que residen entre el epitelio secretor más abundante (revisado por diSant-Agnese y Cockett, 1994; Bonkhoff, 1998; Xue y col, 2000). Estas células se encuentran en el epitelio de los ácinos y los conductos de todas las partes de la glándula, como también en el urotelio de la mucosa uretral prostática (Abrahamsson y col., 1987; Davis, 1987; Abrahamsson y Lilja, 1989; diSant-Agnese y Cockett, 1994). La distribución, la morfología y los productos secretorios de estas células se estudiaron en tejido normal y en HPB (diSant-Agnese y col., 1984, 1985). Xue y col. (1998) describieron la cinética celular de la próstata exocrina y del epitelio neuroendocrino en el ser humano y sugirieron la presencia de un vínculo entre el desarrollo temprano de la próstata y este sistema. Más tarde, Aumuller y col. (1999) demostraron por primera vez que las células neuroendocrinas dentro de la próstata pueden representar una línea celular independiente, diferente de otras células prostáticas que derivan del seno urogenital.

Hay tres tipos de células neuroendocrinas prostáticas. El tipo principal contiene serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]) y hormona estimulante del tiroides. Los restantes presentan calcitonina y somatostatina (Abrahamsson y Lilja, 1989). **Las células neuroendocrinas también se denominan *APUD* (sigla del inglés: *amine precursor uptake decarboxylase*) y llevan a cabo su actividad reguladora por la secreción de polipéptidos hormonales o aminas biógenas como la serotonina, que constituye un marcador común para estas células.** Los exámenes con cromatografía líquida de alta presión mostraron que el tejido prostático humano normal contiene alrededor de 1.400 ng de serotonina por gramo de tejido, lo que en verdad destaca la importancia de estas células (Davis, 1987).

Es más probable que estas células neuroendrocrinas pueden estar involucradas en la regulación de la actividad secretoria prostática y el crecimiento celular. Chung y col. (1987) comprobaron que el crecimiento de la próstata ventral de la rata puede desacoplarse de la función se-

cretoria por medio del trasplante subcutáneo de este sector de la glándula, y que la síntesis de prostatina, una proteína secretoria, puede restituirse por el tratamiento agonista con L-isoproterenol, lo que sugiere la presencia de receptores adrenérgicos en la regulación de las células epiteliales prostáticas (Guthrie y col., 1990). Estos investigadores también demostraron que la noradrenalina tiene acción mitogénica directa sobre las células cultivadas de la estroma prostática y que esta hormona como la serotonina aumentan en gran medida en la próstata de animales castrados. Según los autores, los andrógenos regulan en forma reversible el nivel de aminas biógenas (Chung y col., 1987; Thompson y col., 1987; Guthrie y col., 1990).

Higgins y Gosling (1989) estudiaron la estructura y la inervación intrínseca de la próstata humana normal y observaron nervios con esterasas de la acetilcolina asociados con músculo liso tanto en las áreas periféricas de la próstata como en las centrales. Además, comprobaron que la mayoría de los ácinos en las regiones periféricas y centrales posee un plexo rico en nervios autónomos, y que se encuentran fibras nerviosas positivas para péptido intestinal vasoactivo en relación con el epitelio que recubre los ácinos en estas mismas regiones. Por lo tanto, concluyeron que era imperceptible la delimitación de la inervación autónoma de ambas regiones y que no eran capaces de encontrar una zona de transición de morfología diferente. Por el contrario, Reese y col. (1988) hallaron el activador del plasminógeno como marcador de las zonas funcionales dentro de la glándula prostática humana.

Lepor y Kuhar (1984) detallaron el receptor colinérgico muscarínico en el tejido prostático humano y lo localizaron en las células epiteliales. Esto concuerda con la neurofarmacología del agonista colinérgico muscarínico que tiene un efecto notable sobre la secreción prostática. Además, el receptor adrenérgico α_1 también se estudió en la próstata humana. Esto es de gran importancia, debido a la utilización de antagonistas selectivos adrenérgicos α_1 para aliviar la obstrucción de la salida de la vejiga secundaria a HPB (Lepor y Shapiro, 1984; Lepor y col., 1988; Lepor, 1990, 1995; Lepor y Lawson, 1993). **En un trabajo reciente se demostraron tres subtipos de receptores adrenérgicos α_1 (α_{1A}, α_{1B} y α_{1D}), de los cuales el receptor α_{1A} parece vincularse con la contracción.** La "uroselectividad" y el uso clínico de diversos agentes farmacológicos se comentan en un capítulo aparte. (Véase cap. 39, Historia natural, evaluación y manejo no quirúrgico de la hiperplasia prostática benigna.)

La estroma y la matriz del tejido

Las células epiteliales descansan sobre la lámina o membrana basal, que tiene cerca de 100 nm y circunda los ácinos. La membrana basal no es solo una membrana sino una estructura compleja que contiene, en parte, colágeno de los tipos IV y V, glucosaminoglucanos (GAG), polisacáridos complejos y glucolípidos. Esta capa forma una interfaz del compartimiento estromal que presenta una matriz extracelular estructural, una sustancia de base y una variedad de células estromales, entre las que se incluyen fibroblastos, células endoteliales linfáticas y capilares, musculares lisas, neuroendocrinas y axones (Aumuller, 1983; Mawhinney, 1989).

Las células musculares lisas se hallan agrupadas alrededor de la estructura acinar y la cápsula, y se considera que están comprometidas en la expresión mecánica del líquido eyaculatorio bajo estimulación neural. Estas células modifican su morfología en asociación con la HPB. En el retículo plasmático, el aparato de Golgi parece hallarse engrosado, de acuerdo con determinaciones realizadas con técnicas morfométricas. Rohr y Bartsch (1980) propusieron que, bajo acción hormonal, el músculo liso se estimula para producir colágeno, que forma parte de la matriz extracelular e incrementa el crecimiento epitelial por medio de una interacción del tipo estroma-epitelial.

Un sistema de matriz tisular se define como una estructura biológica de andamiaje o esquelética residual que organiza y localiza las células y su polaridad e interacciones dentro del órgano (Getzenberg y col., 1990). El sistema de matriz tisular forma una trama tridimensional que permite la interacción de sus componentes, incluidos matrices extracelulares y nucleares y citoesqueleto. Ésta es una de las áreas más activas de la biología celular moderna. La célula epitelial descansa sobre la membrana basal conectada por una matriz extracelular a las células de la estroma. Se considera que los cambios de fase estructurales y la comunicación a través de estos elementos de la matriz pueden desempeñar un papel central en el control del desarrollo y la función prostática, como en transmitir señales estructurales desde la periferia celular hacia el DNA y regular, de esta manera, la configuración de la cromatina y la expresión genética (Getzenberg y col., 1990).

Todas las células de los mamíferos están compuestas por una citomatriz o un citoesqueleto formado por una red de microtúbulos de 20 nm (tubulinas), microfilamentos de 6 nm (actinas) y filamentos intermedios de 10 nm (queratina, desmina, vimentina). La tubulina es ubicua en las células y se encuentra como una estructura microtubular que parece anclar muchos otros componentes celulares y representa un factor crucial para determinar la forma de la célula. Los microfilamentos están compuestos en primer término por actina, una de las principales proteínas en todas las células. La actina tiene la capacidad de polimerizar y despolimerizar y, como tal, produce un importante sistema quimiomecánico estructural cuando interactúa con la miosina en el interior de la célula. La citomatriz compuesta por estos filamentos tiene una participación crucial en el transporte de partículas y componentes dentro de la célula y en la motilidad celular.

Hay diversos tipos de filamentos mediadores de la citomatriz de extrema importancia que varían en el tipo y la composición con la diferenciación, y parecen definir las diversas clases de células dentro del cuerpo. Por ejemplo, un filamento mediador, denominado desmina, es un componente principal de todas las células musculares, mientras que otro, la vimentina, se encuentra en todos los fibroblastos. Los filamentos mediadores que contienen queratina son los componentes más importantes de la citomatriz de todas las células epiteliales. Por lo común, solo hay un tipo de vimentina y desmina en los fibroblastos o las células musculares. Por el contrario, en

las células epiteliales, las queratinas se encuentran en más de 20 tipos moleculares diferentes. Éstos pueden variar con el estado de diferenciación celular y con los tipos de células epiteliales, que van desde las células epiteliales simples hasta el espinocelular estratificado. Las queratinas pueden modificarse en la próstata según la patología o la acción hormonal (Ellis y col., 1984: Isaacs, 1984; Purnell y col., 1984; Achtstatter y col., 1985; Brawer y col., 1985; Merk y col., 1986). Es en particular interesante la combinación de estudios del citoesqueleto que se llevaron a cabo en la próstata humana en relación con los receptores esteroides y la función secretoria, al comparar los patrones de queratina en el epitelio de la próstata prepuberal y puberal con los encontrados en la HPB y el adenocarcinoma (Warner y Dohm, 1989).

La citomatriz (esqueleto citoplasmático), recién descrita, termina en el centro de la célula por medio de una fijación a la matriz nuclear (fig. 37-1). La célula epitelial prostática, por lo tanto, tiene una vinculación estructural directa, a través del sistema de matrices, desde el DNA hasta la membrana plasmática. La citomatriz entonces hace contacto directo con la membrana basal, la matriz extracelular y la sustancia basal de la estroma. Este tejido de andamiaje completamente entrelazado o superestructura se denomina *matriz tisular* (Getzenberg y col., 1990), y es posible que posea propiedades dinámicas para ordenar procesos biológicos como también para el transporte de secreciones desde los tejidos sexuales accesorios.

El conocimiento de los componentes biológicos del sistema de matriz tisular en los tejidos sexuales accesorios es de importancia fundamental (Getzenberg y col., 1990). La célula epitelial se encuentra fijada a la membrana o lámina basal por una proteína de la matriz extracelular denominada laminina. Ésta es una glucoproteína de la matriz extracelular que participa en la adherencia de las células al colágeno del tipo IV de la membrana basal. La laminina se produce en las células epiteliales, pero no en los fibroblastos, y es una molécula grande con dominios moleculares que interactúan con el colágeno del tipo IV de la membrana basal y con los receptores del tipo integrina dentro del glucocálix de la superficie celular de la célula epitelial. La laminina rodea la membrana basal de las células epiteliales del ácino prostático, los capila-

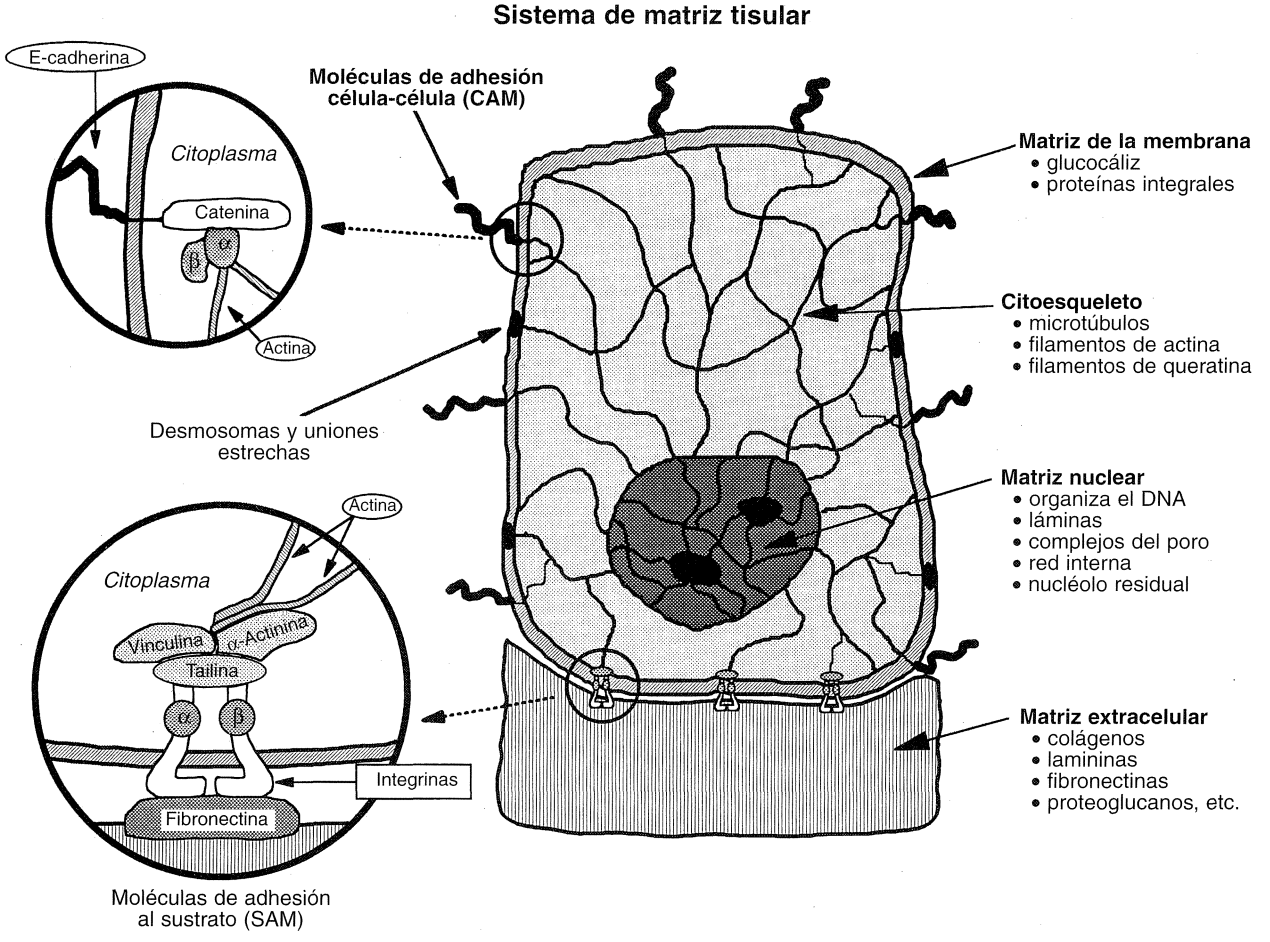


Fig. 37-1. Sistema de la matriz tisular, una superestructura reticular de andiamiaje que conecta los componentes de la matriz extracelular con los receptores de integrina que se extienden a través de la membrana plasmática y la conectan en forma directa con las estructuras de la citomatriz. La citomatriz se acopla en forma directa con la matriz nuclear que se adhiere al DNA y lo organiza. Las moléculas de adhesión celular (CAM) y los desmosomas conectan las células vecinas. (De Getzenberg RH, Pienta KJ, Coffey DS. The tissue matrix: Cell dynamics and hormone action. Endocr Rev 1990;11:399-416.)

res, el músculo liso y las fibras nerviosas, pero no de los linfáticos, los linfocitos o los fibroblastos; Las neoplasias prostáticas alteran en gran medida la distribución de la laminina (Sinha y col., 1989).

Un segundo tipo importante de glucoproteína prostática comprometida en la adherencia de la célula a la matriz extracelular es la fibronectina, que también pertenece a la familia de receptores celulares del tipo integrina. La segregan en primer término los fibroblastos prostáticos y forma un material adherente que crea un área de unión de las células epiteliales y mesenquimatosas a diversos tipos de colágeno y proteoglucanos de la matriz extracelular. Hay varios tipos de fibronectinas y se propuso que desempeñan un papel crucial en la morfogénesis y el control del crecimiento celular.

El tejido conectivo de la próstata está compuesto principalmente por colágeno de tipos I y III que integran el colágeno intersticial (Bartsch y col., 1984), mientras que los tipos IV y V se encuentran sobre todo en la membrana basal, entretejidos a través de la estroma y el tejido conectivo de la matriz extracelular en una complicada trama de GAG y polisacáridos complejos. Los GAG son polímeros grandes, con carga negativa (polianiones) que se demostró que son factores críticos en la señalización de los acontecimientos de la matriz extracelular en muchos tejidos diferentes (Hay, 1981).

Desde hace tiempo se propuso que estos últimos polímeros de polisacáridos cumplen un papel importante en el desarrollo de la próstata (Arcadi, 1954). De Klerk (1983) aisló y cuantificó estos GAG de la próstata humana normal y de la APB. Este autor informó que el GAG predominante era el dermatansulfato (40%), seguido por la heparina (20%), la condroitina (16%) y el ácido hialurónico (20%). Las próstatas fetales carecen de dermatán, mientras que el condroitinsulfato aumenta en la HPB. Chan y Wong (1989a, 1989b) estudiaron la distribución histoquímica en la próstata lateral de cobayos e identificaron tres tipos diferentes de fibras de proteoglucanos en distintos compartimientos tisulares. Será de gran interés determinar el papel de los GAG en la función del tejido sexual accesorio. Se demostró que la síntesis de proteoglucanos puede regularse en la próstata de la rata por acción de los andrógenos (Hiler, 1987; Kofoed y col., 1990).

En resumen, la forma de una célula determina su histología y su función. La forma se halla determinada por la formación de un sistema de matriz tisular que conecta la célula con el DNA, de modo que éste pueda recibir de su medio ambiente y responderle de manera apropiada. El DNA y la matriz trabajan en conjunto para producir la información final de salida (Getzenberg y col., 1990; Pienta y col., 1993a; Sommerfeld y col., 1995). Así, un histólogo puede determinar un tipo de célula observando su estructura y un patólogo puede detectar una enfermedad al examinar los cambios producidos en esa estructura. Estas estructuras que interactúan están definidas por completo por el sistema de matriz tisular en su conjunto.

En el cáncer se produce un cambio notable en la composición del sistema de matriz tisular (Pienta y col., 1993a). Estas alteraciones pueden inducirse al ubicar células sobre diferentes tipos de matrices extracelulares que reorganizan la matriz nuclear y la organización de los dominios de los bucles del DNA. La organización tridimensional de estos bucles lleva a genes diferentes hacia la proximidad con la matriz nuclear y provee la especificidad del tejido.

En resumen, cada tipo celular tiene una organización tridimensional específica de su genoma en relación con las distintas composiciones de células específicas de la matriz nuclear (Getzenberg y col., 1990; Sommerfeld y col., 1995). Aún queda sin dilucidar si esta organización específica del tejido indica por qué la glándula bulboureteral en el ser humano es impermeable a la formación de cáncer en tanto que la prostática es muy susceptible a la carcinogénesis. En el cuadro 37-1 se resumen la anatomía y la biología celular de la glándula prostática.

CONTROL ENDOCRINO DEL DESARROLLO PROSTÁTICO

Perspectiva endocrina general

La próstata, como otros tejidos sexuales accesorios, recibe estimulación para su desarrollo, mantenimiento y función secretoria de la presencia continua de ciertas hormonas y factores de crecimiento. Entre ellos la principal es la prohormona testosterona, que debe convertirse en la próstata en el andrógeno activo DHT. La testosterona se sintetiza en las células de Leydig de los testículos a partir de la pregnenolona por medio de una serie de reacciones reversibles; sin embargo, una vez que la testosterona es reducida por la 5α-reductasa en DHT, o en estrógenos por la aromatasa, entonces el proceso es irreversible. **En otras palabras, mientras la testosterona puede convertirse en DHT y en estrógenos, los estrógenos y la DHT no pueden convertirse en testosterona.**

Se considera que andrógenos, estrógenos y esteroides suprarrenales tienen una acción intensa sobre diferentes células y tejidos en el cuerpo, que puede variar con el desarrollo y la edad. Esta variación comienza con el desarrollo embrionario y la diferenciación, continúa con la impronta neonatal y prosigue luego en la pubertad, en el mantenimiento de la vida adulta y en la senescencia posterior. Por lo tanto, la ablación de los andrógenos o el tratamiento con ellos tiene gran variedad de efectos fisiológicos que deben tomarse en consideración.

La figura 37-2 es un esquema del efecto generalizado de las glándulas endocrinas sobre la próstata, donde el hipotálamo libera un polipéptido pequeño de 10 residuos (decapéptido) conocido como hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), también denominada hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH). Bajo estimulación de la LHRH, la hipófisis libera hormona luteinizante (LH), que se transporta hacia los testículos y actúa sobre las células de Leydig para estimular la síntesis de esteroides de novo y liberar testosterona, el principal andrógeno sérico en el cuerpo. La mayoría de los estrógenos en el varón deriva de la conversión periférica de los andrógenos a estrógenos por medio de la aromatización. Los estrógenos terapéuticos exógenos, como el dietilestilbestrol, no actúan en forma directa bloqueando los efectos androgénicos sobre la próstata, sino de manera

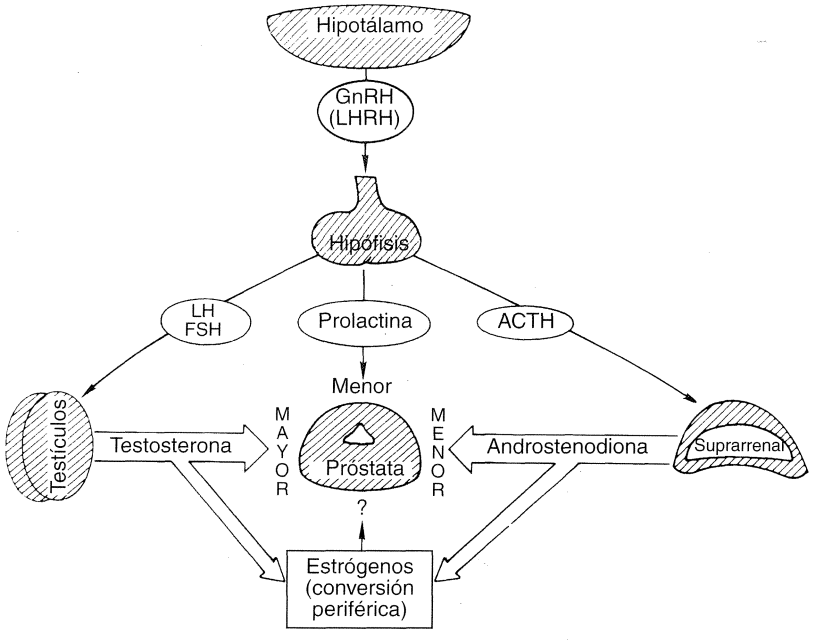


Fig. 37-2. Endocrinología simplificada de la próstata. Hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), también llamada hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH), estimula a la hipófisis a liberar las gonadotrofinas, hormonas luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH), que estimulan a las células de Leydig de los testículos a sintetizar testosterona. La testosterona es el andrógeno principal del suero que estimula el crecimiento prostático. La conversión periférica de testosterona por aromatización forma los estrógenos en el varón. La glándula suprarrenal se encuentra bajo la estimulación de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y libera andrógenos menores como la androstenodiona, que también se convierte en estrógenos en la periferia. Se demostró que la prolactina también ejerce un efecto menor en la estimulación del crecimiento prostático inducido por andrógenos. La próstata puede producir sus propios factores de crecimiento (autocrinos o paracrinos) o responder a los factores de crecimiento circulantes.

indirecta mediante un bloqueo de la función hipofisaria. Los estrógenos causan una retroalimentación negativa sobre la liberación de LH que reduce la señal sérica para la producción testicular de testosterona; por lo tanto, actúan como una "castración química" eficaz.

Además de la testosterona, la suprarrenal segrega un andrógeno débil, la androstenodiona; sin embargo, ésta no representa una vía principal porque, tanto en animales como en seres humanos, la castración conduce a una involución casi completa de la próstata, lo que significa que los andrógenos suprarrenales son insuficientes para estimular cualquier crecimiento significativo de la próstata normal. Del mismo modo que la testosterona sérica, la androstenodiona puede sufrir una aromatización que la convierte en estrona (E_1), que es un estrógeno. La superproducción de androstenodiona, como en ciertas formas de hiperplasia suprarrenal congénita, puede dar lugar a la estimulación del crecimiento prostático; sin embargo, otra vez, el papel de los andrógenos suprarrenales en la regulación del crecimiento prostático es menor.

La presencia de una fuente menor de andrógenos no testiculares condujo al concepto de bloqueo total de andrógenos para el tratamiento del cáncer de próstata. Ésta es la base de la utilización de análogos de la LHRH en combinación con antiandrógenos, como en el caso de la flutamida para bloquear la producción de andrógenos testiculares y, en teoría, cualquier estimulación residual androgénica de la próstata a partir de la glándula suprarrenal. Si bien este concepto puede parecer atractivo sobre bases teóricas, no generó una mejora sustancial del efecto terapéutico de la castración sola, lo que sustenta el argumento de que la contribución de los andrógenos suprarrenales en la estimulación de la próstata es menor.

La prolactina, una somatomamotrofina de 22,5-kD, es segregada por los lactotrofos sensibles a los estrógenos de la hipófisis periférica y la anterolateral. Como los estrógenos combinados con los andrógenos, a menudo se propuso que esta hormona peptídica intensifica el crecimiento inducido por los andrógenos; sin embargo, luego de varias décadas de estudios, no se pudo encontrar su mecanismo de acción. Hasta el presente no parece constituir un medio fundamental para regular el crecimiento prostático, de modo que parte de las asociaciones atribuidas a él pueden haber sido una consecuencia indirecta de la presencia de estrógenos, que estimulan la secreción de prolactina. Los estrógenos, en combinación con DHT, son estimulantes poderosos del crecimiento prostático. Con todo, **se considera que la prolactina incrementa la captación de andrógenos en la próstata y afecta la síntesis de ácido cítrico.**

Producción de andrógenos en los testículos

Debido a que los testículos producen el andrógeno principal que sostiene el desarrollo de la próstata y el tejido sexual accesorio, es importante revisar su función. En el varón normal, el principal andrógeno sérico circulante es la testosterona, que es casi exclusivamente de origen testicular (>95%). **En condiciones fisiológicas normales, las células de Leydig de los testículos son la fuente más importante de andrógenos testiculares.**

Las gonadotrofinas, sobre todo la LH, estimulan las células de Leydig para sintetizar testosterona a partir del acetato y el colesterol. La concentración de testosterona en la vena espermática es de 40 a 50 μg/dL, esto es cerca de 75 veces más concentrada que el nivel detectado en suero venoso periférico (Hammond, 1978), de alrededor de 600 ng/dL. Otros andrógenos también salen de los testículos por medio de la vena espermática; éstos son: androstanediol, androstenodiona (3 μg/dL), dehidroepiandrosterona (7 μg/dL) y DHT (0,4 μg/dL). Por lo tanto, las concentraciones de estos andrógenos en la vena espermática son mucho menores que las de testosterona. En total, representan el 15% de ésta (fig. 37-3).

Se conoce como índice de producción de testosterona en sangre al valor total de esta hormona que ingresa en el

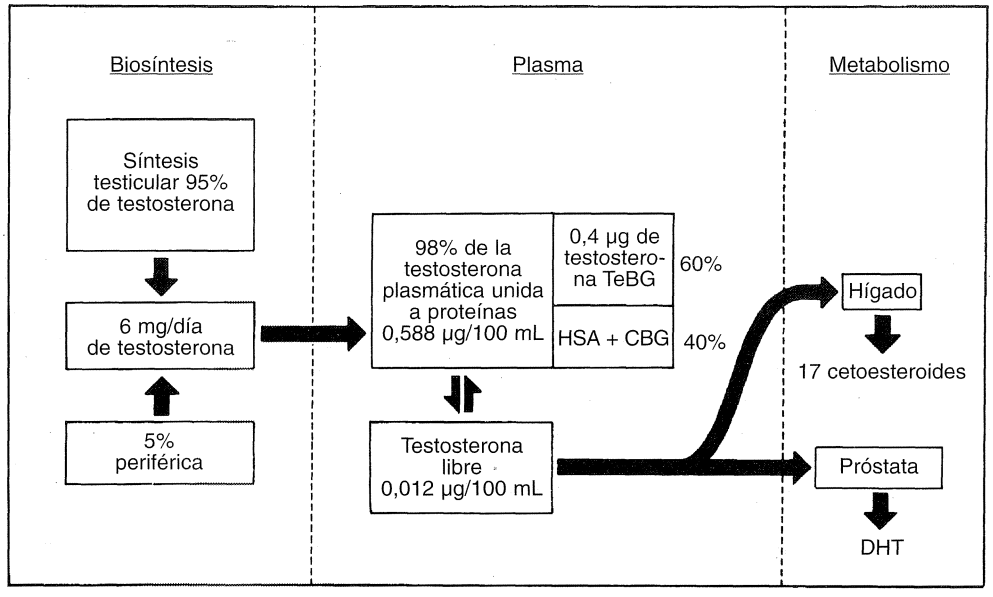


Fig. 37-3. Análisis cuantitativo de la biosíntesis testicular, el transporte plasmático y el metabolismo de la testosterona. La testosterona plasmática se une a la globulina ligadora de testosterona (TeBG), a la albúmina sérica humana (HSA) y a la globulina ligadora del cortisol (CBG). Todos los números expresan valores promedio para el varón adulto normal.

plasma y alcanza los 6 a 7 mg/día en el ser humano. Si bien otros esteroides, como la androstenodiona de las suprarrenales, pueden convertirse en testosterona por el metabolismo periférico, es probable que representen menos del 5% de la producción total de ésta. La tasa de depuración metabólica media de la testosterona es cercana a 1.000 L/24 h, lo que da como resultado una vida media de solo 10 a 20 minutos.

La concentración de testosterona promedio en el plasma del varón adulto es de alrededor de 611 ng/dL ± 186, con un intervalo normal de 300 a 1.000 que es igual a 10,4 a 34,7 nmol/L en unidades SI (cuadro 37-2). Los niveles de testosterona sérica no se relacionan en grado significativo con la edad entre los 25 y 70 años, si bien declinan en forma gradual hasta alrededor de los 500 ng/dL después de los 70 años. Las concentraciones plasmáticas de testosterona pueden variar en gran medida en un individuo de un día a otro, debido a alteraciones episódicas y diurnas de la tasa de producción.

Solo el 2% de la testosterona sérica total se encuentra sin ligadura en el plasma (testosterona libre), lo que corresponde a una concentración de alrededor de 15 ng/dL, o menos de 1 nM. Es solo esta testosterona libre la que se halla disponible para la captación prostática para la conversión en DHT o la captación hepática e intestinal, sobre todo para formar 17-cetoesteroides. Los andrógenos metabólicos como los 17-cetoesteroides se segregan luego en la orina como conjugados hidrosolubles con sulfato o glucurónido. El valor total de los 17-cetoesteroides urinarios en los varones es de 4 a 25 mg/24 h y no representa un índice certero de la producción de testosterona, debido a que otros esteroides de las suprarrenales, como también esteroides no androgénicos, pueden metabolizarse como 17-cetoesteroides. En la orina solo ingresan cantidades pequeñas de testosterona (25 a 160 µg/día) sin metabolizar, lo que corresponde a menos del 2% de la producción diaria de testosterona.

Si bien la testosterona es el andrógeno plasmático principal que induce el crecimiento de la glándula prostática y los demás tejidos sexuales accesorios, parece actuar como una prohormona en la que su forma activa, para la próstata, es más bien un metabolito con mayor efec-

Cuadro 37-2. *Niveles plasmáticos promedio de esteroides sexuales en varones sanos*

Esteroide (nombre común)	*Concentración plasmática*		*Tasa de producción diaria en sangre (mg/día)*	*Androgenicidad relativa Ensayo PV rata*
	ng/100 mL	*Molaridad relativa*		
Testosterona	611 ± 186	100	6,6 ± 0,5	100
Dihidrotestosterona (DHT)	56 ± 20	9	0,3 ± 0,06	181
5α-androstano-3α-,17β-diol (3α-androstanodiol)	14 ± 4	2	0,2 ± 0,03	126
5α-androstano-3β-,17β-diol (3β-androstanodiol)	< 2	< 0,3		18
Androstenodiol	161 ± 52	26		0,21
Androsterona	54 ± 32	9	0,28	53
Androstenodiona	150 ± 54	25	1,4	39
Dehidroepiandrosterona (DHEA)	501 ± 98	81	29	15
Sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS)	135.925 ± 48.000	17.619		< 1
Progesterona	30	4,5		
17β-estradiol (E_2)	2,5 ± 0,08	0,4	0,75	
Estrona	4,6	0,8	0,045	

Ensayo PV, crecimiento de la próstata ventral en la rata castrada.

to androgénico, la DHT (Farnsworth y Brown, 1963; Shimazaki y col., 1965a, Anderson y Liao, 1968; Bruchovsky y Wilson, 1968a, 1968b) (véase fig. 37-3). La formación de DHT involucra la reducción de la doble unión en el anillo A de la testosterona por intermedio de la acción de la enzima 5α-reductasa (fig. 37-4). Hay por lo menos dos isoformas de esta enzima (tipos I y II). La expresión del tipo II de la 5α-reductasa predomina en los tejidos sexuales accesorios humanos y se localiza en el compartimiento estromal fibromuscular (Silver y col., 1994b). La isoforma tipo I predomina en la piel, el epitelio prostático y, en menor medida, en la estroma fibromuscular prostática. La inhibición de la 5α-reductasa por la finasterida parece ser en mayor medida selectiva de la isoforma tipo II (Iehle y col., 1995; Habib y col., 1997).

La concentración de la DHT en el plasma de los hombres normales es muy baja, 56 + 20 ng/100 dL, en comparación con la de la testosterona, que es 11 veces más elevada, de alrededor de 611 ng/dL (véase cuadro 37-2). Si bien la DHT es un andrógeno potente (1,5 a 2,5 veces más potente que la testosterona en la mayoría de los sistemas de bioanálisis), su concentración plasmática reducida y su unión estrecha con las proteínas del plasma disminuye su importancia directa como andrógeno circulante en la afectación del desarrollo de la próstata y las vesículas seminales. Por el contrario, la DHT es de fundamental importancia dentro de la próstata, donde se elabora a partir de la testosterona. **Es la forma principal de andrógeno encontrada en el interior de la glándula prostática (5 ng/g de peso húmedo de tejido) y alcanza un valor cinco veces mayor que el de la testosterona, de solo alrededor de 1 ng/g.** En la próstata, la DHT se une a receptores androgénicos específicos dentro del núcleo, donde residen cerca de 100.000 moléculas de DHT por cada núcleo. En resumen, se convierte en el principal andrógeno regulador de los acontecimientos celulares de desarrollo, diferenciación y función de la próstata.

En el cuadro 37-2 se resumen los niveles normales del plasma de algunos esteroides importantes en el varón adulto y corresponden a valores promedio obtenidos de numerosos estudios. Los valores individuales pueden fluctuar con la edad, el momento del día, los fármacos, el estrés, la hospitalización y los cambios ambientales.

Andrógenos suprarrenales

Hay evidencia de que la hiperestimulación de la corteza suprarrenal puede originar una sobreproducción de esteroides suprarrenales, que, a su vez, pueden estimular el crecimiento de la glándula prostática. Por ejemplo, en los seres humanos, se observó masculinización anormal en varones inmaduros con hiperfunción de la corteza suprarrenal como consecuencia de neoplasias o hiperplasia de la glándula. En los roedores la sobreestimulación de las suprarrenales también puede inducir un desarrollo prostático limitado aun en ausencia de andrógenos testiculares. Por ejemplo, la administración exógena de hormona adrenocorticotrófica a animales castrados incrementa en grado significativo el desarrollo del tejido sexual accesorio (Tullner, 1963; Tisell, 1970; Walsh y Gittes, 1970).

Sin embargo, no parece ser significativo el efecto de los niveles normales de andrógenos suprarrenales sobre la próstata de seres humanos no castrados y ratas macho adultas a causa de que la suprarrenalectomía tiene muy escasa repercusión sobre el tamaño de la próstata, el DNA o la morfología del tejido sexual accesorio (Mobbs y col., 1973; Oesterling y col., 1986). Además, en animales con las suprarrenales intactas, la castración producirá una disminución pronunciada del tamaño de la próstata (reducción del 90% de la masa celular total). Por último, la próstata ventral pequeña e involucionada de las ratas castradas no puede reducirse en forma significativa por la realización posterior de una suprarrenalectomía o hipofisectomía adicionales (Kyprianou e Isaacs, 1987). En ratas castradas, el nivel de DHT en el tejido prostático es de alrededor del 20% del de animales normales e intactos. La suprarrenalectomía disminuye la DHT a niveles indetectables sin reducción ulterior del crecimiento prostático. Esto indica que se requiere un nivel umbral de DHT en la próstata para estimular el crecimiento, y el nivel de castración está por debajo de éste. Del mismo modo, se concluyó que la próstata humana no se restaura por sí sola después de la castración, lo que indica que los andrógenos suprarrenales son insuficientes para compensar la pérdida de la función testicular. La morfometría cuantitativa de la próstata humana (Oesterling y col., 1986) también confirma que la glándula suprarrenal tiene un efecto reducido sobre el tamaño celular del epitelio de la próstata normal.

Los esteroides suprarrenales, la dehidroepiandrosterona y el conjugado de ésta con sulfato, como también la androstenodiona, son andrógenos sintetizados a partir del acetato y el colesterol (véase fig. 37-4), segregados por las glándulas suprarrenales humanas normales. En esencia, toda la dehidroepiandrosterona del plasma del varón se origina en la corteza suprarrenal y su tasa de producción es de 10 a 30 mg/día. **Menos del 1% de la testosterona total en el plasma deriva de la dehidroepiandrosterona** (Horton, 1976; MacDonald, 1976).

La próstata y las vesículas seminales de la rata y la próstata humana pueden hidrolizar con lentitud el sulfato de dehidroepiandrosterona a esteroides libres por medio de la actividad enzimática de la sulfatasa prostática, pero el grado de conversión es lento, lo que explica por qué el sulfato de dehidroepiandrosterona no es un andrógeno especialmente potente.

Un segundo andrógeno suprarrenal es la androstenodiona, cuya concentración plasmática en el varón adulto es de alrededor de 150 ± 54 ng/dL (véase cuadro 37-4). La tasa de producción sanguínea de la androstenodiona en varones es de 2 a 6 mg/día, de los cuales cerca de un 20% se genera a partir del metabolismo periférico de otros esteroides. **La androstenodiona no puede convertirse directamente en DHT, por lo tanto, es un andrógeno débil**. Un papel importante en el varón puede ser su conversión periférica en estrógenos por medio de la reacción de las aromatasas (véase fig. 37-4).

La glándula suprarrenal también produce esteroides C21 (p. ej., progesterona). La tasa de producción plasmática de 0,75 mg/día es escasa, lo que genera una concentración plasmática de progesterona baja, de 30 ng/dL. Si

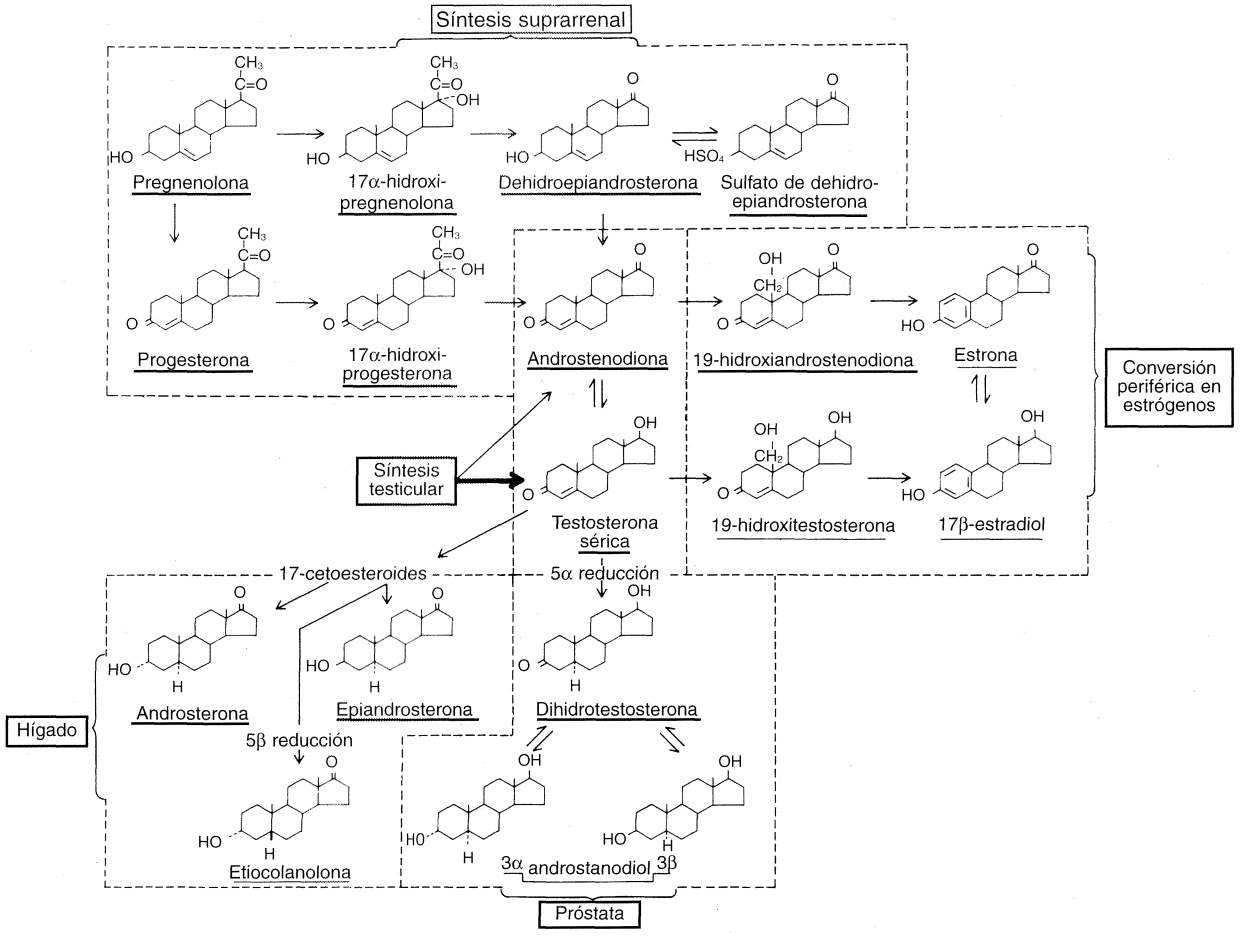


Fig. 37-4. Perspectiva general de la síntesis y el metabolismo de la testosterona en los cuatro compartimientos principales del cuerpo: 1) síntesis suprarrenal de androstenodiona; 2) conversión periférica de los andrógenos (androstenodiona y testosterona) en estrógenos; 3) formación de dihidrotestosterona activa dentro de la próstata y 4) inactivación de la testosterona en el hígado en tres tipos de 17-cetoesteroides.

bien la progesterona es un andrógeno débil, debido a su baja concentración plasmática, no ejerce efectos significativos sobre la próstata. En resumen, en condiciones normales, las suprarrenales no sostienen el desarrollo del tejido prostático de un modo significativo.

Estrógenos en el varón

Los testículos producen solo escasas cantidades de estrógenos en forma directa. El 75 al 90% de los estrógenos en el plasma del varón joven y sano deriva de la conversión periférica de la androstenodiona y la testosterona en estrona y estradiol por medio de la reacción de las aromatasas (véase fig. 37-4) (Horton, 1976; MacDonald, 1976). Los esteroides androgénicos C19 (testosterona y androstenodiona) se convierten en esteroides estrogénicos C18, en primer lugar por la eliminación del grupo metilo 19 seguido luego por la formación de un anillo A aromático o fenólico (reacción de las aromatasas), presentes tanto en el estradiol como en la estrona. El estradiol se forma a partir de la testosterona, y la estrona a partir de la androstenodiona; ambos estrógenos son interconvertibles.

La producción diaria de estradiol en el varón es de 40 a 50 μg, de los cuales solo 5 a 10 μg (un 10 a 25%) pueden atribuirse a la secreción testicular directa (véase cuadro 37-2). Siiteri y MacDonald (1973) cuantificaron la dinámica de la síntesis de estrógenos y demostraron que de los 7,0 mg de testosterona producidos en el hombre cada día, solo el 0,35% se convierte en estradiol en forma directa, lo que representa 24 μg/día. Por su parte, de los 2,5 mg diarios de androstenodiona, un 1,7% se convierten en estrona, esto es 42 μg/día. La interconversión de estradiol y estrona rinde una producción total periférica final cercana a 40 μg de estradiol/día. No se dilucidó sobre bases cuantitativas la localización exacta en la periferia de donde proviene la producción de estrógenos, pero se considera que la mayoría de la producción diaria puede involucrar el tejido adiposo. Las pequeñas cantidades de estrógenos segregadas por los testículos en forma directa pueden originarse en parte en las células de Sertoli a causa de que estas células responden in vitro a la acción de la hormona foliculoestimulante con la producción de pequeñas cantidades de estradiol (Dorrington y Armstrong, 1975); en la rata adulta, las células de Leydig pueden constituir la fuente del estradiol.

Los hombres mayores de 50 años pueden evidenciar un incremento en los niveles totales de estradiol plasmático de alrededor del 50%, con cambios mínimos (<10%) en las concentraciones de estradiol libre debido al aumento de la unión del estradiol con niveles séricos elevados de la globulina ligadora de testosterona-estrógenos (TeBG), que se relacionan con la edad (Vermeulen, 1976). La disminución del nivel de testosterona libre plasmática relacionada con la edad asociada con valores sostenidos de estradiol libre conduce a un incremento del 40% en la relación entre estradiol libre y testosterona libre (Vermeulen y col., 1969; Vermeulen, 1976). Es evidente que la disponibilidad de estrógenos y andrógenos en el suero no solo se regula por su nivel total sino también por su nivel libre (p. ej., no ligada). Debido a que las proteínas ligadoras de esteroides del suero pueden regular los niveles libres, es importante comprender cómo funcionan.

Proteínas plasmáticas ligadoras de andrógenos

En el hombre la mayor parte de los esteroides séricos no circula libre sino unido en forma reversible a una variedad de proteínas séricas. Menos del 2% de la testosterona total se halla libre o no ligada en el plasma humano, en tanto que el 98% restante se encuentra unida a diversos tipos de proteínas plasmáticas (véase fig. 37-3). Las proteínas plasmáticas que se ligan con los esteroides son albúmina sérica humana, TeBG (también denominada globulina ligadora de esteroides [SBG]), globulina ligadora de corticosteroides (CBG, también reconocida como transcortina), globulina ligadora de progesterona (PGB) y, en menor medida, α_1-glucoproteína (AAG). La cantidad total de testosterona unida a PBG y AAG no es grande y, por lo común, se ignora.

La regulación de la cantidad de andrógenos libre constituye una variable fisiológica importante y varía según las diferentes especies. **La cantidad total de esteroides ligados depende de dos factores: 1) la afinidad del esteroide para unirse a una proteína específica y 2) la capacidad, que corresponde al potencial de unión máximo alcanzado cuando la totalidad de una proteína ligadora se encuentra saturada con esteroides; la capacidad está determinada por la cantidad de proteína ligadora presente en el plasma**. La albúmina sérica tiene una afinidad relativamente baja por la testosterona, pero a causa de que la albúmina se encuentra en concentraciones elevadas en el plasma puede ligar cantidades considerables de la hormona. Por lo tanto, se indica que la albúmina es una proteína ligadora de baja afinidad y alta capacidad. Por el contrario, la globulina ligadora de esteroides (SBG o TeBG) que se aisló del plasma tiene gran afinidad para unirse con los esteroides, aunque se halla en concentraciones relativamente bajas; sin embargo, la molaridad plasmática de cada proteína ligadora excede la de la concentración total de testosterona.

La mayoría de la testosterona unida a proteínas plasmáticas está asociada con TeBG. Por ejemplo, Vermeulen (1973) calculó que en el varón normal el 57% de la testosterona del plasma está ligado a la TeBG y el 40% a la albúmina sérica. Menos del 1% está unido a la CBG y solo el 2% del total se encuentra libre (véase fig. 37-3). Por lo tanto, el nivel plasmático de testosterona libre normal es de 12,1 ± 3,7 ng/dL o 0,42 nM; esta "testosterona libre" no ligada a proteínas se halla disponible para difundirse en el tejido sexual accesorio y en las células hepáticas para su metabolismo. Además, un gran porcentaje de TeBG se encuentra saturado, mientras que, en condiciones normales, solo se emplea una fracción pequeña de la capacidad total de la CBG y la albúmina. A medida que los niveles de testosterona sérica aumentan en el plasma, la orden de incrementar la saturación de las proteínas plasmáticas procede desde la TeBg a la CBG y la albúmina. Por lo tanto, la ligadura de los andrógenos es consecuencia de un equilibrio dinámico entre diversas proteínas séricas.

Los niveles totales de TeBG se pueden alterar por tratamiento hormonal. **La administración de testosterona disminuye los niveles de TeBg en el plasma, mientras que el tratamiento con estrógenos los aumenta** (Forest y col., 1968; Vermeulen y col., 1969; Burton y Westphal, 1972). Los estrógenos también compiten con la testosterona en la unión con la TeBG, pero los primeros tienen solo un tercio de la afinidad de unión de la testosterona. **Por lo tanto, la administración de cantidades pequeñas de estrógenos incrementa la concentración total de TeBG y esto aumenta en forma eficaz la ligadura de la testosterona, para disminuir de este modo la concentración plasmática de testosterona libre.**

En consecuencia, debido a que la testosterona libre ingresa en el tejido sexual accesorio, la unión de la testosterona con las proteínas plasmáticas podría inhibir la captación por la próstata (Lasnitzki y Franklin, 1972). Es evidente que la actividad androgénica está regulada en parte por la medida a la que un andrógeno se une con las proteínas ligadoras de esteroides presentes en el plasma. De hecho, Anderson y col. (1972) propusieron que la alteración de la unión de la testosterona con las proteínas plasmáticas podría producir modificaciones amplificadas en los niveles de estrógenos y andrógenos libres, y esto podría constituir un factor importante en la inducción de ginecomastia e impotencia.

Se ignora la función fisiológica exacta de la TeBG en el hombre, aunque la concentración plasmática se relaciona en forma inversa con la tasa de metabolismo de la testosterona (tasa de depuración metabólica); esto es obvio porque la testosterona libre es la forma metabolizada por el hígado. Además, el tratamiento con estrógenos aumenta el nivel de TeBG y disminuye la tasa de depuración metabólica de la testosterona. Esto podría explicarse porque el tratamiento con estrógenos aumenta la cantidad de TeBG y, de este modo, el porcentaje de testosterona plasmática unida a las proteínas; por lo tanto, se produce una reducción en la cantidad de testosterona libre en el plasma que se halla disponible, ya sea para el metabolismo hepático como para la estimulación androgénica de la próstata.

Prolactina

En las ratas hipofisectomizadas los andrógenos exógenos pueden restituir el 80% del tamaño de la próstata

adulta normal. Se requieren suplementos de prolactina exógena para obtener la restitución completa con andrógenos en estas ratas (Grayhack y col., 1955). Esta observación temprana se confirmó en numerosos experimentos en animales, en los que se demostró que la prolactina actuaba en forma sinérgica con los andrógenos en relación con el desarrollo de la próstata (Assimos y col., 1984). Además, la prolactina incrementa la captación de cinc en el tejido (Moger y Geschwind, 1972), altera la captación y el metabolismo de los andrógenos (Lloyd y col., 1973) y regula los niveles de ácido cítrico y fructosa. Hay estudios en los que se demostró la presencia de transportadores rápidos de cinc de la familia ZIP, que pueden ser responsables de la notable capacidad de concentración de este metal por el epitelio prostático (Costello y col., 1990).

Se identificaron receptores de prolactina en el tejido prostático (Aragona y Friesen, 1975). La prolactina posee un efecto permisivo sobre el desarrollo de la próstata lateral de la rata, lo que puede asociarse con niveles aumentados de andrógenos nucleares (Manandhar y Thomas, 1976; Assimos y col., 1984).

Es interesante que ciertos factores de crecimiento celular tengan homología con la prolactina. De hecho, Lee y col. (1985a) sugirieron que ésta puede intensificar el desarrollo de la próstata lateral de la rata por una vía independiente de los andrógenos, ya que niveles elevados de prolactina produjeron una disminución de la DHT en la próstata lateral, aun cuando se incrementaba su desarrollo. Se conoce bien que la próstata contiene receptores de prolactina en abundancia (Witorsch y Smith, 1977). Por medio de experimentos con cultivos de tejidos y órganos, también se propuso una acción directa de la prolactina sobre las células epiteliales de la próstata (McKeehan y col., 1984).

La evidencia respecto de que la prolactina afecta el desarrollo prostático en los animales dio lugar a bastante especulación con respecto a un papel similar en los seres humanos. Los estrógenos, algunos fármacos tranquilizantes y el estrés elevan los niveles de prolactina en la sangre del ser humano, mientras que la levodopa y los derivados del cornezuelo del centeno los disminuyen. Se han monitorizado los niveles de prolactina con métodos mejorados, en pacientes de edad avanzada y en quienes tenían HPB, pero no se advirtió una correlación clara de causa entre la patología prostática y el efecto de la prolactina (Birkoff y col., 1974).

REGULACIÓN DEL DESARROLLO PROSTÁTICO EN EL NIVEL CELULAR POR ESTEROIDES Y FACTORES DE CRECIMIENTO PROTEICO

Perspectiva general

En la actualidad se hace evidente que hay numerosos niveles de regulación celular que implican la acción de hormonas esteroideas, factores de crecimiento y comunicación directa célula-célula y sus interacciones con la matriz extracelular. Diversos sistemas generalizados llevan a cabo los distintos tipos interactivos de control del crecimiento, como se muestra en el esquema de la figura 37-5. Entre éstos se incluyen:

1. Factores endocrinos o señales de largo alcance que llegan a la próstata por medio del transporte sérico de hormonas originadas por las secreciones de órganos distantes (podrían incluirse esteroides séricos similares a las hormonas, como testosterona y estrógenos, y las hormonas polipeptídicas endocrinas, como gonadotrofinas y prolactina).
2. Señales neuroendocrinas originadas por estimulación neural, como serotonina, acetilcolina y noradrenalina.
3. Factores paracrinos o de crecimiento tisular solubles que estimulan o inhiben el crecimiento, como FGF-β y EGF de corto alcance, que se elaboran entre células vecinas dentro del compartimiento tisular prostático.
4. Factores autocrinos o de crecimiento como el de motilidad autocrino, producido y liberado por una célula y luego vuelto a captar por los receptores de membrana externos de la misma célula para regular su propio crecimiento y función.
5. Factores intracrinos, que comparten las características reguladoras y estructurales de los factores autocrinos pero actúan en el interior de la célula.
6. Factores de la matriz extracelular, sistemas de la matriz tisular insoluble que hacen contacto directo o acoplado por estar adheridos a la membrana basal mediante integrinas y moléculas de adhesión, que acoplan la organización del citoesqueleto con los componentes de la matriz extracelular e incluyen los GAG, como el sulfato de heparina (Getzenberg y col., 1990).
7. Interacciones célula-célula de las células epiteliales o estromales que se producen por medio de uniones estrechas de las membranas sobre proteínas intramembranosas como las moléculas de adhesión celular (CAM; p. ej., E-cadherina) que acoplan a las células vecinas.

De estos siete sistemas de control de crecimiento, el primero que se estudió en forma extensa en relación con la próstata fue el efecto endocrino de los esteroides andrógenicos, como la testosterona, en la regulación del crecimiento prostático por medio de las modificaciones en los niveles de testosterona sérica y la conversión a DHT y las interacciones con los receptores esteroideos. Los andrógenos son permisivos y también se requieren para un desarrollo prostático completo pero durante la década de 1990 se progresó con rapidez en la comprensión de otros sistemas, en particular en el papel interactivo de los factores de crecimiento y sus receptores. En la actualidad todavía queda por comprender cómo emplean estos receptores la señalización dirigida al núcleo y cómo se comportan estos elementos estructurales en el control celular que involucra la matriz tisular. Primero revisaremos estos mecanismos, comenzando por la acción androgénica en el nivel celular prostático a partir de la llegada de la testosterona en el suero.

Acción androgénica en el nivel celular

La testosterona llega a la próstata en el suero unida a la albúmina y las SBG, como se muestra en el esquema

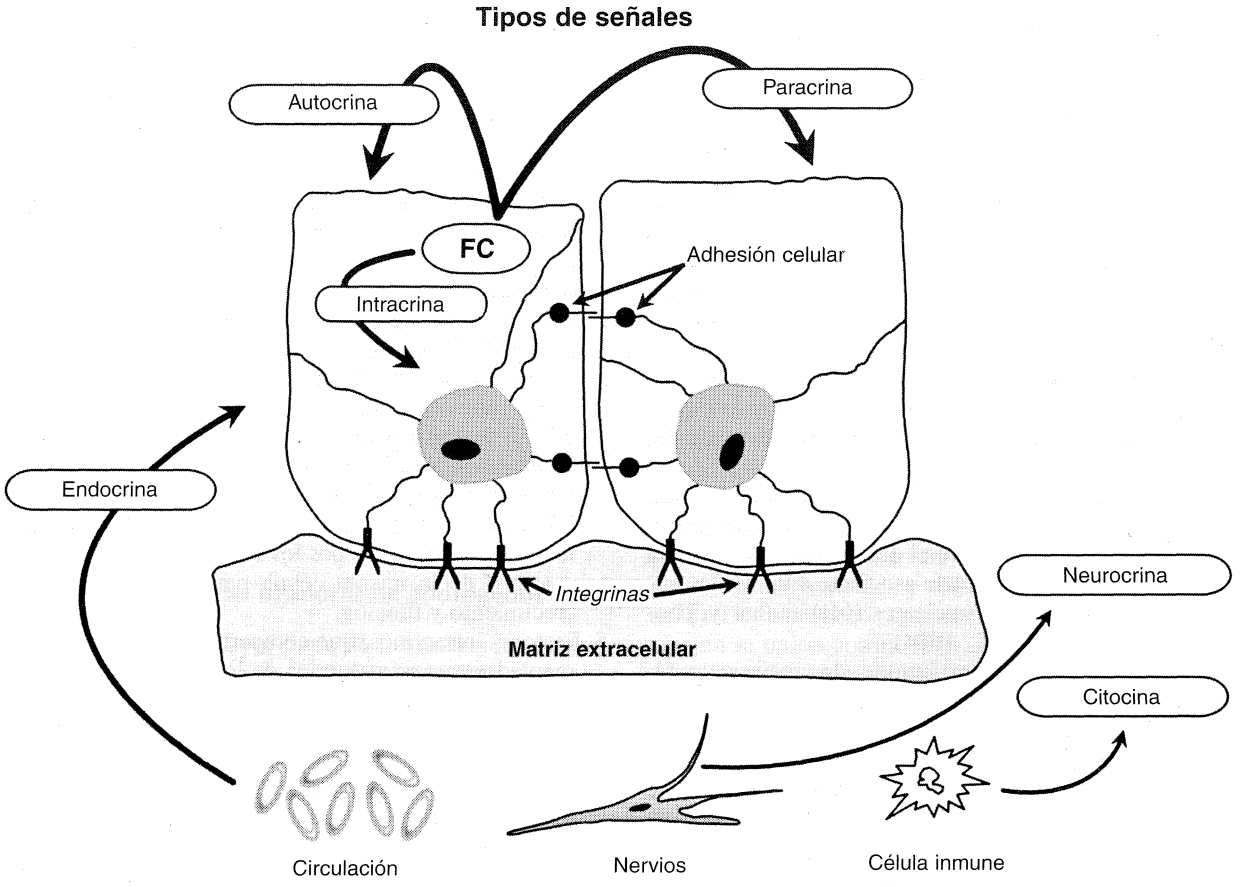


Fig. 37-5. Tipos de control de crecimiento. Las señales endocrinas se llevan por medio de la circulación desde órganos distantes. Las señales paracrinas se producen en la proximidad por las células vecinas. Las señales autocrinas retroalimentan a las mismas células donde se producen por secreción o actúan internamente como factores intracrinos. Las citocinas son factores de tipo paracrino elaborados por lo general (pero no en forma exclusiva) por las células inmunes. Los factores neurocrinos son liberados por los nervios. Las moléculas de adhesión celular se vinculan en forma directa con las células vecinas por medio de homodímeros. Las células se unen por medio de los receptores de integrina con la matriz extracelular. FC, factor de crecimiento.

de la figura 37-6. Solo la testosterona libre ingresa en la célula prostática por difusión, donde luego se somete a una variedad de pasos metabólicos esteroides que aparentan regular su actividad y, por último, la inactivación de la hormona esteroidea.

En las figuras 37-6 y 37-7 se exhibe un esquema simplificado de la secuencia temporal de acontecimientos intracelulares que incluye: 1) la captación celular de la testosterona; 2) la conversión de la testosterona en DHT por el metabolismo de la 5α-reductasa; 3) la unión de la DHT o la testosterona a receptores androgénicos específicos en el citoplasma; 4) la dimerización y la activación del receptor esteroideo por una variedad de pasos posteriores a la traducción entre los que se incluyen, por ejemplo, la fosforilación; 5) el transporte nuclear activo del receptor androgénico activado de modo dependiente de ATP; 6) la remodelación de la cromatina mediante la interacción con moléculas correguladoras; 7) la transactivación y la transrepresión, por medio de interacciones con coactivadores o correpresores en un proceso dependiente de la histona acetil transferasa; 8) la unión del complejo receptor/coactivador activado con elementos del receptor androgénico, que son secuencias específicas y cortas de DNA reconocidas por dímeros AR, y 9) la regulación del gen, en la que el receptor actúa como un factor de transcripción y, cuando se halla unido al DNA y la matriz en la proximidad de los genes androgénicos diana, incrementa la transcripción del DNA por la polimerasa RNA (Pol II) en RNA mensajero (mRNA).

El mensaje transcripto (mRNA) es muy largo y contiene intrones, exones y una sección final poli-A. La porción del intrón se elimina de la variedad inicial del RNA, de modo que solo se conserva la porción del exón para el mensaje final. Se logra el ajuste y el procesamiento del mRNA en la matriz nuclear a medida que se lleva a través del núcleo hacia el complejo del poro nuclear. El RNA estabilizado se transporta por el compartimiento citoplasmático para traducirlo en proteína en los ribosomas. Las proteínas luego se conducen hacia sitios celulares específicos y se someten a modificaciones posteriores a la traducción en función de los genes diana, algunas proteínas se almacenarán en gránulos secretorios dispuestos para la secreción en la luz cuando el proceso fisiológico de la eyaculación lo demande.

La célula epitelial representa la unidad primaria en la secreción, pero también se activan genes específicos en

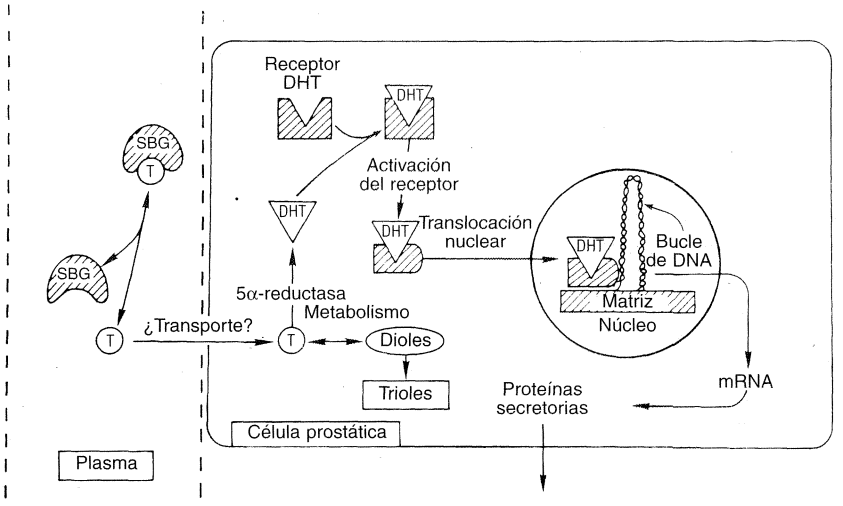


Fig. 37-6. Esquema simplificado de los efectos de la testosterona en la inducción del crecimiento de una célula epitelial. En el plasma, la testosterona está unida con las globulinas ligadoras del suero (SBG), como la globulina ligadora de testosterona y la albúmina. La testosterona no unida se transporta por difusión dentro de la próstata, donde se convierte en dihidrotestosterona (DHT) por acción enzimática de la 5α-reductasa tipo 2 y luego se metaboliza en dioles (3α- o 3β) y en forma irreversible en trioles (6α o 7α) inactivos más hidrosolubles. La DHT se une al receptor androgénico citoplasmático (que en realidad reside la mayor parte del tiempo en el núcleo; véase el texto), que se activa y se transloca al núcleo. Allí, los receptores DHT interactúan con los aceptores sobre la matriz nuclear y con las secuencias del DNA. Esta unión nuclear del receptor androgénico origina una estimulación de la expresión de los genes específicos de tejido sobre el núcleo para producir la síntesis de RNA mensajero que se traduce en los ribosomas del citoplasma para formar proteínas secretorias.

las células estromales. La testosterona, los estrógenos y los factores de crecimiento regulan también estos acontecimientos en una secuencia similar a la ya descrita. No todas las células responden de la misma manera a los andrógenos o los estrógenos. Para simplificar, se comentan estos pasos en relación con las células epiteliales porque, si bien son importantes las diferencias entre los tipos celulares, todavía no se comprendieron en su totalidad. Los andrógenos y los estrógenos, tanto juntos como separados, pueden afectar las células prostáticas por medio de la interacción con los receptores. Al parecer, los estrógenos podrían ejercer su efecto principal sobre las células estromales. A continuación comentaremos en mayor detalle y en el nivel molecular los acontecimientos ya mencionados en la acción androgénica dentro de la próstata.

5α-reductasa y metabolismo androgénico en el interior de la próstata

Después del ingreso de la testosterona libre del plasma en las células prostáticas por difusión, se convierte con rapidez en otros esteroides por una serie de enzimas prostáticas (Isaacs y Coffey, 1981; Isaacs y Berry, 1983; Isaacs y col, 1983; Bruchovsky y Dunstan-Adams,

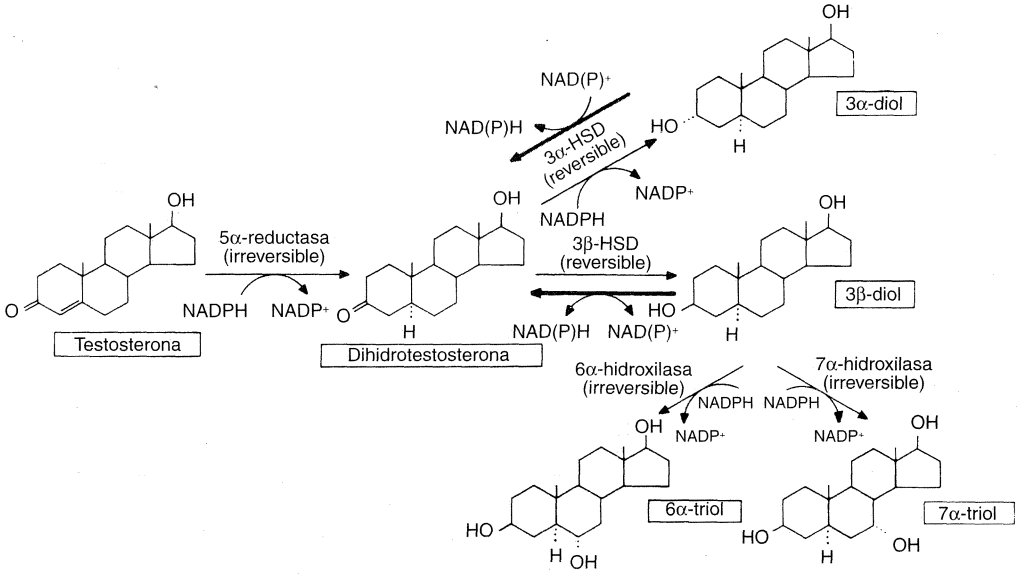


Fig. 37-7. Vías metabólicas de la testosterona en la próstata. La 5α-reductasa se metaboliza en forma irreversible a la testosterona para formar el andrógeno activo, dihidrotestosterona (DHT), que luego se convierte de modo reversible en 3α-dioles o 3β-dioles. Estos últimos se inactivan de manera irreversible y se transforman en 6α-dioles o 7α-trioles, más solubles.

1985). Más del 90% de la testosterona se transforma de manera irreversible en el andrógeno prostático principal, la DHT (véase fig. 37-7), por medio de la acción de la forma reducida del fosfato del dinucleótido nicotinamida-adenina (NADPH) y la enzima 5α-reductasa localizada en el retículo endoplasmático y en la membrana nuclear. La enzima 5α-reductasa reduce el enlace insaturado entre la posición 4 y 5 para formar el producto 5α-reducido de la DHT. El K_m para la testosterona es 8,3 nM y su nivel sérico se encuentra solo en el intervalo entre 0,5 y 3,0 nM, lo indica que la enzima no puede estar saturada porque el sustrato de la testosterona sería menor que el valor K_m (Bruchovsky y Dunstan-Adams, 1985). Estos autores comunicaron un incremento de 10 veces en la velocidad máxima ($V_{máx}$) en el tejido estromal en comparación con el epitelio. Observaron que en la estroma se formaban 262 *p*mol de DHT/30 min/mg de proteína a partir de la testosterona y menos del 10% de esa cantidad con un $V_{máx}$ de 19 en el epitelio. El K_m estromal era 76 nM y es llamativo que pueda haber alteraciones de las enzimas o sus mecanismos regulatorios o diferentes isoformas.

En el ser humano, la rata y el mono hay dos isozimas de la 5α-reductasa (cuadro 37-3). Las isozimas del ser humano y la rata están compuestas por 254 a 260 aminoácidos con un peso molecular de 28.000 a 29.000. Estas enzimas están N-glucosiladas y O-glucosiladas, y tienen un porcentaje elevado de aminoácidos hidrófobos distribuidos a lo largo de la enzima. Se comunicó la localización de los genes de las isozimas de la 5α-reductasa humana: el tipo I se encuentra en el extremo del brazo corto del cromosoma 5 y el tipo II se ubica en el brazo corto del cromosoma 2. Hay un 49% de homología entre los tipos I y II de la enzima en el ser humano.

Russell y Wilson (1994) revisaron en detalle las propiedades de estas enzimas y McConnell (1995), sus efectos sobre el desarrollo prostático. Por su parte, Rittmaster (1994) examinó el efecto de la finasterida sobre la actividad de la 5α-reductasa. El tipo I de la enzima se halla en la piel y en el cuero cabelludo del adulto, y se cree que está comprometido en la formación del cabello. Está presente en menor medida en el epitelio y la estroma prostáticos. Esta isoforma se encuentra en niveles normales en hombres con deficiencia de 5α-reductasa congénita. **El tipo II de la enzima se halla mutado en la deficiencia de la 5α-reductasa y es la isoforma dominante que se encuentra en la glándula prostática**. Aparece en las células basales del epitelio y en las estromales, pero está ausente en las células epiteliales secretorias. Esto planteó la posibilidad de que la estimulación de las células epiteliales por la DHT sea consecuencia de la DHT originada en las células basales o de la estroma. Silver y col. (1994a, 1994b) estudiaron la expresión específica del tipo celular de estas reductasas como también su regulación. Al parecer, en la próstata el tipo II de la 5α-reductasa no cambia de manera notable en los individuos sometidos a una ablación andrógenica a corto plazo.

Berman y col. (1995) examinaron la distribución de las dos isozimas de la 5α-reductasa en el tracto urogenital del feto de la rata. Entre los 17 y 21 días de desarrollo, la expresión del gen del tipo I predominaba en las células epiteliales, mientras que el gen del tipo II se hallaba limitado a las células mesenquimatosas. Esto es cierto tanto para el tracto urogenital dependiente de la testosterona como para el dependiente de la DHT. Estos autores observaron que los andrógenos podían estimular la expresión del gen del tipo II en el tracto urogenital, pero no del tipo I. Además, propusieron que el gen del tipo II de la 5α-reductasa muestra un control de retroalimentación positiva en el que el producto de la enzima, la DHT, puede estimular la expresión del gen; sin embargo, no hay evidencia de esa regulación para cualquiera de los genes de la 5α-reductasa que se haya detectado en el feto.

Cuadro 37-3. *Propiedades y distribución de los tipos 1 y 2 de la 5α-reductasa*

	Tipo I	*Tipo II*
Humano		
Cromosoma	5p15	2p23
Peso molecular	29.000	28.000
Aminoácidos	259	254
Exones	4	4
Intrones	5	5
Homología	49%	49%
pH óptimo	Alcalino (6-8,5)	Ácido (5,0)
Km de testosterona (μM)	1,5	0,1-1,0
Ki finasterida (nM)	325	12
Vida media, hora	20-30	20-30
Deficiencia de la 5α-reductasa	Normal	Mutado
Células prostáticas		
Epiteliales	–	–
Basales	–	+
Estromales	–	+
Piel	+	–
Rata		
Células prostáticas		
Epiteliales	–	–
Basales	+	–
Estromales	–	+

En resumen, la 5α-reductasa es de gran importancia porque su producto, la DHT, tiene una preponderancia considerable en la diferenciación de la próstata durante el desarrollo fetal, y las mutaciones de la enzima dan lugar a una forma rara de seudohermafroditismo. En fisiología prostática, la expresión del gen de la 5α-reductasa está regulada por los andrógenos tanto en la próstata como en el hígado. Se cree también que la 5α-reductasa es responsable del patrón de calvicie masculino, el acné y el hirsutismo y a menudo se propuso que se halla involucrada en la HPB. Un inhibidor de la 5α-reductasa (la finasterida), un 4-aza-esteroide, es útil para controlar la HPB y la calvicie masculina en la población adecuada de pacientes.

En la próstata, después de la formación de la DHT a partir de la testosterona, se somete a la primera a una serie de reacciones metabólicas reversibles para formar el 3α-diol (5α-androstano 3α-17β-diol) y el 3β-diol (5α-androstano 3β-17β-diol) (fig. 37-8). Las enzimas que realizan esta transformación de la DHT son las oxidorreductasas 3α o 3β-hidroxiesteroides (3α-HEOR o 3β-HEOR). Estas enzimas emplean el fosfato del dinucleótido nicotinamida-adenina (NADP) como cofactor, pero, al contra-

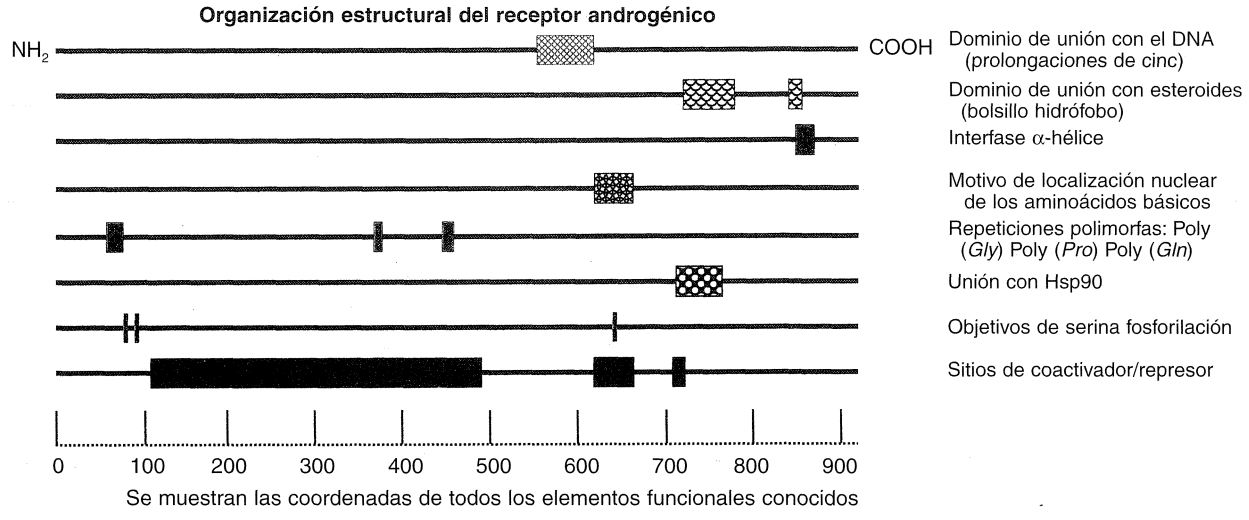


Fig. 37-8. Organización estructural del receptor androgénico. Los dominios funcionales identificados incluyen los sitios de unión coactivador/correpresor aminoterminal: los objetivos de fosforilación; las repeticiones polimorfas de glicina, prolina y glutamina; los dominios de unión con el DNA; las señales de localización nuclear y el dominio de unión con esteroides.

rio de lo que sucede con la 5α-reductasa, también pueden emplear el dinucleótido nicotinamida-adenina (NAD). El equilibrio para el metabolismo de la DHT favorece la formación de DHT; o sea, el grupo 3-hidroxi del 3α-diol y del 3β-diol se oxida para transformarse en 3-cetona presente en la DHT. Se sabe que la administración de 3β-diol a un animal actúa como un andrógeno potente a causa de su conversión rápida en DHT. Por otra parte, el 3β-diol no es muy eficaz como andrógeno debido a que se transforma de manera rápida e irreversible en la forma triol por hidroxilación en la posición 6α- o 7α- (véase fig. 37-8). Los trioles son productos finales del metabolismo de la testosterona pero son muy hidrosolubles e inactivos como andrógenos porque no pueden reconvertirse en DHT. Los esteroides también forman conjugados con glucurónido o sulfato, y se pueden segregar en una forma más soluble. **En resumen, la testosterona se transforma de manera irreversible en DHT, en equilibrio con otros esteroides reducidos en mayor medida por medio de la oxidación y la reducción en la posición 3. Los esteroides se inactivan por hidroxilación irreversible en trioles inactivos.**

Estrógenos y sinergia estrógenos/andrógenos

Los estrógenos no interrumpen el desarrollo de la célula prostática inducida por andrógenos sino, por el contrario, pueden ejercer sinergia sobre los efectos androgénicos. Esto se documentó bien en la próstata canina, por primera vez en un estudio clásico publicado por Walsh y Wilson (1976) y luego confirmado y extendido por De Klerk y col. (1979), Tunn y col. (1979) y Juniewicz y col. (1989). En los estudios mencionados, la administración simultánea de estradiol a perros castrados que recibían metabolitos del 5α-androstano, como DHT o 3α-diol, produjo un incremento del peso de la próstata de dos a cuatro veces, debido a un aumento en el número total de células, lo que representó una verdadera hiperplasia glandular. No se comprende el mecanismo de la sinergia andrógenos-estrógenos sobre el crecimiento prostático; sin embargo, se demostró que los estrógenos incrementan el contenido de receptores nucleares androgénicos en la célula prostática, quizás un factor importante en este fenómeno (Trachtenberg y col, 1981). Los estrógenos combinados con DHT también inducen otros cambios, como el aumento del metabolismo esteroide hacia la formación de DHT y colágeno, y la alteración de la modificación de la muerte celular. Coffey y Walsh (1990) resumieron estas alteraciones en relación con la HPB.

La sinergia de los estrógenos sobre el crecimiento inducido por andrógenos de la próstata del perro se observa solo con los andrógenos 5α-reducidos como la DHT o el 3α-diol, y no se registra cuando se administra testosterona (Walsh y Wison, 1976; De Klerk y col., 1979: Moore y col., 1979). Además, esta sinergia entre andrógenos y estrógenos en el perro no se presenta en la próstata de la rata (Ehrlichman y col., 1981). Es materia de conjetura si esta diferencia entre especies se debe a que la rata no desarrolla HPB mientras que el perro sí lo hace.

Los estrógenos son capaces de estimular los elementos estromales de la próstata, ya sea en forma directa o indirecta. Estos ensayos se llevaron a cabo en modelos animales, como el mono (Habenicht y Etreby, 1988) y el cobayo (Mawhinney y Neubauer, 1979; Mariotti y Mawhinney, 1983; Goodwin y Cummings, 1984; Neubauer y col., 1989). Los machos jóvenes que recibían antiandrógenos combinados con tratamiento con estrógenos no tenían próstatas agrandadas, pero sus elementos estromales se habían acrecentado en gran medida, en tanto que el componente epitelial había involucionado (deVoogt y col., 1987). En la HPB humana, el análisis total de los estrógenos en los núcleos estromales (58 fmol/mg de DNA) es cinco veces mayor que los encontrados en los núcleos epiteliales (9 fmol/mg de DNA) (Kozak y col., 1982). Se ignora para qué finalidad está destinada esta gran cantidad de estrógenos en el núcleo.

La distribución de los receptores de estrógenos y su compromiso con la próstata es heterogéneo, pero está claro que la estroma es su objetivo mayor (Krieg y col., 1981; Eaton y col., 1985; Schulze y Barrack, 1987a, 1987b; Mobbs y col., 1990). Todavía no se sabe si las cantidades modestas de receptores estrogénicos en la próstata (Donnelly y col., 1983; Mobbs y col., 1990) pueden dar cuenta de alguno de los crecimientos patológicos que se presentan en la glándula. Resultará de gran interés la localización de los receptores estrogénicos en compartimientos celulares específicos de la próstata, en particular en relación con su papel en el crecimiento de las células troncales, la muerte celular y la secreción de componentes de la matriz extracelular, como el colágeno.

Aún no está claro si la próstata puede producir alguna cantidad significativa de estrógenos y si los antiestrógenos constituirían un tratamiento eficaz para el crecimiento prostático anormal (Stone y col., 1986; Habenicht y Etreby, 1988; Oesterling y col., 1988; Neubauer y col., 1989). Es evidente que el tratamiento temprano con estrógenos en el período neonatal produce una impronta y retarda el crecimiento prostático, y que el papel de éstos en el desarrollo puede ser de importancia suprema (Naslund y Coffey, 1986, 1987; Prins y Birch, 1995). **Los estrógenos pueden provocar una metaplasia florida de células escamosas durante el desarrollo prostático que puede ser compensada por los andrógenos** (De Klerk y col., 1979; Juniewicz y col., 1989). De qué manera las células troncales regulan esto es de importancia capital para el papel de los estrógenos en el crecimiento anormal (De Klerk y col., 1979; Merck y col, 1982). Los estrógenos pueden tener otras acciones, incluido un efecto sobre la secreción prostática y el transporte de agua y electrólitos (Isaacs y col., 1983), como también potencial para afectar la musculatura uretral y su control neurológico (Schreiter y col., 1976).

Receptores esteroides

En casi todas las células del cuerpo los esteroides pueden entrar en el núcleo, pero solo unas pocas pueden retener indefinidamente este esteroide dentro del núcleo. Estas células poseen receptores específicos de esteroides que pueden regular los genes sensibles a andrógenos específicos en el interior del núcleo para alterar la expresión de ciertas proteínas. Es probable que la afinidad de los receptores androgénicos por el sitio aceptor nuclear al que se fija en el núcleo sea consecuencia de la combinación de la ligadura a secuencias específicas del DNA (elementos de respuesta androgénica) y una unión específica de tejido a factores correguladores. En el núcleo, la captación y la ligadura del receptor androgénico está regulada por la presencia del andrógeno que se une al receptor y altera su conformación. Cuando no se encuentran presentes los andrógenos, el receptor disminuye su afinidad para fijarse al núcleo y puede eliminarse con facilidad y, de hecho, en condiciones de castración, los receptores se dispersan hacia el citoplasma (Husmann y col., 1990). Las técnicas inmunohistoquímicas indican que, en presencia de andrógenos, los receptores androgénicos se localizan en mayor medida en el núcleo.

La próstata y las vesículas seminales contienen receptores androgénicos específicos de esteroides y de afinidad elevada (10^{-9} a 10^{-10} M K_d), saturables (100 a 1.000 fmol de receptor/mg DNA equivalentes de tejido) que Liao y col. describieron por primera vez en 1969. En cada célula hay 5.000 a 20.000 moléculas de estos receptores, muchas más que las de los sitios de respuesta androgénica a los que se pueden unir, cuyo número es probable que sea menor de 200. Las propiedades y la regulación hormonal de los receptores androgénicos, como también sus usos, se revisaron en detalle (Barrack y Tindall, 1987; Parker, 1991; Luke y Coffey, 1994a; Small y Prins, 1995; MacLean y col., 1997; Whitfield y col., 1999).

Gen del receptor androgénico

La clonación del receptor androgénico humano y su expresión fue un hito en el estudio del mecanismo de acción androgénica (Chang y col., 1988a; Lubahn y col., 1988a, 1988b). Esta poderosa técnica nueva permite resolver muchos interrogantes en andrología (Brown y col., 1988; Tilley y col., 1990; Luke y Coffey, 1994a, 1994b). Este método impulsó el estudio de la secuencia del gen y su producto proteico, y acerca de cómo ésta se halla alterada en los síndromes de insensibilidad androgénica hereditarios y también de la función receptora (Chang y col., 1988b; Lubahn y col., 1988a, 1988b; Marcelli, 1990; Kuiper y col., 1989; Tilley y col., 1989). El gen del receptor androgénico se encuentra en el brazo largo del cromosoma X entre el centrómero AJ q11-q13.

Debido a que en el macho hay un solo cromosoma X, hay una copia única del alelo. La secuencia de codificación de este gen se divide en ocho exones transcriptos y procesados en mRNA y luego traducidos en proteína. La totalidad de exones e intrones del DNA constituye un gen largo que se extiende por 54 kb (Marcelli, 1990), pero que, para su mensaje final, requiere solo 9,6 kb, esto es, el 17% del gen total. Esta es una organización muy similar a la de otros muchos receptores esteroides que también contienen información a partir de ocho exones, como los de la progesterona y los estrógenos.

El receptor androgénico es miembro de una superfamilia de receptores nucleares, que constituye un grupo de factores de transcripción pasibles de inducción por ligadura. Esta superfamilia cuenta con más de 200 miembros en la actualidad. Todos estos receptores comparten ciertas características estructurales que les permiten regular la expresión del gen, si bien todavía no se identificaron las sustancias vinculadas con muchos de ellos (los así llamados receptores huérfanos). Entre éstos se encuentran los receptores de los glucocorticoides, el ácido retinoico (RXR y RAR), la vitamina D, los estrógenos y la progesterona, los PPAR-γ y muchos "receptores huérfanos". Como ocurre con otros receptores esteroides, la estructura de los androgénicos está dividida en tres dominios modulares distintos: el amino-terminal, el de unión con el DNA y el de unión con la sustancia ligadora o ligando, carboxiloterminal. Pese a la similitud en la organización estructural de todos los receptores nucleares, la activación de cada uno produce respuestas celulares con dife-

rencias notables. Los análisis mutacionales del receptor androgénico humano permitieron un mapeo detallado de una variedad de funciones diferentes, cuyo diagrama puede observarse en la figura 37-8.

Aguas arriba (en dirección 5') del sitio de iniciación transcripcional se halla el elemento regulatorio del gen que controla su expresión. Es inusual que contenga la caja GC en lugar de la clásica TATA o CCAAT que por lo común se encuentra en los promotores de los genes. Cercano al sitio de iniciación, localizado solo a 70 bp aguas arriba, hay una región rica en purinas de 50 bp que corresponde al elemento en función *cis* para la transcripción del receptor androgénico. Hay otros elementos en función *cis*, incluidos un AP-1 (unido por un heterodímero de c-*fos* y c-*jun*), un elemento sensible al ácido retinoico (RARE) como también un elemento sensible al cAMP (AR/CRE1). Esto sugiere que la regulación de la expresión del gen del receptor androgénico puede involucrar el cAMP y la activación del c-*fos*/c-*jun*, o de los retinoides (Kuiper y col., 1989; Faber y col., 1993; Mizokami y col., 1994; Young y col., 1994).

La activación del receptor androgénico parece ser una función con varios pasos entre los que incluyen la formación del complejo inicial con ciertas chaperoninas, la unión con los ligandos, la activación del receptor con modificaciones postranslacionales, la dimerización, la localización nuclear y la unión del receptor con ciertos complejos coactivadores transcripcionales que remodelan la cromatina, la demarcación del sitio de iniciación y la estabilización de la maquinaria de la RNA polimerasa II para vueltas repetidas de transcripción. Cada una de estas características se comenta en el contexto de los aspectos estructurales conocidos del receptor, como se diagrama en la figura 37-8.

Unión con la chaperonina

Inmediatamente después de la producción naciente de la proteína en el ribosoma, el receptor forma complejos con otras proteínas diversas, denominadas chaperoninas. Éstas forman un complejo agregado conocido como 8S, en referencia a su tamaño después del análisis del gradiente de sedimentación con sucrosa. Este complejo de chaperonina puede tener hasta ocho componentes (Hsp90, Hsp70, Hip, p60, p23, FKBP51, FKBP52 y Cyp40), que sirven para regular el receptor dentro de un pool inactivo (fig. 37-9).

Por analogía con el receptor de la progesterona, que se investigó en detalle en relación con la biología molecular del complejo de chaperonina (Nair y col., 1996; Smith, 2000), el receptor androgénico puede disociarse en una forma monomérica (4S en el gradiente de centrifugación con sucrosa), que se encuentra en equilibrio con la forma 8S, la especie preponderante en el complejo de chaperonina. Este complejo más grande puede verse en particular favorecido en virtud de la acción de masa sola, a causa de que las proteínas del shock térmico tienden a hallarse entre las más abundantes en la célula. Si bien el receptor androgénico no forma complejos, es susceptible de varios pasos del proceso postraduccional, como fosforilación, glucosilación o unión con los esteroides. Estas interacciones pueden entonces inhibir la reagregación con la chaperonina, y conducir ya sea a una activación dependiente de los ligandos, una independiente de estas sustancias o una inactivación del receptor con degradación mediada por los proteosomas. La evidencia para ese mecanismo implica una secuencia PEST similar a una en el receptor de la vitamina D que está presente en la región más importante de todos los receptores androgénicos conocidos de los mamíferos, lo que sugiere que puede actuar en el recambio de los receptores androgénicos mediado por los proteosomas. Además, la inhibición de los proteosomas conduce a un incremento significativo de las isoformas de los receptores androgénicos (Sheflin y col., 2000).

Dominio de unión con el DNA

Cercana al final del exón 1 y extendiéndose hacia el 3, se encuentra la secuencia de codificación para el dominio de la unión con el DNA. Este dominio en el receptor androgénico cuenta con 72 aminoácidos con abundancia de cisteína, que codifican para dos prolongaciones de cinc, que permiten el reconocimiento específico de ciertas secuencias del DNA, denominadas elementos de respuesta andrógenica. En los casos típicos estos elementos son repeticiones palindrómicas, separadas por un espaciador de tres nucleótidos, por ejemplo, GG(A/T)ACAnnnTGTTCT (Roche y col., 1992).

La cristalografía con rayos X de ciertos receptores esteroides (GR y PR) mostró que la primera prolongación de cinc gobierna la especificidad de la secuencia de unión por el contacto directo con las bases del DNA en la hendidura principal, mientras que la segunda prolongación de cinc estabiliza el complejo DNA-proteína mediante el contacto con la columna fosfato-azúcar. Si bien la interacción DNA-proteína parece limitarse en mayor medida a estas prolongaciones de cinc, las secuencias en la región aminoterminal parecen importantes para estabilizar estas estructuras, de modo que las mutaciones en esta región producen una disminución leve en la afinidad de unión con el DNA. Este dominio de las prolongaciones de cinc en la molécula del receptor esteroide se encuentra conservado en grado sumo. Esta región del exón 2-3 tiene un 79% de homología con el receptor de progesterona, un 76% con el de glucocorticoides y un 56% con el de estrógenos (Chang y col., 1988a). La homología más cercana con el receptor de andrógeno es el de progesterona (Chang y col., 1988b; Lubahn y col., 1988; Marcelli y col., 1990). Las mutaciones de los aminoácidos en esta área del receptor androgénico pueden hacerlo incapaz de activar los genes sensibles a los andrógenos (Govindan, 1990) y constituyen las bases de uno de los síndromes de insensibilidad androgénica hereditaria.

El dominio de unión con el DNA se fija a su sitio regulador del DNA análogo, conocido como elemento de respuesta hormonal. Los elementos de respuesta hormonal pueden dividirse en grupos diferentes sobre la base de las características estructurales comunes a las que los grupos completos de receptores son capaces de unirse. Entre los elementos de respuesta de clase I se incluyen el

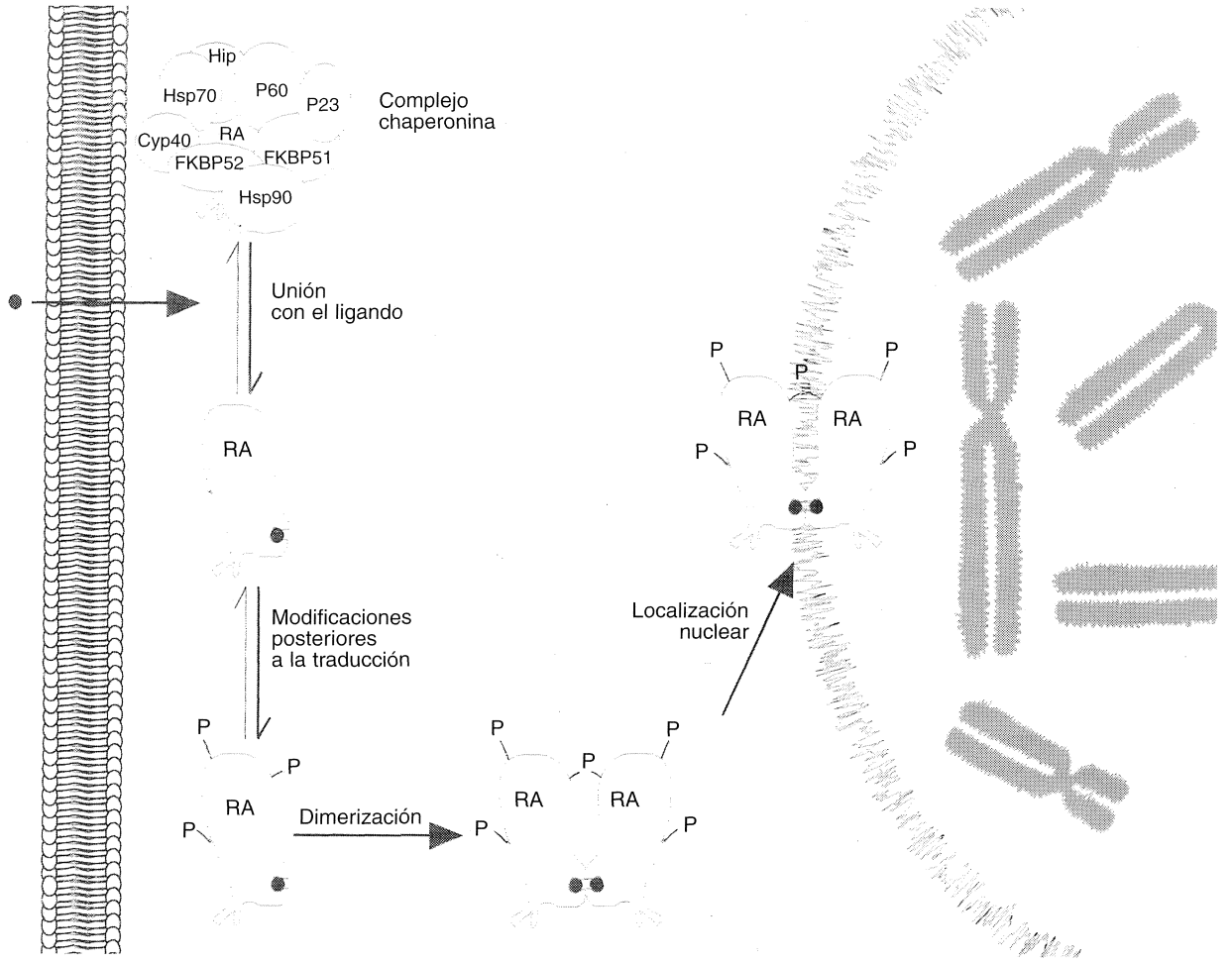


Fig. 37-9. Esquema resumido de la acción del receptor androgénico (RA) en el citosol. El RA se une con el complejo chaperonina antes de la activación por la unión con el ligando. Una vez que está unido, por medio de la modificación postraduccional se producen varios pasos de activación, incluidos la fosforilación, la glucosilación, la objetivación del proteosoma y la dimerización. Los dímeros activados sufren transporte activo a través del proceso de localización nuclear mediado por importinas.

receptor glucocorticoide, el de progesterona y el de mineralocorticoide y se caracterizan por una secuencia de consenso de medio sitio de TGTTCT. Los de clase II comprenden los receptores estrogénicos, cuya secuencia de medio sitio es TGACC. Los elementos de respuesta hormonal a los que se demostró que se unían los receptores androgénicos pertenecen al subgrupo clase I (Tan y col., 1990).

Mediante el ensayo de selección del sitio de unión del RNA con una proteína de fusión del receptor androgénico, se determinó una secuencia de consenso para el elemento de respuesta androgénica, que es GG(A/T)ACAnnnTGTTCT (Roche y col., 1992). Estos sitios de unión se caracterizan por una repetición palindrómica invertida con un eje díade de simetría, lo que indica que los receptores están unidos de una manera cabeza a cabeza. Sin embargo, en época reciente se encontró que el elemento de respuesta androgénica del promotor de probasina de la rata es una repetición directa, lo que demuestra que, en esta situación, la unión se produce de manera cabeza-cola (Schoenmakers y col., 2000). De este modo, el receptor puede ser capaz de dimerizar y regular los genes en más de una configuración. Entre los elementos de respuesta androgénica identificados hay algún grado de variación secuencial (Luke y Coffey, 1994b).

Dominio de unión con los ligandos

La activación dependiente de los ligandos se caracteriza por la dimerización receptor-sustancia, traslocación nuclear y activación subsiguiente (o represión) del gen diana. Se considera que la unión de la DHT o la testosterona al dominio de unión con la sustancia puede facilitar estos procesos, si bien la afinidad de unión con la DHT es significativamente mayor que la de la testosterona. Para la activación se requiere la unión del andrógeno al dominio de unión con el ligando, carboxiterminal; sin embargo, la deleción de este dominio puede dar lugar a un receptor androgénico activo en forma constitutiva. De esta manera, al menos parte de la interacción con el complejo de chaperonina compromete la porción carboxi del receptor (Marcelli y col., 1990).

Sin embargo, pequeñas mutaciones puntuales en la región de unión con el ligando pueden llevar a producir cambios significativos en las características de la acción del receptor androgénico. Por ejemplo, una simple mutación puntual en el dominio de unión con el ligando del receptor androgénico (codon 877, Thr→Ala), identificado en la línea celular LNCaP del cáncer de próstata, lo convierte en débilmente inducible por los esteroides inapropiados como la progesterona, en tanto que retiene su capacidad para recibir estímulo de los andrógenos. Estas mutaciones con frecuencia se encuentran en muestras de cáncer de próstata humano (Gaddipati y col., 1994). Marcelli (1990) informó que las mutaciones en el receptor androgénico en los aminoácidos 587 o 794 son inactivas en los ensayos para la unión con el andrógeno y la activación transcripcional. Sin embargo, la eliminación de los aminoácidos desde el 708 hasta el extremo carboxil en el 917 (o sea, el dominio de unión con el ligando íntegro) conduce a la síntesis de una proteína que no se une con los andrógenos pero conserva su función para activar transgenes.

Dimerización

La identificación de la estructura palindrómica de ciertos elementos de respuesta hormonal para todos los receptores esteroides dio lugar a la propuesta de que estos factores de transcripción se unían al DNA como un dímero. Los análisis subsiguientes de las interacciones receptor-DNA confirmaron esta hipótesis y ahora se considera que la dimerización representa un paso importante en la regulación de la acción de los receptores esteroides. Todos ellos conservan una repetición heptada hidrófoba dentro del dominio de unión con los ligandos entre los codones 859 y 880 que se cree necesaria para su gran afinidad por la dimerización. La eliminación de estas secuencias conduce a una disminución de esta afinidad, presumiblemente por la acción de las prolongaciones de cinc unidas al DNA sobre los elementos de respuesta androgénica palindrómicos. La supresión del dominio de unión con el DNA no inhibe la afinidad firme por la dimerización presente en el dominio de unión con el ligando. Esta potente señal de dimerización parece relacionarse con una interfaz de alfahélice hidrófoba formada por la heptada conservada. La mayoría de los elementos de respuesta androgénica presentan una estructura de repeticiones invertida; sin embargo, la identificación reciente de elementos que evidenciaban repeticiones directas sugiere que puede haber más de un tipo de homodímero.

Modificaciones posteriores a la traducción

Un vez que el receptor androgénico se unió al esteroide y se disoció del complejo de chaperonina, se hace susceptible a una variedad de modificaciones posteriores a la traducción, y cualquiera de ellas puede afectar la función y el recambio del receptor en grado significativo. Por ejemplo, el receptor androgénico puede fosforilarse en la próstata ventral de la rata, y se ha comunicado que esto se produce mediante una proteincinasa nuclear dependiente del cAMP (Goueli y col., 1984; Kemppainen, 1992). La fosforilación del receptor puede constituir un mecanismo importante en la traslocación nuclear de los receptores esteroides, como también en la unión con el DNA y la regulación transcripcional.

La estimulación de la fosforilación parece óptima con la unión de un agonista androgénico, porque los antagonistas como la flutamida favorecerían el estado desfosforilado, lo que sugiere que la condición de fosforilación puede asociarse con la actividad final del receptor (Wang y col., 1999). Se halló que los residuos de serina y tirosina estaban fosforilados en otros receptores esteroides (revisado en Landers y Spelsberg, 1992; Sadar y col, 1999). Además de la fosforilación por la proteincinasa A (PKA), los receptores androgénicos también parecen estimular las proteincinasas activadas por mitógenos (MAPK), que pueden proporcionar un nivel diferente de la regulación de la actividad del gen, debido a que estas cinasas a menudo modulan otros factores de transcripción, como Elk-1 (Peterziel y col., 1999). La próstata es una fuente rica en fosfatasas ácidas, por lo que algunos investigadores sugirieron que estas enzimas pueden actuar en la regulación de los residuos fosfotirosil del receptor androgénico y participar en su desfosforilación e inactivación (Goldsteyn y col., 1989), aunque esta relación no es causal.

Localización nuclear

Después de su activación por el ligando esteroide, el receptor androgénico se transporta hacia el núcleo a través del complejo del poro nuclear mediante un proceso que compromete al menos dos señales de localización nuclear (NLS). La evidencia para la traslocación nuclear dependiente de las NLS se estableció bien y se puede encontrar en una variedad de proteínas nucleares, incluido el antígeno T grande SV40. En la mayoría de los casos es un tramo de aminoácidos básicos. El prototipo de NLS del antígeno T grande SV40 es PKKKRKV, aunque se implicaron otras secuencias básicas diversas.

La localización nuclear del receptor androgénico parece involucrar numerosos pasos, incluidos la unión del aminoácido básico NLS con las importinas a y b, y el acarreo del complejo de importinas hacia el poro nuclear, la translocación en el núcleo y la liberación de la carga mediada por el Ran-GTP (Corbett y Silver, 1997; Görlich, 1997; Nigg, 1997; Brodsky y Silver, 1999). Dos regiones de los receptores esteroides ganaron atención como reguladores de su tráfico. La primera es la segunda prolongación de cinc unida al DNA (DBD) junto con la región de la bisagra lateral (NL1) que es una señal bipartita constituida por una señal central ^{628}RKLKKLGN y leucinas en los flancos (Kemppainen y col., 1992; Ylikomi y col., 1992; Poukka y col., 2000). Sin embargo, esta señal central, considerada un péptido nuclear, no es suficiente por sí sola para lograr una traslocación de alta eficiencia y, por analogía con otros receptores esteroides, puede haber NLS adicionales en el dominio de unión con el esteroide (Kemppainen y col., 1992). La NL1 actúa de manera esencial y participa en una importación nuclear rápida, que, en el caso de un receptor glucocorticoide, se demostró que estaba conectada con una unión con la importina a (Savory y col.,

1999). Un número de correguladores de la transactivación mediada por receptores esteroides interactúa con las regiones que abarca a las NL1 (Jackson y col., 1997; Moilanen y col., 1998a, 1998b; Powers y col., 1998; McKenna y col., 1999; Poukka y col, 1999). Algunas de estas proteínas, como las SNURF y las Ubc9, pierden su capacidad de interactuar con los receptores androgénicos cuando se destruye la región superpuesta con la NL1 bipartita (Moilanen y col., 1998a; Poukka y col, 1999, 2000). La segunda NLS (NL2) del receptor glucocorticoide es independiente de la importina a y se halla encajada en el dominio de unión con el ligando (Picard y Yamamoto, 1987; Savory y col., 1999), pero, de modo similar a lo que sucede con los receptores de estrógenos y progesterona (Ylikomi y col., 1992), todavía se desconoce la localización exacta de la NL2 inducible por hormonas del receptor androgénico.

Cuadro 37-4. *Lista abreviada de coactivadores considerados receptores androgénicos*

ARA 54
ARA 55
ARA 70
ARA 160
β-catenina
CBP/p300
FHL2 (específico del RA)
HBO1
p160
pCAF/GCN5
PGC-1
PNRC
SNURF
SRC1
TIF2
Tip60
TRAP/DRIP
Ubc9

Dominios de activación transcripcional

Una vez que el receptor androgénico alcanzó la traslocación en el núcleo, debe coordinar la unión con un número de factores asociados, conocidos como coactivadores y correpresores, que, a continuación, regulan la expresión del gen (fig. 37-10). En el cuadro 37-4 se ofrece una lista de coactivadores identificados en época reciente. La mayoría de estos factores interactúa de manera promiscua con muchos receptores esteroides, aunque de rutina se descubren factores específicos nuevos de los receptores androgénicos.

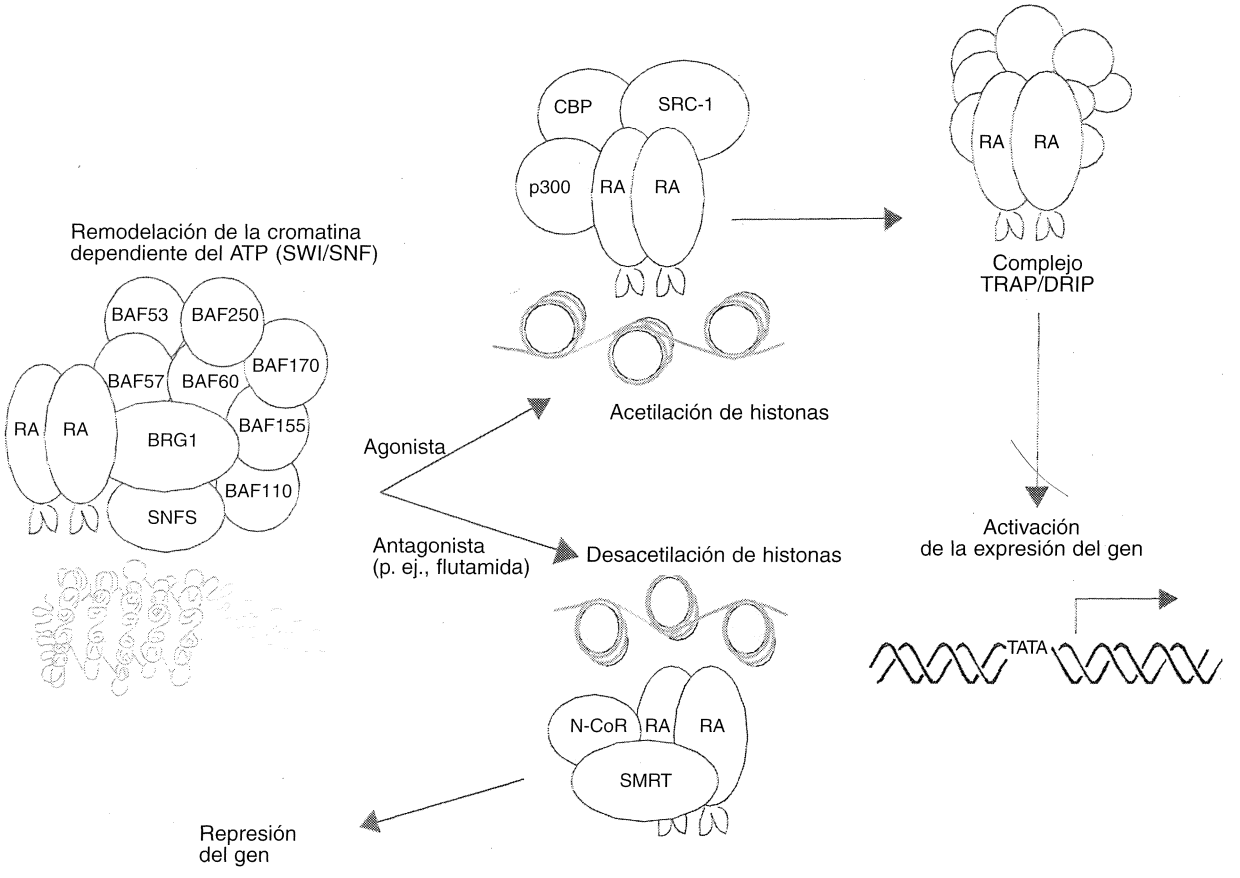


Fig. 37-10. Esquema resumido de la acción del receptor androgénico (RA) después del transporte nuclear. El RA se une a un gran número de proteínas correguladoras. Si bien el orden y la cinética temporal no han sido definidas con precisión, se puede dividir el proceso desde el punto de vista funcional en remodelación de la cromatina, acetilación y desacetilación de la histona, y regulación transcripcional.

Debido a que el número de posibles correguladores excede con claridad la capacidad de un solo receptor para la interacción directa, la hipótesis más probable es que la activación transcripcional provocada por un receptor androgénico compromete varios factores que actúan de manera secuencial y combinatoria para reorganizar los templados de cromatina (Pollard y Peterson, 1998). Resta dilucidar el tiempo preciso y la secuencia de unión de estos factores; sin embargo, por lo general es posible fragmentar estos procesos en forma empírica en el remodelado de cromatina/nucleosoma (un proceso dependiente de energía), la actividad de la histona acetiltransferasa y el reclutamiento subsiguiente de los factores asociados con la proteína de unión a la secuencia TATA (TAF), todos los que promueven una tasa incrementada de transcripción genética por la RNA polimerasa II. Bajo determinadas circunstancias, como la unión de un receptor antagonista androgénico (p. ej., flutamida), la actividad de la histona acetiltransferasa se encuentra en realidad inhibida y puede producirse la transrepresión. Esta inhibición de la expresión genética parece comprometer las proteínas correpresoras nucleares N-CoR y SMRT (Glas y Rosenfeld, 2000). Otras proteínas, como las del gen HBO1, pueden desempeñar un papel similar (Sharma y col., 2000). Las deleciones N-terminales en la región (46-408) conducen a una represión negativa dominante de la activación transgénica inducible por hormonas, lo que indica que las funciones del coactivador requieren una interacción dentro del sitio y que, en ausencia de esta región, el receptor forma complejos disfuncionales en la cromatina (Palvimo y col., 1993).

El dominio transcripcional del receptor androgénico se halla codificado en el exón 1, el más largo de los exones, que contiene 1607 bp. El análisis de esta región revela tres regiones homopoliméricas repetidas, incluida una repetición de alrededor de 20 glutaminas seguida por un espacio que contiene ocho prolinas repetidas y 23 unidades de glicina (véase fig. 37-8). Las repeticiones de glutamina forman un pliego beta, que ayuda a crear una cremallera polar. Ésta favorece las interacciones proteína-proteína. En las levaduras la fusión de este tipo de repeticiones poliméricas de glutamina con el dominio de unión con el DNA de GAL4 genera un incremento en la actividad transcripcional, lo que demuestra la importancia de esta región para promover la activación *trans*génica (Gerber y col., 1994).

En estudios recientes se demostró que las repeticiones de poliglutamina parecen interactuar en forma directa con el C-terminal del factor de transcripción p160 (Irvine y col., 2000). Además, pueden experimentar mutaciones somáticas en el cáncer de próstata (Schoenberg y col., 1994). En la población normal, una repetición puede variar en una longitud de 11 a 31 residuos, lo que implica un polimorfismo alélico verdadero. Esto significa que diferentes personas cuentan con alelos con diversas unidades repetidas de poliglutamina.

Esta variación se halla definida racialmente y se sugirió que esto puede relacionarse con las diferencias en las tasas de incidencia del cáncer de próstata en los diferentes grupos étnicos. En los blancos la longitud de la repetición CAG más común es el valor modal de 21, mientras que en los afroamericanos se acorta a 18 y en los asiáticos se alarga a 23. Cuanto más largas sean las repeticiones de glutamina, menor será la capacidad del receptor androgénico para activar los genes diana. En estudios chinos basados en poblaciones se demostró que los polimorfismos de mayor longitud observados en este grupo parecen relacionarse en forma directa con el riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Esto contribuye para confirmar la suposición de que los polimorfismos de poliglutamina pueden ser la causa, en parte, de las diferencias en el riesgo de desarrollar cáncer de próstata que hay entre los afroamericanos y los americanos blancos (Hsing y col., 2000).

Kantoff y col. demostraron que los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata tendían a presentar un grado más alto y un estadio más avanzado si sus polimorfismos de poliglutamina eran cortos (Giovannucci y col., 1997), un hallazgo similar al de la experiencia del doctor Barrack con la base de datos de Hopkins (Hakimi y col., 1997). Los pacientes con atrofia muscular bulbar y espinal vinculada con el X, denominada enfermedad de Kennedy, poseen una repetición mayor de glutamina en el orden de 40 a 60. Los receptores androgénicos en la enfermedad de Kennedy exhiben menor actividad de transactivación (LaSpada, 1991). Además, los hombres con infertilidad tienen polimorfismos más largos del receptor androgénico que los controles sanos (Tut y col., 1997). Es obvio que los estudios genéticos de las enfermedades hereditarias como la insensibilidad androgénica y la sobrevirilización, como también de las modificaciones que se presentan en las mutaciones del receptor androgénico asociadas con el cáncer de próstata y sus propiedades biológicas, servirán de gran ayuda para revelar el papel del receptor androgénico del ser humano en relación con su estructura.

Remodelación de la cromatina dependiente del receptor androgénico

Parte de la especificidad del tejido y del gen en el reconocimiento de los receptores y el DNA puede depender de la organización del DNA dentro de los diferentes núcleos (Getzenberg y col., 1990). El complejo del receptor esteroide puede interactuar solo con genes en las regiones "abiertas" o las que se hallan en las formas activas para la transcripción. Hay estudios en los que se demostró que estas regiones abiertas de cromatina de conformación alterada pueden extenderse hasta 100.000 bp en longitud, o más de 10 veces el tamaño de un gen típico, que por lo común varía entre 1.000 y 10.000 bp. No se sabe cómo se altera la conformación de un región tan larga de DNA, pero puede producirse por medio de la unión a estructuras como la matriz nuclear, que puede ordenar dominios amplios entre los 60.000 y los 120.000 bp. Se considera que los receptores nucleares interactúan con los complejos de remodelación de la cromatina de un modo dependiente del ATP y esto puede constituir uno de los pasos más tempranos en la regulación última de ciertos genes diana (Glass y Rosenfeld, 2000).

Estos complejos implican la multisubunidad humana SWI-SNF, que se demostró que remodela los templados

de polinucleosoma y mononucleosoma de manera dependiente de ATP (Peterson y Tamkun, 1995). Las subunidades hSWI-SNF ATPasa aisladas, BRG1 y hBRM también exhiben estas actividades (Phelan y col., 2000). El complejo SWI-SNF es bastante largo y contiene numerosas subunidades, muchas de las cuales hacen contacto con una variedad de componentes del nucleosoma y la matriz nuclear. Entre estos componentes se incluyen BAF 53a, BAF 57, BAF 60, BAF 110, BAF 155, BAF 170, BAF 250, BRG1, BRM y SNF5. Como la cromatina condensada convierte los genes en inaccesibles para la transcripción, la combinación de un receptor esteroide junto con la formación del complejo SWI-SNF parece ser crítica para la remodelación apropiada del nucleosoma que permite que los genes diana adecuados sean accesibles para su regulación (Sudarsanam y Winston, 2000).

Una vez que el complejo receptor SWI-SNF logró "abrir" con éxito la estructura de la cromatina para permitir la regulación transcripcional, el receptor androgénico puede interactuar con un grupo de cofactores claramente diferente. Esto es, la modificación de la histona parece ser un requisito para la expresión genética óptima. En la mayoría de los modelos probados las tasas de transcripción genética en realidad, se correlacionan con el grado de acetilación de la histona. En otras palabras, las regiones hiperacetiladas de la histona corresponden a las de mayor transcripción genética, mientras que las hipoacetiladas se correlacionan con las de menor transcripción (Pazin y Kadonaga, 1997). Se encontró que un número de complejos de histona acetiltransferasa se asocia con receptores nucleares, incluido el receptor androgénico. Entre éstos se encuentra el p/CAF, un homólogo del GCN5 de la levadura, que participa en el complejo SAGA de este microorganismo. Este último contiene factores que poseen actividad HAT pero también presentan la proteína unida a TATA (TBP) y un número de factores asociados con TBP (TAF). Se demostró que la proteína p/CAF se asocia con el receptor del ácido retinoico y puede estar involucrada con numerosos receptores nucleares. También se sabe que se une a otras proteínas HAT, como CBP/p300, que no solo acetila las histonas sino también otros factores de transcripción. El complejo CBP/p300 es un coactivador esencial para muchos genes y puede servir en realidad como andamiaje molecular en la estimulación de la transcripción genética (McKenna y col., 1999). Entre estos complejos se incluye el coactivador SRC-1.

La lista de coactivadores asociados con receptores nucleares y con el receptor androgénico en particular es exhaustiva y, por ahora, incompleta. En el cuadro 37-4 se ofrece una lista breve de factores que se encontraron asociados con el receptor en este nivel de la regulación genética. Entre los más importantes se halla el coactivador-1 del receptor esteroide (SRC-1), que posee una actividad HAT leve y parece requerirse para la estimulación óptima de la transcripción dependiente de esteroides. Entre otros factores adicionales se encuentra el SRA, un RNA estructural necesario para que el complejo coactivador funcione de manera óptima (Lanz y col., 1999) y el coactivador p160, que parece requerirse para la activación dependiente de hormonas y se cree que actúa en forma directa con las repeticiones de poliglutamina encontradas en el dominio de transactivación aminoterminal (Irvine y col., 2000):

La mayoría de los genes tiene una región regulatoria inmediatamente aguas arriba del sitio de comienzo transcripcional. Ésta se encuentra dividida en un elemento promotor central presente en todos los genes, como también otros elementos aguas arriba que sirven para regular el patrón de expresión genética global. Este elemento promotor especifica el sitio donde la RNA polimerasa II se fijará al DNA y determinará el punto exacto para la iniciación de la transcripción, un proceso en el que la RNA polimerasa copiará o transcribirá el código del DNA en mRNA. Esta área promotora comienza de –16 a –32 nucleótidos aguas arriba del sitio de iniciación del gen, se denominó caja de Goldberg-Hogness y contiene una secuencia de consenso de TATAAAAG. La enzima RNA polimerasa II se une a esta caja TATA como uno de los pasos iniciales de la transcripción.

Más alejado en sentido aguas arriba de la caja TATA se encuentra un segundo elemento de control del gen, conocido en términos genéricos como elemento de respuesta hormonal, que se identificó en muchos genes regulados por hormonas esteroideas y corresponde al sitio donde el receptor se fija al ANA. Como se estableció antes, en los genes regulados por andrógenos, esta área se denomina elemento de respuesta androgénica; del mismo modo, puede haber elementos de respuesta estrogénica, glucocorticoidea, etc., de acuerdo con las hormonas que los regulan. Esta área del elemento de respuesta hormonal puede contener varias secuencias discretas, pero su papel global es modular la frecuencia de la iniciación de la transcripción frente a frente con las interacciones con los factores transcripcionales. En un análisis independiente, se encontró que los receptores hormonales tiroideos se asociaban con proteínas purificadas afines y mejoraban en grado notable la transcripción libre de células dependientes de ligandos. Se denomina TRAP a este complejo (del inglés, *thyroid receptor associated proteins*) (Fondell y col., 1996). En una serie similar de experimentos, se aisló el mismo tipo de complejo para el receptor de la vitamina D, que se nombró DRIP (del inglés, *D-receptor-interacting proteins*) (Rachez y col., 1998). En análisis subsiguientes se reveló que compartían al menos nueve proteínas y este complejo de activador-cofactor enganchado (TRAP/DRIP/ARC) forma parte de un gran complejo coactivador compuesto utilizado por una variedad de factores de transcripción para la regulación de ciertos genes diana. Entre estos factores de transcripción se incluyen SREBP, NFκB y VP16 (Sun y col., 1998; Gu y col., 1999; Ito y col., 1999; Naar y col., 1999; Ryu y col., 1999).

En resumen, la caja TATA indica dónde se une la RNA polimerasa y dónde comienza la transcripción; los elementos de respuesta hormonal regulan con qué frecuencia debe transcribirse cuando está unida a un receptor hormonal. Esto se lleva a cabo por la presencia de ciertos cofactores en el complejo TRAP/DRIP. Como se demostró que el elemento de respuesta hormonal de la secuencia del DNA es independiente de su posición u orientación, se asemeja a lo que se denominó el elemen-

to mejorador de la transcripción que se halló en muchos otros tipos de genes. La sección del elemento de respuesta hormonal puede variar su localización aguas arriba desde la iniciación del gen, desde –20 hasta –2.600 para varios tipos de hormonas. Con las hormonas esteroideas parece ubicarse cerca de –140 nucleótidos aguas arriba del sitio de iniciación. Por ejemplo, en el elemento de reconocimiento del receptor glucorticoide, el sitio se encuentra a alrededor de –140 y contiene una secuencia de nucleótidos AAAATGGAC. En los experimentos de mapeo de deleciones se indicó que el dominio de unión con el receptor en el elemento de respuesta hormonal se requiere de hecho para la unión con el receptor y es necesario para el control de la transcripción mediado por esteroides.

Una vez que el DNA se transcribe en mRNA, se adiciona al final una serie de unidades de adenina, llamada el extremo poli-A. Luego el RNA se corta y se empalma en pequeñas partículas nucleares denominadas *splicesomas* (del inglés *splice*, empalmar) localizadas en la matriz nuclear. Este empalme elimina del mensaje la porción del intrón. El mRNA final se despacha fuera del núcleo (se considera que se produce sobre componentes de la matriz nuclear) y traspone los poros del núcleo hacia los ribosomas, donde se transforma al mRNA en el producto proteico, un paso conocido como *traducción*. Las proteínas tienen secuencias específicas de aminoácidos que instruyen a la célula dónde embarcar la proteína en relación con los gránulos secretorios o con el área de la membrana. Las proteínas también pueden modificarse después de la traducción por la adición subsiguiente de hidratos de carbono, como los azúcares, que las transforman en glucoproteínas, o fosforilarse por acción de enzimas llamadas cinasas; este proceso se denomina *modificación postraduccional*. Con las señales apropiadas, bajo control neurológico, las proteínas secretorias entonces pueden excretarse en la luz de la próstata. Este proceso se genera cuando se forman las proteínas secretorias de la próstata y las vesículas seminales en la eyaculación. En la figura 37-6 se observa un esquema de este proceso en un sistema que podría incluir PSA y fosfatasa ácida, como también muchos otros productos proteicos cuyas síntesis regulan los andrógenos mediante las interacciones de los receptores.

Durante el desarrollo embrionario, el receptor androgénico aparece primero en el mesénquima de la próstata ventral y de las vesículas seminales de la rata y, unos pocos días más tarde en las células epiteliales. Se ignora qué es lo que regula el tiempo. **En el desarrollo de las vesículas seminales y los conductos de Wolff, la testosterona parece el andrógeno principal. En la próstata ventral, que se forma a partir del seno urogenital, el andrógeno primario es la DHT.** Tanto la testosterona como la DHT pueden unirse al receptor androgénico; sin embargo, sobre bases molares, la DHT es 3 a 10 veces más potente. Se considera que la menor potencia de la testosterona es resultado de su tasa rápida de desactivación una vez que se une, de modo que el equilibrio es consecuencia de la menor ocupación del receptor en comparación con la DHT en niveles tisulares similares. En un informe se indicó que en algunos casos puede producirse la regulación transcripcional mediada por el receptor androgénico aun en ausencia de la interacción directa de éste con los elementos de respuesta androgénica específicos (Kallio y col., 1995). Se comunicó que los receptores androgénicos son capaces de evocar tanto la transrepresión como la transactivación sin interactuar en forma directa con los elementos específicos de DNA, lo que señala que aquellos pueden reunirse con las unidades reguladoras dentro de los factores de transcripción y así alterar sus propiedades aun en ausencia de la unión directa del DNA a un elemento de respuesta androgénica.

Volvamos ahora la atención hacia la estructura del núcleo donde se produce y se integra la información genética, las interacciones del receptor androgénico y el procesamiento del mRNA. Esto sucede dentro de una estructura del núcleo muy ordenada determinada por una trama de andamiaje residual llamada matriz nuclear. Ésta provee una organización tridimensional al núcleo y al DNA.

Papel de la matriz nuclear en la acción androgénica

El DNA puede ser similar en cada célula de los diferentes tejidos del cuerpo, pero parece organizarse en una disposición tridimensional única en cada uno de los diferentes tipos celulares. Esta organización espacial del DNA al parecer está determinada en parte por la estructura y la arquitectura nuclear dictada por el elemento de andamiaje denominado *matriz nuclear*. Por lo tanto, se requiere más que solo un receptor esteroide y una secuencia del DNA con un elemento de respuesta androgénica para determinar la especificidad elevada de la acción hormonal androgénica. Se puede requerir la regulación de la conformación del DNA y su estructura tridimensional.

Hay evidencia firme que sustenta que los componentes estructurales del núcleo pueden organizar el DNA dentro de diferentes restricciones topológicas que permiten las interacciones de los receptores esteroideos específicos. También se considera que estas modificaciones estructurales de la topología del DNA pueden constituir una parte esencial de la diferenciación. Se propuso que la matriz nuclear representa un elemento estructural importante en este tipo de organización del DNA (Getzenberg y col., 1990). Además, es un sitio donde se unen los complejos receptores esteroideos y donde se organiza la localización de los genes activos que pueden expresarse por la acción de aquellos. La matriz facilita la localización de los genes diana y su conformación, a la vez que su cointeracción con los receptores esteroideos. Por esta razón comentamos las propiedades y la estructura de la matriz nuclear. Para obtener detalles adicionales, véase la revisión de Luke y Coffey (1994a, 1994b).

Barrack y Coffey (1980, 1982) fueron los primeros en demostrar que la matriz nuclear es un objetivo principal para la unión de andrógenos y estrógenos. Como la matriz se implicó en muchos acontecimientos nucleares importantes, podría constituir un objetivo ideal para la acción androgénica. La matriz también organiza al DNA y se sabe que las alteraciones en la estructura de la cromatina se afectan por la acción hormonal.

La matriz nuclear se definió como el subcomponente estructural dinámico del núcleo que dirige la organización funcional del DNA en bucles de dominio y suministra los sitios para el control específico de los ácidos nucleicos (Nelson y col., 1986; Getzenberg y col., 1990). En términos conceptuales, puede verse como el equivalente nuclear de la citomatriz o el citoesqueleto. La matriz nuclear contiene elementos nucleares residuales, incluidos el complejo poro-lámina, el nucléolo residual y una red interna de partículas ribonucleoproteicas (RNP) fijada a una malla fibroproteica dinámica (Berezney y Coffey, 1977). La matriz nuclear puede aislarse por extracciones secuenciales empleando detergentes no iónicos, digestión breve con DNasa I y un lavado pulidor con sal hipertónica. Las estructuras residuales de la matriz nuclear representan solo el 15% o menos de la masa nuclear original total. Se extrajo más del 98% del DNA, el 70% del RNA y el 90% de las proteínas nucleares y la estructura remanente se encuentra en esencia exenta de histonas y lípidos.

La matriz nuclear se implicó como un componente estructural importante en una variedad amplia de funciones biológicas. Desempeña un papel importante en la organización del DNA. Hay alrededor de 50.000 bucles de dominio en un núcleo, cada uno contiene cerca de 60 kbp de DNA y está adherido por su base a la matriz nuclear (Pardoll y col., 1980; Vogelstein y col., 1980; Luke y Coffey, 1994a, 1994b). La organización de estos bucles se mantiene durante la interfase y a lo largo de la metafase (Nelson y col., 1986). La topoisomerasa II, una enzima que modula el enrollamiento y la topología del DNA, se asocia con la matriz nuclear y el andamiaje mitótico del cromosoma. Se sabe que las hormonas activan los genes y alteran la estructura del DNA. En muchos estudios realizados con una amplia variedad de sistemas se demostró que los genes activos se asocian con la matriz nuclear, mientras que los inactivos para la transcripción se encuentran alejados de ésta. Esta localización de los genes activos ofrece evidencia de que la matriz cumple un papel organizador importante en la diferenciación, al ubicar los genes en configuraciones diferentes.

Los andrógenos pueden activar la síntesis del DNA y la replicación celular en los tejidos diana. La matriz nuclear también cumple un papel importante en la replicación del DNA. La matriz contiene sitios fijos para la síntesis del DNA (Pardoll y col., 1980) localizados en la base del bucle de DNA. Durante la síntesis de DNA los bucles de dominio se desarrollan mediante el complejo replicador adherido a la matriz. Por lo tanto, se demostró que la horquilla de la replicación del DNA, la DNA polimerasa, y el DNA recién replicado se asocian con la matriz nuclear. Es sencillo visualizar cómo la acción hormonal y la alteración de la estructura de la matriz nuclear podrían hacer impacto en la regulación androgénica de la síntesis del DNA y el crecimiento en una célula prostática.

La matriz nuclear también se relaciona con la síntesis de mRNA durante la transcripción. Los complejos transcripcionales se identificaron en la matriz nuclear. O'Malley y col. (Ciejek y col., 1982) observaron que más del 95% del precursor no procesado del mRNA para la ovoalbúmina se asociaba con la matriz nuclear en el oviducto del pollo. Cuando se eliminan las porciones de los intrones del RNA, el mRNA maduro se libera de la matriz nuclear, lo que impulsó a los investigadores a sugerir que la matriz nuclear estaba involucrada en el procesamiento del RNA. Marriman y van Venrooij (1985) informaron que todos los productos de la segmentación del RNA y los intermediarios de su procesamiento se encuentran firmemente unidos a la matriz nuclear. Una vez más, las alteraciones de las estructuras de la matriz nuclear por las interacciones con los receptores esteroides podrían afectar pasos importantes en la transcripción y el procesamiento del RNA. La matriz nuclear contiene sitios de fijación para las partículas pequeñas de ribonucleoproteínas nucleares (snRNP) que forman parte del sistema de empalmosomas nucleares, un elemento central en el procesamiento nuclear del RNA hasta el mRNA final que se transportará hacia el citoplasma para traducirse.

Khalil Ahmed y col. llevaron a cabo importantes estudios en la próstata ventral de la rata sobre la fosforilación de la matriz nuclear y las proteínas relacionadas después de la estimulación androgénica y de su eliminación (Ahmed y Goueli, 1987; Ahmed y col., 1993; Tawfic y col., 1993,1994). Estos autores demostraron que la matriz nuclear puede fosforilarse por la caseincinasa 2 (CK-2). Uno de los objetivos de esta fosforilación es la nucleolina, una fosfoproteína nuclear abundante, comprometida en la síntesis ribosómica del DNA, que es finamente regulada por los andrógenos (Tawfic y col., 1994). Otra proteína importante en la función nucleolar, requerida para el crecimiento, es la B23, también regulada por la CK-2 (Tawfic y col., 1993).

En resumen, la matriz nuclear es un modulador estructural importante de la regulación nuclear y constituye el objetivo ideal para la regulación hormonal. De hecho, la matriz nuclear es el sitio principal de unión del receptor de las hormonas esteroides (Barrack y Coffey, 1982; Wilson y Colvard, 1984; Alexander y col., 1987; Barrack, 1987; Donnelly y col., 1983; Metzger y Korach, 1990; Luke y Coffey, 1994a). En la próstata, más del 60% de todos los receptores androgénicos se asocian con la matriz nuclear (Barrack y Coffey, 1982). Ésta también es un objetivo para muchos otros tipos de interacciones regulatorias, incluidos los productos nucleares de los oncogenes y las proteínas virales que también pueden inducir una regulación del crecimiento, del mismo modo que la inducida por las hormonas. Por ejemplo, se comunicó que la matriz nuclear representa un objetivo celular para la proteína del oncogén *myc* retroviral y la proteína transformadora E1A del adenovirus, como también para el antígeno T grande del polioma. Se considera que todas estas proteínas transformadoras que se fijan al núcleo constituyen acontecimientos moleculares tempranos en la carcinogénesis o la transformación. Por lo tanto, la observación de que los receptores androgénicos interactúan con la matriz tiene precedente en la matriz como objetivo común de factores que regulan la estructura y la función celular. Para una revisión más detallada de la matriz en la acción hormonal, véanse las revisiones de Luke y Coffey (1994), y el trabajo de Getzenberg y col. (1990); y para el papel en el cáncer, consúltese a Pienta y col. (1989).

Interacciones estroma-epitelio

Ahora es evidente que hay una interacción dinámica y recíproca entre las funciones de las células epiteliales y las de las células de la estroma (Cunha, 1994; Sikes y col., 1995; Steiner, 1993). Estas interacciones de intercambio están vinculadas y mediadas por, y a través de, la organización espacial de los elementos de la matriz extracelular que forman el enlace con la membrana basal. Este enlace presenta, filtra y organiza las señales paracrinas de dos vías y el flujo de información entre ambos compartimientos celulares. Por ejemplo, líquidos, gases, nutrientes, hormonas y muchos factores de crecimiento que arriban a la próstata por medio de la circulación deben pasar primero a través de la sustancia basal de la estroma, la matriz extracelular y la membrana basal antes de alcanzar la base de las células epiteliales.

En etapa temprana del desarrollo las funciones de los elementos epiteliales y mesenquimatosos (estromales) varían del mismo modo que sus correspondientes tipos celulares, composiciones, propiedades e interacciones. La biología del sistema integrado por estos dos elementos tisulares, como también su dinámica durante el envejecimiento, desempeñan un papel vital en las funciones de la próstata como unidad y glándula. De hecho, la ruptura de estas interacciones tisulares es una de las características distintivas del crecimiento anormal de la próstata que comienza muy temprano en la vida y se inicia en algún momento después de la máxima virilización, alrededor de los 25 años.

Las primeras anormalidades del envejecimiento se observan en la próstata después de este pico. Se trata de modificaciones en las propiedades y la organización de los componentes estroma-epitelio que comienzan la cascada del proceso patológico que se presenta como displasia, atipia, atrofia e hiperplasia de ambos componentes celulares. Con la edad, se produce un progreso lento que va desde los signos tempranos de HBP hasta la neoplasia interepitelial; por último, empiezan a aparecer diversos tipos de adenocarcinoma. No se conoce cómo se vinculan estos tipos de lesiones.

Las próstatas del perro y el ser humano están marcadas en etapa muy temprana en la vida por alguna forma de inestabilidad histológica. Estos cambios patológicos son multifocales y heterogéneos, y a menudo se mezclan en la proximidad dentro de la misma área de la glándula. No es infrecuente hallar hiperestimulación o una hiperplasia verdadera que reside en las cercanías de áreas de células epiteliales atróficas. Como se mencionó, se ignora también por qué estos crecimientos anormales de la próstata se encuentran limitados sobre todo a dos especies, el hombre y el perro, a causa de que son en esencia raros, o aun ausentes, en centenares de otras especies. Del mismo modo, algo en el desarrollo o en la dinámica de la diferenciación de la célula troncal y el equilibrio de las interacciones estroma-epitelio debe explicar de alguna manera que el mismo DNA en el ser humano ocasionará una incidencia muy elevada de cáncer de próstata, en tanto que, en la glándula bulbouretral vecina, nunca se informó el desarrollo de cáncer. Los dos son tejidos sexuales accesorios con DNA e historia similares, por lo que parecería que las diferencias deben residir en algún lugar en el modo en que las células troncales y las pluripotenciales se desarrollan en diferentes ambientes estroma-epitelio como para inducir a células interactivas a que puedan volverse anormales en el crecimiento o no.

Debido a las consideraciones recién comentadas, es importante definir las interacciones estroma-epitelio. La estroma no celular y el tejido conectivo de la próstata componen lo que se denomina la *sustancia base* y la *matriz extracelular*, que, como sugirió por primera vez Arcadi (1954), cumplen un papel muy importante en la función y la patología prostática. Más tarde se propuso que el sistema de matriz tisular interactiva se extendía desde la matriz extracelular hasta el núcleo y vinculaba todas las células (Isaacs y col., 1981; Getzenberg y col., 1990). La matriz extracelular se reconoció por largo tiempo como uno de los componentes inductores importantes durante el desarrollo normal de muchos tipos de células (Grobstine, 1975; Cunha, 1976; Hay, 1981; Bissell y col., 1982). Significa bastante más que un mero andamiaje de sostén para las células porque se comprobó que desempeña un papel central en el desarrollo y el control de la función celular (Hay, 1981; Getzenberg y col., 1990). Las interacciones célula-célula también pueden modificar la respuesta de una célula a las hormonas y los factores de crecimiento. En resumen, lo que una célula toque determina cómo se desarrolla y cómo responde a su medio ambiente y a las señales extracelulares.

Existe interés creciente en el papel de los elementos tisulares estromales para inducir el crecimiento de los tejidos sexuales accesorios desde las sugerencias tempranas de L. M. Franks en 1970 acerca de que las células necesitan la estroma para su crecimiento. Además, los experimentos de reconstrucción tisular clásicos de Cunha y col. (1983a, 1983b), Chung y Cunha (1983), Biller y col. (1985) y Cunha (1994) demostraron con claridad la importancia directa del mesénquima embrionario aislado en la inducción de la diferenciación de las células epiteliales prostáticas normales (véanse los comentarios en una sección anterior). McNeal propuso que, en la HPB, la estroma puede reactivarse durante la vida adulta para retornar a un estado embrionario, y estimular de este modo un crecimiento anormal; este concepto generó gran interés y esfuerzos para comprender estos componentes tisulares de la próstata. Para probar si las células de la próstata adulta podrían estimularse por factores embrionarios, Chung y col. (1984a, 1984b, 1992) trasplantaron un seno urogenital fetal en la próstata de la rata adulta e indujeron un gran sobrecrecimiento hiperplásico del tejido prostático adulto, estimulado aparentemente por la presencia de factores del tejido fetal. Se ignora si el contacto directo con una matriz extracelular embrionaria insoluble o con factores de crecimiento y esteroides difusibles y solubles, o ambos, son responsables de estas observaciones (véase la revisión de Sikes y col., 1995). En la figura 37-11 se presenta un esquema de las vías de acople de estroma-epitelio que comprometen tanto las interacciones solubles (factores de crecimiento y esteroides) como las insolubles (matriz extracelular, célula-célula e integrina).

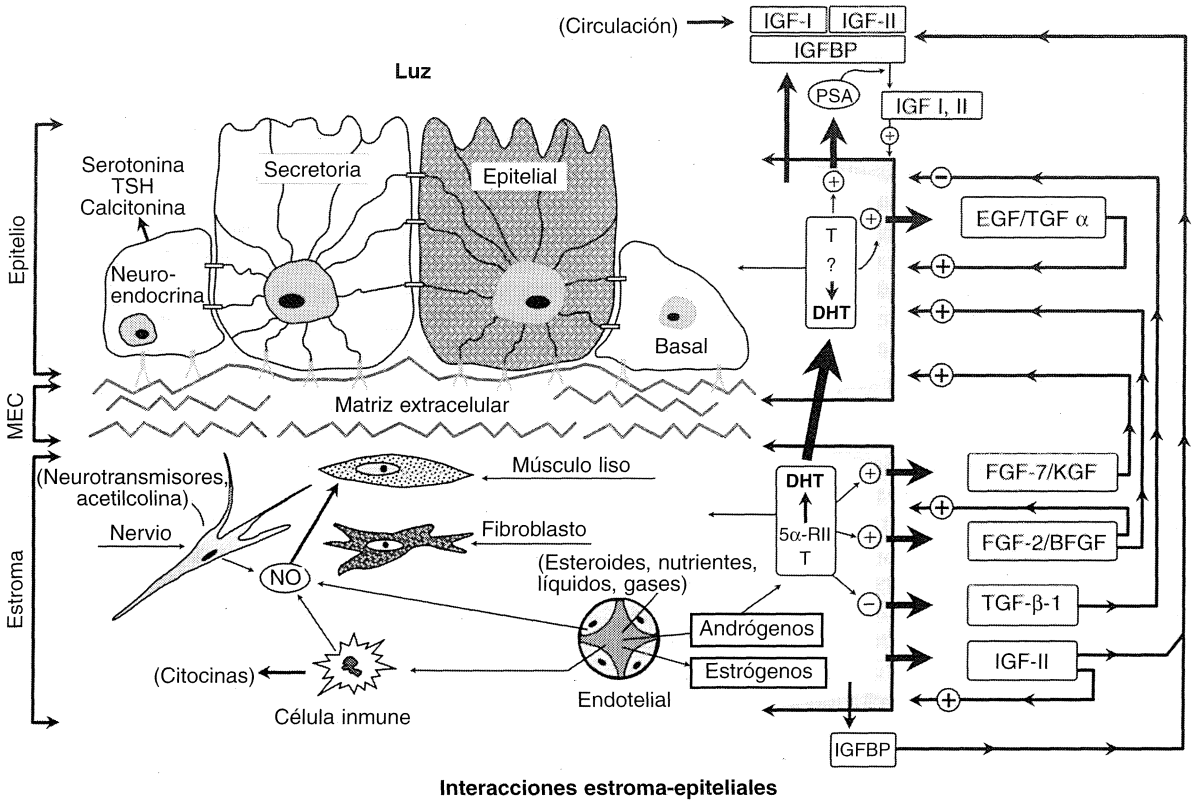


Fig. 37-11. Esquema de los tipos de interacciones estroma-epitelio en la transferencia y la regulación de la información dentro de la próstata. La testosterona y los factores de crecimiento interactúan sobre las células epiteliales y estromales, y entre ellas. Los andrógenos estimulan o inhiben la producción de los factores de crecimiento. Los factores de crecimiento pueden actuar sobre la misma célula (autocrina) o en células distantes (paracrina). El óxido nítrico (NO) se forma en el nervio, el endotelio o los macrófagos, y afecta la contracción del músculo liso (véase el texto para los detalles de estas vías). Son características importantes de este esquema: 1) tres tipos de células epiteliales prostáticas-neuroendocrina, secretoria y basal; 2) cinco importantes células estromales prostáticas: músculo liso, fibroblasto, células inmunes, endotelial y nervio; 3) la testosterona se convierte en dihidrotestosterona (DHT) por acción de la 5α-reductasa en el compartimiento estromal; 4) tres fuentes de producción de NO en la próstata-nervio, células inmunes (macrófagos) y células endoteliales y 5) las interacciones estroma-epitelio están mediadas por varios factores de crecimiento (véase el texto).

Las interacciones célula-matriz también pueden actuar como freno o factor negativo para suprimir o limitar el crecimiento. Muntzing (1980) propuso que el colágeno de la próstata podría suprimir el crecimiento de la glándula. Mariotti y Mawhinney (1981) y Thornton y col. (1984) proveyeron evidencia de que la síntesis y la degradación del colágeno pueden representar acontecimientos importantes para acompañar las limitaciones del crecimiento prostático en los animales. En la actualidad no se estableció por completo una relación clara de causa y efecto del colágeno sobre el crecimiento y la función prostática normal, aunque diversos tipos de colágeno son componentes críticos de la matriz extracelular y la membrana basal.

Moléculas de adhesión celular

Las interacciones célula-célula y la matriz extracelular se convirtieron en los objetivos principales para comprender cómo se regula el fenotipo de una célula. Los receptores transmembrana sobre la superficie de la célula se proyectan a través de la membrana plasmática y forman un puente que conecta en forma directa el citoesqueleto con las proteínas y los receptores localizados en el interior de la matriz extracelular o en las células vecinas.

Las CAM se dividen en cuatro tipos principales: 1) las integrinas que vinculan la célula con los componentes de la membrana basal y la matriz extracelular por medio de interacciones con heterodímeros; 2) las cadherinas que relacionan las células con sus vecinas por medio de polímeros homotípicos; 3) las selectinas que las unen a fracciones de hidratos de carbono, en particular sobre el sistema vascular y 4) las moléculas de adhesión de la superfamilia de las inmunoglobulinas. En la próstata, las CAM estudiadas de manera más amplia son, en orden de interés, E-cadherinas que unen las células entre sí, CD-44 que unen las células con el ácido hialurónico, moléculas de adhesión intercelular (ICAM) (CD-44) y CD-71 que las ligan a la transferrina, como también diversas moléculas de integrina. Estas ligaduras se estudiaron in vitro en líneas celulares de tumores de próstata (Rokhlin y Cohen, 1995), pero se requieren investigaciones in vivo más amplias sobre la próstata normal en desarrollo y en el cáncer.

Las integrinas están constituidas por dos heterodímeros unidos en forma covalente, denominados subunida-

des α y β. Estas integrinas permiten el contacto por vía externa de los receptores de fibronectina, fibrinógeno, colágeno y laminina como también de los GAG en los proteoglucanos de la matriz extracelular. Los dominios del receptor de integrina dentro del compartimiento celular actúan como puntos focales para determinar la estructura y la organización del citoesqueleto. Hay alrededor de ocho subunidades α y β específicas de tejido que pueden interactuar en diferentes heterodímeros y puede haber varios tipos, aun sobre una célula. Las integrinas pueden variar con el desarrollo de la función patológica, en particular en el cáncer (véase la revisión de Albelva, 1994). La mayoría de las líneas celulares del cáncer de próstata expresa dímeros de (α_2 y β_1), que se unen con colágeno (I, II, III, IV) y laminina; de (α_3 y β_1), que se unen con colágeno, laminina y fibronectina, y de (α_5 y β_1) que se unen con invasina y fibronectina (Rokhlin y Cohen, 1995). Por ejemplo, (α_3 y β_1) se unen con colágeno, laminina y fibronectina por medio del reconocimiento de un triplete de aminoácidos en las proteínas elaboradas con arginina-glicina-ácido aspártico (RGD).

Otros tipos de receptores transmembrana también se proyectan fuera de la célula para hacer contacto directo con las células vecinas por el reconocimiento de receptores similares y forman uniones de homodímeros. Los dímeros homófilos que requieren calcio para formar uniones célula-célula con las vecinas, se denominan *cadherinas*. Se clonaron cuatro tipos de cadherinas que contienen entre 723 y 748 aminoácidos, y componen un péptido simple, una región extracelular con tres dominios repetidos, una región transmembrana hidrófoba y una larga cola citoplasmática. Hay un 50% de homología entre las integrinas de diferentes especies.

Las cadherinas se clasifican en tres subtipos entre los que se incluyen: 1) las E-cadherinas, encontradas en las células epiteliales adultas (también denominadas antes, uvomorulinas, Cel CAM, 120/80, ARC-1 o L-CAM); 2) las N-cadherinas, que se encuentran en los tejidos neurales del músculo (también conocidas como A-CAM) y 3) las P-cadherinas, halladas en mayor medida en la placenta y el epitelio (véase la revisión de Albelva, 1994). En la célula prostática, por ejemplo, las E-cadherinas que se extienden fuera de la membrana de superficie hacen contacto con la célula vecina para formar un homodímero, mientras que las que se proyectan hacia el interior de la célula, a través de la membrana, podrían formar un centro organizador para unir un complejo de tres proteínas citoplasmáticas denominadas cateninas-α, -cateninas β- y cateninas –γ. Este complejo se localiza en la zónula adherina de la célula y participa en la formación de la unión y en la estabilización del citoesqueleto. Estos sistemas de enclavamiento de matriz interactúan para formar una red estructural que se extiende desde el contacto célula-célula y las interacciones de la matriz extracelular, luego internamente en la organización del citoesqueleto y termina, en el centro, por el contacto directo con la matriz nuclear que forma una organización del DNA específica de tejido.

Las interacciones de la matriz tisular regulan muchos aspectos de las funciones del DNA comprometidas en el crecimiento y la diferenciación. El estudio de este sistema se halla a la vanguardia de la endocrinología molecular (Getzenberg y col., 1990). Estos tipos de interacciones son esenciales para la comprensión de las relaciones estroma-epitelio debido a que forman vínculos estructurales directos y comunicaciones entre la estroma y el DNA nuclear epitelial. Por analogía, el DNA es similar al disco duro, el *software* que contiene toda la información posible. El citoesqueleto es similar a la computadora, el *hardware*, es el que provee el cableado de la computadora celular para seleccionar y procesar la información correcta del disco del DNA.

Se considera que las CAM tienen un papel principal en la progresión tumoral y las metástasis (véase la revisión de Albelva, 1994). El repertorio de las integrinas puede variar durante el proceso neoplásico. Esto se observó para la $\alpha_6\beta_4$ como un antígeno expresado de manera diferencial que puede aparecer en el carcinoma (Van Waes y col., 1995). La integrina ($\alpha_6\beta_4$ se expresa en la base de las células epiteliales normales en un área que forma el complejo hemidesmosoma que la une con la membrana basal por su enlace con la laminina. La ($\alpha_6\beta_4$ está ausente en las células LNCaP y está regulada en menos en las células PC-3 y DU-145 (Rokhlin y Cohen, 1995).

Se propuso que la laminina es una proteína importante de la matriz extracelular que cambia su isoforma durante la transformación neoplásica. Esto se estudió en líneas celulares del carcinoma de próstata (Rabinovitz y col., 1994). Hay una expresión diferencial de las moléculas de la matriz extracelular en las integrinas $\alpha 6$ de próstatas humanas normales y neoplásicas. Estas expresiones y patrones de integrinas podrían representar una frontera nueva e importante en relación con las modificaciones de la adhesión celular y la matriz extracelular vinculadas con el cáncer (Bonkhoff y col., 1993; Knox y col., 1994). Además, se informó que la C-CAM puede actuar como supresor tumoral en el desarrollo del cáncer de próstata, ya que, cuando se transfectó el gen que la codifica en una línea de células tumorales PC-3 de próstata, reprimió su crecimiento (Kleinerman y col., 1995).

En relación con el cáncer de próstata, despertó mayor interés el estudio de la expresión de la E-cadherina que, en modelos experimentales se demostró que suprime la invasión de las células tumorales y las metástasis y que, a la vez, se encontraba reducida o ausente en los cánceres prostáticos de alto grado (Umbas y col., 1992; Bussemakers y col., 1994). En algunos casos la reducción y la redistribución de la proteína E-cadherina sobre la periferia de la célula está asociada con mutaciones o deleciones del gen de la α-catenina en células de cáncer prostático humano (Morton y col., 1993). Se comunicó que la expresión de la E-cadherina puede suprimirse o reducirse por la hipermetilación de las islas CpG en la región del promotor del gen (Graff y col., 1995; Yoshiura y col., 1995).

Los elementos de la estroma y la matriz tisular se pueden aislar por extracción amplia del tejido. El residuo insoluble se denomina *biomatriz*. Cuando en un cultivo de tejido se utiliza la biomatriz como sustrato para el crecimiento epitelial, se hace evidente que tiene la capacidad de regular el crecimiento y la función de las células epiteliales prostáticas (Isaacs WB, 1984). Las células epitelia-

les prostáticas caninas crecerán con rapidez sobre el plástico como consecuencia primordial sin requerir elementos estromales; sin embargo, cuando estas células se desarrollan sobre la biomatriz prostática, reducen su crecimiento y mantienen su morfología y capacidad secretoria para aproximarse más a lo que sucede in vivo (Isaacs WB, 1984). Esto podría indicar que los elementos estromales podrían actuar también como un sistema de freno para el crecimiento y, por lo tanto, limitar la proliferación y mantener el estado de diferenciación funcional y la secreción. De hecho, en la próstata normal y en la HPB, cuando se producen interacciones estroma-epitelio, por lo general hay crecimiento mínimo y las figuras mitóticas son raras. Retirar las células de su situación normal para ubicarlas sobre plástico elimina el freno y les permite crecer. Constituye un área en desarrollo de la biología tumoral el estudio de la amplitud de la interrupción de estos sistemas de freno en la HPB y el cáncer (Sikes y col., 1995).

Las células cancerosas pueden migrar fuera de la próstata y son capaces de crecer en cualquier parte del cuerpo como lesiones metastásicas, por lo tanto, o bien pueden emplear los elementos estromales de otros tejidos para sustentar su crecimiento o encontrarse libres de las restricciones de las células estromales, quizás a causa de factores autocrinos. En época reciente Chung y col. demostraron que el desarrollo y el establecimiento de las células cancerosas trasplantadas dependen de si el trasplante se realizó con colágeno y fibroblastos aislados principalmente del hueso, ya sea vivos o muertos (Chung y col., 1989; Sikes y col., 1995).

En resumen, componentes diferentes de las interacciones de la matriz pueden tener un papel inhibidor en la regulación negativa del crecimiento prostático normal o un papel positivo para establecer el desarrollo tumoral, o ambos. Se formularon muchas hipótesis en relación con el mecanismo de estas interacciones epitelio-estroma, pero aún no se resolvieron por completo (Muntzing, 1980; Tenniswood, 1986; Getzenberg y col., 1990; Chung y col., 1992; Sikes y col, 1995).

Hasta este momento, la discusión se refirió a los elementos insolubles que inducen las interacciones estroma-epitelio, pero también son importantes las hormonas solubles, como los esteroides, las vitaminas y los factores de crecimiento (Sikes y col, 1995). Las células estromales prostáticas contienen receptores esteroides y responden tanto a andrógenos como a estrógenos (véanse los comentarios previos). La estroma posee una capacidad metabolizadora de andrógenos para formar DHT que es igual o superior a la del epitelio. En la próstata, los andrógenos y los estrógenos pueden alterar la formación de colágeno (Coffey y Walsh, 1990) y otros componentes de la matriz extracelular como las GAG (De Klerk y col., 1984; De Klerk y Human, 1985; Kofoed y col, 1990; Horsfall y col., 1994).

Papel de las vitaminas A y D en la función prostática normal

Ya se comentó el papel de los andrógenos y los estrógenos para estimular el crecimiento, si bien las vitaminas, como la A y la D, también afectan la próstata. Como se unen a receptores similares a los esteroides en la secuencia proteica, los comentamos antes de presentar los factores de crecimiento. Kadmon y Thompson (1995) revisaron los estudios sobre la vitamina A y sus derivados retinoides, como también los de las vitaminas C, E y D, y sus efectos sobre el crecimiento prostático.

Vitamina A

Se sabe desde hace tiempo que la vitamina A puede proteger contra el desarrollo del cáncer de próstata en modelos animales de inducción carcinogenética (Lasnitzki, 1995; Lasnitzki y Goodman, 1974; Chopra y Wilkof, 1979; Pollard y Luckert, 1991). La vitamina A es un retinol. Sus análogos sintéticos se llaman retinoides y hay receptores retinoides humanos, RAR (α, β y γ) y RXR (α, β y γ) que pertenecen a la superfamilia de receptores esteroides. Un ejemplo de la complejidad de este campo es que los retinoides se unen a los receptores y pueden generar una respuesta pleiotrófica, incluidas proliferación, diferenciación, morfogénesis y muerte celular programada, como también interacción con la formación de la matriz extracelular y el sistema inmune (Kadmon y Thompson, 1995). Los retinoides tienen la capacidad de modificar la actividad de los factores de crecimiento, en particular del factor de crecimiento transformador-β (TGF-β), e inducir a la proteincinasa C y otras de la cascada de cinasas. Hay cerca de 60 ng/g de peso húmedo de retinoides en la próstata normal, 146 ng/g en la HPB y 75 ng/g en el carcinoma prostático (Kadmon y Thompson, 1995). En la actualidad la quimioprevención en el cáncer de próstata emplea un compuesto denominado fenretinida (4-HPR) y ácido 9-*cis*-retinoico.

Los retinoides pueden inhibir el crecimiento de las células normales y cancerosas de la próstata tanto in vivo (Pollard y Luckert, 1991) como in vitro (Peehl y col., 1991; Igawa y col., 1994; Young y col., 1994). Se observó que el ácido retinoico puede antagonizar los efectos de los andrógenos sobre las células LNCaP y que este efecto fue modulado por una disminución en la expresión del receptor androgénico en una regulación simultánea en menos del PSA (Young y col., 1994). En los estudios el ácido retinoico no bloqueaba la unión con el receptor androgénico, pero afectaba su expresión. Se propuso que el ácido retinoico también puede afectar otros factores de transcripción (Young y col., 1994) y la expresión de otros receptores, como los de la vitamina D_3, progesterona y estrógenos. El 4HPR inhibe también el crecimiento de las células PC-3. Se demostró que esto se debía a una interrupción en la transición del ciclo celular desde la fase G_1 hasta la S y que la inhibición se asociaba con la supresión de la expresión del gen C-*myc* (Igawa y col., 1994). En consecuencia, se producía una supresión del crecimiento sin citotoxicidad. El 4HPR se utilizó para tratar con eficacia el modelo de cáncer prostático de Dunning (Pienta y col., 1993b).

Vitamina D

La vitamina D se clasificó en principio como una "vitamina" porque en los comienzos del siglo XX se deter-

minó que era esencial para el mantenimiento de la homeostasis del calcio y el desarrollo esquelético normal. Sin embargo, de acuerdo con la determinación de su estructura química es evidente que en realidad no es una vitamina sino un esteroide (véase la revisión de Boullion y col., 1995). De hecho, se demostró que el receptor para la vitamina D tiene una estructura similar a los receptores esteroides y se localiza sobre las células LNCaP (Miller y col., 1992). Hay información conflictiva acerca de los efectos de 1,25(OH) vitamina D_3 sobre células cultivadas de cáncer de próstata. Miller y col., (1992) observaron un efecto mitogénico pronunciado sobre la proliferación, mientras que Skowronski y col. (1993) comprobaron que este derivado interrumpía la proliferación de las células LNCaP y PC-3. Parece que la 1,25(OH) vitamina D_3 estimula de manera notable los niveles de la proteína de unión-6 del factor de crecimiento insulínico en las células del tumor de próstata humano (Drivdahl y col., 1995).

Como se describió en este capítulo, si bien es evidente que la próstata y los demás tejidos accesorios están regulados por las hormonas, comenzó a dilucidarse el papel de la vitamina D en la próstata normal. Investigaciones recientes revelaron que la vitamina D está comprometida en la diferenciación de la próstata normal y posee un efecto notable sobre la organización de la próstata de la rata con los receptores para esta vitamina en las células epiteliales y las estromales. De manera específica se descubrió que induce la diferenciación cilíndrica, lo que provoca un aumento en la capacidad secretoria del epitelio prostático y una atrofia de la estroma. En los animales castrados, se demostró que la vitamina D mejoraba el crecimiento y la diferenciación de la próstata de manera significativa, que condujo a una duplicación del tamaño de la glándula en los animales tratados con respecto a los que no lo estaban (Getzenberg y col, 1996). Es importante señalar que, si bien se notaron cambios en las vesículas seminales, no tuvieron la magnitud de los observados en la próstata. En conjunto, en estos estudios se sugirió la importancia de la vitamina D en el desarrollo y la diferenciación de la próstata. Estos hallazgos pueden sustentar investigaciones futuras en las que se demuestre la importancia de la vitamina D en la epidemiología del cáncer de próstata (Schwartz y Hulka, 1990; Hanchette y Schwartz, 1992), donde se informe que se asocia con una baja incidencia.

Factores de crecimiento y supresores de crecimiento

Como la próstata adulta normal no crece con rapidez ni aumenta de tamaño, no podría anticiparse la abundancia de factores de crecimiento activos. Sin embargo, es paradójico que muchos tejidos adultos que no crecen con rapidez contengan niveles muy altos de factores de crecimiento. Por medio de la extracción de tejidos, se puede demostrar que contienen factores solubles que pueden estimular el crecimiento de fibroblastos in vitro (Chung y col., 1992; Sikes y col, 1995). Es interesante señalar que la inyección de factores de crecimiento en el interior de la próstata puede inducir algún crecimiento limitado (Marengo y Chung, 1994).

Se propuso que muchos de estos factores de crecimiento pueden no estar activos en la próstata normal porque algunos componentes de la matriz extracelular los atrapa, como la heparina o el sulfato de heparina que forman parte de los GAG. De hecho, se sabe que la unión de la heparina con los factores de crecimiento es uno de los medios más eficientes de eliminar y purificar a muchos de ellos, como los que pertenecen a la familia de los factores de crecimiento fibroblástico básicos (bFGF). Si la matriz extracelular atrapa a los factores de crecimiento prostáticos, sería importante conocer qué mecanismos se encuentran comprometidos en su unión y su liberación. Por lo tanto, la simple determinación de los niveles totales de estos factores en la próstata es insuficiente para definir su actividad biológica real. En todos los tipos de crecimiento se evidenció que hay un equilibrio entre los factores que activan el crecimiento y los que suprimen estos promotores. Estos últimos elementos frenadores o inhibidores se denominan *supresores*. En este sentido, la matriz extracelular puede llamarse *elemento supresor* debido a su capacidad para atrapar factores de crecimiento. Además, las interacciones de la matriz extracelular, como los factores de crecimiento, pueden determinar o dirigir la respuesta de una célula a un mitógeno.

En resumen, tanto las células estromales como las epiteliales pueden sintetizar y responder a los factores de crecimiento de un modo recíproco e interactivo (véase fig. 37-11) (véanse la revisión de Sikes y col., 1995, y el trabajo de Steiner, 1993). Muchos de estos factores de crecimiento parecen estar bajo regulación hormonal, en particular en respuesta a andrógenos, estrógenos y otros factores endocrinos. Los andrógenos y los factores de crecimiento pueden estimular también la síntesis y la degradación de los componentes de la matriz extracelular, y alterar la respuesta de una célula a los esteroides y los factores de crecimiento. Por lo tanto, las interacciones de los esteroides, los factores de crecimiento y la matriz extracelular con la célula son recíprocas y dinámicas, y pueden tener efectos positivos o negativos en la regulación del crecimiento celular.

Mecanismos de los factores de crecimiento

Por lo general los factores de crecimiento son polipéptidos grandes que estimulan o inhiben el crecimiento. La regulación de su síntesis, la modificación posterior a la traducción, el transporte, la presentación y la unión a un receptor celular específico es un proceso de varios pasos que puede variar con cada tipo de factor. En la figura 37-12 se presenta un esquema general con un diagrama de flujo para facilitar la comprensión de estos procesos.

No todos los pasos son efectuados por cada factor, sino que, por lo común, se trata de modificaciones de esquemas y vías generales. Comprenden cuatro etapas de regulación: síntesis, secreción, interacciones con la célula diana y efectos celulares mediados por señalización celular. La célula se apronta a sintetizar un factor de crecimiento por señales del ambiente que implican las comunicaciones célula-célula-matriz extracelular y los ni-

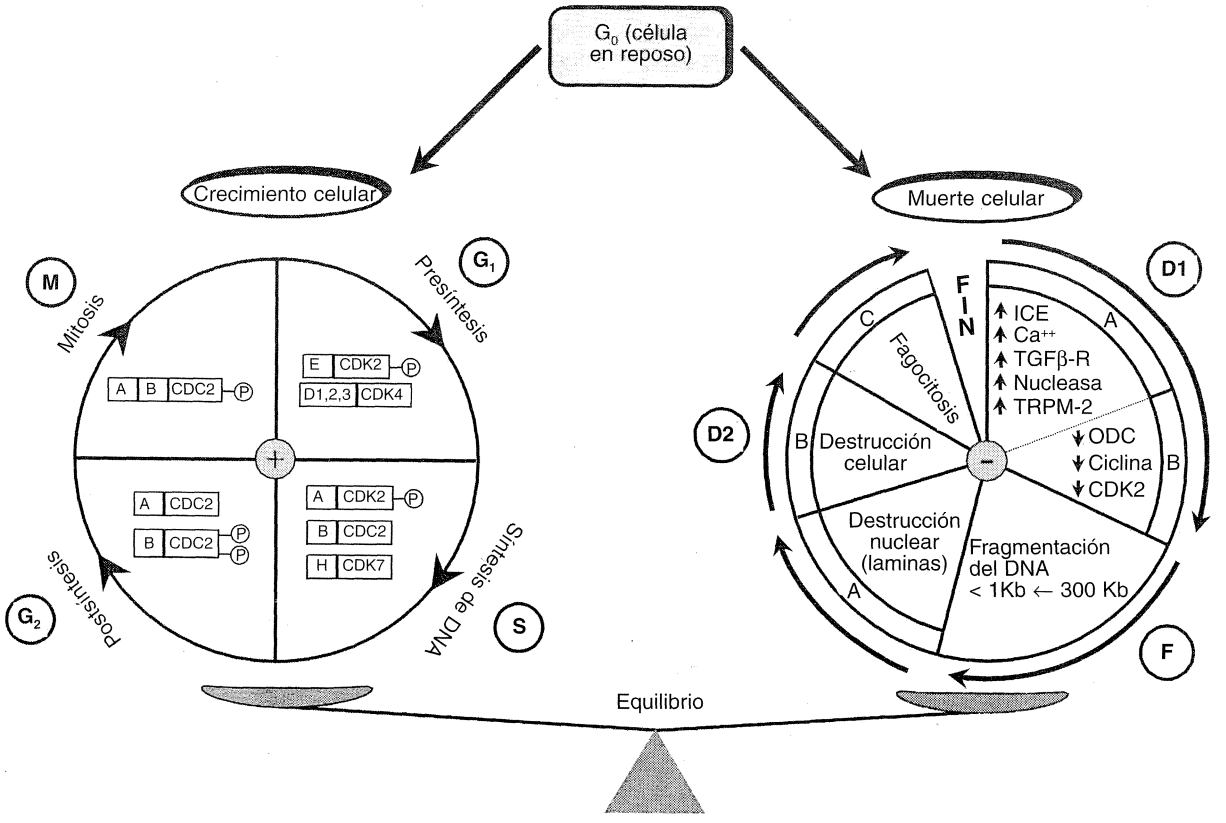


Fig. 37-12. Esquema del equilibrio entre el ciclo de crecimiento y la muerte celular. Sobre el ciclo celular, A, B, C, D, E y H son ciclinas. CDK y CDC2 son cinasas. ODC, ICE, TGFB-R y TRPM-2 representan los moduladores del ciclo de muerte celular.

veles hormonales. Se activan los genes para la producción de factores de crecimiento y se elabora el mRNA, que puede procesarse de varias maneras. Se lo traduce luego en una forma inactiva o pro-factor. La proteólisis activa el factor de crecimiento, que puede actuar dentro de la célula (intracrina) o segregarse fuera de ella para servir como señal soluble para la célula que la sintetiza (autocrina), o estimular a las células de la vecindad (paracrina). Después de que se segrega, la matriz extracelular puede atraparlo y unirse a él o bien este último se puede fijar a receptores de factores de crecimiento específicos que residen sobre la membrana plasmática de la célula diana.

Receptores de los factores de crecimiento y señalización celular

Los factores de crecimiento se unen a receptores específicos que son proteínas transmembrana cuya porción intracelular posee actividad enzimática que se inicia con la unión de ambos. El número, la posición, la dimerización y el grado de ocupación de estos receptores de membrana de los factores de crecimiento activan luego una serie de señales de segundos mensajeros que involucran a las proteincinasas (tipos A y C), las fosfolipasas de membrana (tipos A, B o C), que convierten los lípidos en señales, o las vías de la proteína G, como RAS, RHO o RAC. El resultado inmediato de la unión al receptor es la activación de uno de los numerosos tipos generales de enzimas llamadas cinasas que fosforilan a las proteínas. Estas enzimas son tirosina cinasas o serina/treonina cinasas. Las cinasas receptoras pueden activar por sí solas una cascada de otras cinasas, como la cAMP proteincinasa A, la proteincinasa C, la proteincinasa activada por mitógeno (MAPK) o las cinasas denominadas MAPKK o MAPPKKK que fosforilan a las MAP-cinasas. Muchas de estas cinasas son parte del complejo receptor-factor de crecimiento en sí o se localizan junto al receptor en la membrana plasmática.

La activación de estas cinasas y segundos mensajeros inducida por el factor de crecimiento produce una cascada de reacciones de fosforilación de proteínas reguladoras específicas de objetivo y, a menudo, la liberación subsiguiente de iones de calcio desde la mitocondria y los depósitos del retículo endoplasmático. Por lo general en concordancia, esta cascada origina la señal final para el núcleo para acometer la expresión de los genes activados por factores de crecimiento específicos o inducir o activar *jun/myc*, *fos* o AP-1 en el núcleo, que conducen a la síntesis de DNA y la replicación celular. El crecimiento total siempre es un equilibrio neto entre la tasa de replicación celular y la de muerte celular. Los factores de crecimiento pueden afectar este equilibrio, ya sea por estimulación del crecimiento o supresión (véase más adelante la sección sobre ciclo celular y apoptosis).

Cuadro 37-5. *Propiedades de los factores de crecimiento*

Tipo			
Abreviatura	*Nombre*	*Tamaño*	*Comentario*
β-FGF	Factor de crecimiento fibroblástico básico (factor de crecimiento prostático, factor de crecimiento endotelial, factor de angiogénesis tumoral, factor osteoblástico) Relacionado con el oncogén int-2	155 aminoácidos 17,6 kD 27 kD	Presente en la próstata normal. Elevado en la HPB. En tejidos de origen mesodérmico, elementos estromales La sobreexpresión produce hiperplasia epitelial de la próstata pero no hiperplasia glandular en el ratón transgénico
EGF	Factor de crecimiento epidérmico; urogastrona	67 kD cadena simple	En controversia en la próstata humana normal pero elevado en el cáncer. Prevalente en la próstata ventral de la rata.
TGF-α	Factor de crecimiento transformador-α; 30% similar al EGF, no relacionado con el TGF-β	5,6 kD	Bajos niveles en la próstata humana, la sobreexpresión en el ratón transgénico causa hiperplasia epitelial
TGF-β	Factor de crecimiento transformador-β; dos genes (1 + 2), tres combinaciones, TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3	25 kD dímero, disulfuro	Inhibidor del crecimiento epitelial; estimula el crecimiento fibroblástico; TGF-β2 elevado en HPB. Relacionado con el MIS y la inhibina y la activina
MIS	Sustancia inhibidora mülleriana	140-kD dímero de 2 unidades de 70 kD idénticas	Causa represión de los conductos de Müller
IGF	Factor de crecimiento similar a las insulinas I y II de la familia de la somatomedina	7,5 kD cadena simple	Relacionado con la proinsulina
PDGF	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas	30 kD dímero	Mitógeno para las células del tejido conectivo

Factor de crecimiento fibroblástico

A medida que se identificaron los factores de crecimiento, se les otorgó nombres específicos del objetivo. Entre estas primeras denominaciones se encuentran el factor de crecimiento prostático, el osteoblástico, el endotelial, el uterino, el seminífero, el queratinocítico y una forma de factor de angiogénesis tumoral, solo por nombrar algunos. Con frecuencia esto causó gran confusión cuando se comprobaba más tarde que formaban parte de una familia completa de FGF (véase la revisión de Storey, 1995, y el trabajo de Sikes y col., 1995) (cuadro 37-5).

Los FGF pueden aislarse a partir de muchos tejidos y provienen de células del mesodermo o el neuroectodermo embrionario. Se pueden encontrar también en una amplia variedad de tumores y son producidos por muchas células en cultivo. En 1979, Jacobs y col. identificaron un factor de crecimiento prostático y demostraron que se trataba de un factor mitogénico presente en los extractos prostáticos humanos (Jacobs y col., 1979, Jacobs y Lawson, 1980; véase la revisión de Lawson y col., 1989).

En el presente hay nueve polipéptidos en la famila de FGF ya detallados y estudiados. De éstos, en la próstata se identificaron FGF1 (aFGF), FGF2 (bFGF), FGF3 (8int), FGF5 y FGF7 (KGF) (Story, 1995). El FGF1 es ácido (aFGF, 2FGF) y estimula levemente a las células epiteliales prostáticas en cultivo, pero tiene un efecto firme sobre las células estromales. Este factor de crecimiento se encuentra en mayor medida en el cerebro y el SNC. El FGF2 es el bFGF y es bastante más importante en la próstata porque es un mitógeno potente para las células estromales prostáticas, donde se produce, pero es solo un mitógeno débil para las células epiteliales. Por el contrario, el FGF7, KGF, es un mitógeno potente para las células epiteliales de la próstata pero no para las estromales en las que se sintetiza. Hay opinión creciente acerca de que los andrógenos pueden actuar sobre las células epiteliales de manera indirecta por medio de la estimulación paracrina de las células estromales (Culig y col., 1995; Cunha y col., 1995; Story, 1995). FGF3, FGF4 y FGF5 no se detectan en la próstata de la rata adulta normal, pero pueden relacionarse con efectos tempranos de tipo embrionario. Sin embargo, se hallaron en las células epiteliales del tumor de Dunning (Yan y col., 1992; Story, 1995).

La unión de toda la familia de FGF con moléculas similares a la heparina significa que se enriquecen en la matriz extracelular y es posible que ésta suministre el reservorio para los factores de crecimiento, al protegerlos de la degradación y prepararlos para presentarlos a los receptores. Se considera que los GAG específicos de tejido y las heparinas pueden actuar como cofactores con los receptores.

Los FGF se fijan a receptores de alta afinidad sobre las células (kD = 0,1 nM) y hay más de 10.000 sitios de unión por célula (Story, 1995). Hay cuatro genes que codifican para cuatro tipos diferentes de receptores de factores de crecimiento fibroblástico (FGFR) y entre estos se incluyen FGFR-1 (flg), FGFR-2 (bek), FGFR-3 y FGFR-4. Constituyen una serie de receptores transmembrana muy conservada y todos son tirosincinasas capaces de autofosforilarse. Hay un grado elevado de reactividad cruzada entre estos receptores y tanto FGFR-1 como FGFR-2 se unen a aFGF-1 y bFGF-2 con afinidad similar. Gran parte de la diversidad tisular de los FGFR proviene de que pueden dividirse de manera alternativa en 15 variantes que producen isoformas diferentes. Éste es el caso particular del FGFR-2 (donde, si se usa el exón

IIIb, el receptor presenta una unión estrecha), el FGF-1 (aFGF) y el FGF-7 (KGF), pero no se une bien al FGF-2 (bFGF). Si el FGFR-2 emplea el exón IIIc, produce un receptor con alta afinidad por el FGF-1 (aFGF) mientras que el FGF-2 (bFGF) no se fija en gran medida al FGF-7 (KGF). En la actualidad el FGFR-2-IIIb es el único receptor conocido de alta afinidad por el FGF-7 (KGF). El papel de la división alternada en la especificidad de tejido tanto en la próstata normal como en la maligna se exploró en el excelente trabajo de W. L. McKeehen (1991) (Yan y col., 1992). **En resumen, el FGF-2 (bFGF) es un mitógeno potente que actúa sobre las células estromales y está involucrado en la angiogénesis y la quimiotaxis celular, pero es un mitógeno epitelial débil.**

Cuando trabaja en conjunto con el TGF-β, el FGF-2 puede afectar la inducción y la remodelación de la matriz extracelular. El FGF-1 y el FGF-2 no cuentan con las secuencias de aminoácidos que se consideran necesarias para la secreción activa, de modo que también pueden actuar de manera intracrina dentro de la célula. El papel del FGF-2 y el FGF-7 en el crecimiento anormal de la próstata es intrigante y los modelos transgénicos del oncogén int-2, que es un FGF, produjeron una hiperplasia glandular 22 veces mayor en la próstata transgénica que en los ratones control (Muller y col., 1990); sin embargo, no es seguro el origen de las células (véase el comentario de Story, 1995).

El FGF-1 y el FGF-7 pueden desempeñar un papel más amplio en la próstata durante el desarrollo, y el FGF-2 podría tener el efecto mayor en la próstata adulta bajo la estimulación androgénica. Estas acciones no se aclararon por completo en el crecimiento anormal de la próstata, si bien no hay dudas de que son factores poderosos para considerar.

Factor de crecimiento epidérmico

Sherwood y Lee (1995) revisaron la importancia del EGF en el crecimiento normal y anormal de la próstata. **Compararon el EGF y el TGF-α, y concluyeron que el EGF parece el factor de crecimiento relacionado con el EGF predominante en la próstata normal y en la HPB. Los autores opinan que estos dos factores de crecimiento son importantes para mantener la integridad estructral y funcional de la HPB**. Se localizan en el epitelio secretor y la presencia de andrógenos aumenta su secreción. Los receptores para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se sitúan en las células neuroendocrinas basales y parecen independientes de los andrógenos. Por lo tanto, concluyen que la mayoría de los estudios indica que el EGFR no cumple un papel funcional en el crecimiento de las células prostáticas estimulado por andrógenos. El primer nombre de este factor de crecimiento fue urogastrona, un factor de crecimiento que es un polipéptido dividido de 53 aminoácidos con tres disulfuros y se encontró primero en la orina. En el presente se sabe que es similar al factor de crecimiento epidérmico (MW, 16.000). Se comunicó que el EGF se encuentra en concentraciones altas (272 ng/mL) en la eyaculación humana y se produce en la próstata (Gregory y col., 1986).

En todas las próstatas se hallan niveles elevados de bFGF, pero el nivel normal de EGF es mucho menor. Esto llevó a Storey y col., 1983 a concluir que el EGF no es el factor de crecimiento principal en la próstata humana; de hecho el mRNA para el EGF fue difícil de detectar en los crecimientos normales y anormales de la próstata humana (Mori y col., 1990). Por el contrario, el EGF puede prevalecer en la próstata ventral de la rata. Se informó que un mitógeno relacionado con el EGF con un peso molecular ligeramente superior a éste, se halla en la próstata dorsal de la rata (Nishi y col., 1988).

Todavía hay un gran conflicto acerca del papel del EGF en la próstata humana normal, aunque las células cancerosas prostáticas en cultivo (LNCaP) tienen niveles de EGF 100 veces mayores que los del TGF-α cuando se los mide en el interior de la célula (Connolly y Rose, 1990). Morris y Dodd (1990) midieron el nivel del EGF y su receptor EGFR en la próstata humana y encontraron los niveles más elevados en tejidos cancerosos, lo que destaca la posible importancia del EGF en el cáncer.

El EGFR se extiende a través de la membrana plasmática. Tiene un peso molecular de 170.000 y, como el bFGF, el receptor es una enzima, una tirosincinasa. El receptor es capaz de autofosforilarse y, cuando está activo, parece dimerizar con proteínas homólogas del src-2 (SH-2), en particular la fosfoinosítido-3-cinasa (PI-3K) y la fosfolipasa C (γ), que son importantes para convertir los lípidos en segundos mensajeros en la célula. Estas proteínas SH-2 están comprometidas en el reclutamiento del ras y el raf-1 en la vía de señalización de la proteína G, e intervienen en la cascada de fosforilación MAPK que a su vez activa los factores de transcripción en el núcleo (véase la revisión de Sherwood y Lee, 1995).

La oncoproteína c-erb-B2/neu es una glucoproteína transmembrana de 185 kD relacionada de manera cercana, aunque no es idéntica, con el EGFR. Esta proteína se localiza en el citoplasma y no se halla amplificada en las células del cáncer de próstata, como lo está en el de mama. Sikes y col. (1995) reexaminaron este receptor de oncoproteína en relación con el crecimiento de la próstata. Se demostró que la oncoproteína c-erb-B2/neu está sobreexpresada en 11 de 16 muestras de cáncer de próstata humana y, cuando se transfectan en células, pueden producir un crecimiento alterado (Zhau y col., 1992; Giri y col., 1993; Kuhn y col., 1993). Se comprobó que el EGFR y la oncoproteína neu se pueden heterodimerizar para crear un complejo receptor activo que transforma las células de roedores y puede estar comprometido en la progresión de los cánceres de la próstata humana (véase la revisión de Sikes y col., 1995).

Otras proteínas relacionadas con el EGF son la anfiregulina, la heregulina-α (HRG-α) y el cripto-1 (Cr-1). Todos son ligandos capaces de activar al EGFR; sin embargo, no se descubrió aún cuál es su función en la próstata.

Factor de crecimiento transformador-α

El TGF-α es una molécula hermana relacionada en forma cercana con el EGF (véase la revisión de Sherwood y Lee, 1995 y de Sikes y col., 1995). El TGF se llamó así en un comienzo por su capacidad de promover la

formación de colonias de células de cultivos en suspensión. Ésta fue una definición operativa inicial, pero ahora los factores están purificados. El TGF-α se produce como precursor de una prehormona de 160 aminoácidos y luego la elastasa lo procesa en péptidos más pequeños de 50 aminoácidos con un peso molecular de 5.600 Dalton. En su estructura, es similar al EGF y se considera que origina la mayoría de sus efectos por la interacción con el mismo EGFR. Tanto el EGF como el TGF-α pueden actuar como proteínas transmembrana o se pueden excretar en el espacio extracelular. La forma libre y de membrana se pueden unir al EGFR. Se demostró que el TGF-α estimula el crecimiento del cáncer de próstata en cultivo y puede ser un factor autocrino en el crecimiento independiente de los andrógenos (Sikes y col., 1995; Sherwood y Lee, 1995; Wilding y col., 1989). El TGF-α se encuentra en el cáncer de mama y se cree que es un factor de crecimiento autocrino estimulado por el tratamiento estrogénico. El ratón transgénico que sobreexpresa el TGF-α produce tanto cánceres mamarios como, en los machos, hiperplasia epitelial en el lóbulo de la próstata del ratón denominado *glándula coaguladora* (Jhappan y col., 1990).

Factor de crecimiento transformador-β

Sikes y col. (1995) reexaminaron el TGF-β y su superfamila en la próstata. El TGF-β contiene cinco isómeros y no se relaciona con el TGF-α, por lo que la similitud en la nomenclatura causa alguna confusión. Hay dos genes para el TGF-β, llamados 1 y 2, que tienen un 70% de homología. Cuando forman un dímero, hay tres combinaciones posibles entre estos dos genes; de modo que se conocen el TGF-β1, el TGF-β2 y el TGF-β3. El TGF-β se elabora en principio como un gran precursor de 391 aminoácidos en su forma inactiva o latente, que puede activarse por proteólisis (p. ej., por el activador del plasminógeno) o por ácido para producir un factor de crecimiento de 25.000-MW de un monómero, cada uno con 112 aminoácidos. Si bien tanto el TGF-β1 como el TGF-β2 se expresan en el tejido prostático, se demostró que este último se encuentra aumentado en grado significativo en la HPB en comparación con la próstata normal, mientras que el TGF-β1 no (Mori y col., 1990).

El TGF-β es fundamental porque puede funcionar como un sistema de freno en el crecimiento de las células epiteliales de la próstata normal regulada en forma negativa mientras representa un factor positivo al estimular el crecimiento de las células estromales normales. Estas generalizaciones pueden no ser ciertas en el cáncer o en la HPB donde las células epiteliales modifican su respuesta al TGF-β, entonces, en lugar de inhibir, pueden estimular el crecimiento (Steiner y Barrack, 1992; revisado por Steiner, 1993).

En las células epiteliales de la próstata normal el TGF-β1 inhibe el crecimiento de las células epiteliales al bloquear su ingreso en la fase S. Con la supresión de los andrógenos, se produce una regulación en más del TGF-β1 y de su receptor en la próstata ventral normal de la rata, por lo que Steiner sugirió que los andrógenos regulan de manera inversa la expresión del TGF-β1 y el receptor TGF-β (Steiner, 1993; Kyprianou e Isaacs, 1988). En el cáncer de próstata, los andrógenos parecen perder su capacidad para regular al TGF-β (Steiner MS, 1993). El TGF-β2 y el TGF-β3 se expresan en el cáncer de próstata humano. El TGF-β1 está sobreexpresado y posee la capacidad de suprimir el sistema inmune, promover la angiogénesis en la formación de los componentes de la matriz extracelular y aumentar la motilidad celular. Éstos son factores importantes en la progresión de las células del cáncer de próstata (véase la revisión de Steiner MS, 1993 y el trabajo de Sikes y col. 1995). Por lo tanto, los efectos opuestos del TGF-β sobre el epitelio prostático normal versus el adenocarcinoma son importantes, pero aún son un misterio que debe resolverse por completo.

El efecto del TGF-β puede estar mediado por cambios en la función de los receptores o del TGF-β y, en la actualidad, se identificaron tres de estos receptores. Parecen actuar a través de las proteínas G activando las vías cAMP. La regulación en menos de estos receptores podría liberar el freno sobre el crecimiento epitelial. La fragmentación alternada del mRNA para el TGF-β y sus numerosas formas debidas a la combinación de estos dímeros, como también la acción múltiple del receptor, atestiguan acerca de la complejidad de este importante sistema de factores de crecimiento.

Otros factores de crecimiento relacionados con la familia del TGF-β son el MIS, la activina, la inhibina y los morfógenos óseos. El MIS es una proteína de 140.000-MW que causa regresión de los conductos de Müller y la inhibina es un péptido involucrado en el control de la retroalimentación de la hormona foliculoestimulante. Se informó que la inhibina está presente en la próstata humana y en el plasma seminal, y se sintetiza en la próstata ventral de la rata bajo control hormonal (Sheth y col., 1981; Sathe, 1986).

Proteínas morfogénicas óseas

Las células del cáncer de próstata a menudo provocan metástasis en el hueso donde producen lesiones osteoblásticas en la zona en que se establecen elementos óseos nuevos. **Los factores de crecimiento capaces de inducir la formación de hueso son el GF-β1 y TGF-β3 y los miembros de la familia de proteínas morfogénicas óseas (BMP).** Como se mencionó, el TGF-β1 está sobreexpresado en las células del cáncer de próstata (véase la revisión de Steiner MS, 1993) y ahora resulta evidente que las células de la próstata normal, de la HPB y del cáncer también pueden formar y segregar morfógenos óseos (Bentley y col., 1992; Harris y col., 1994; BRNAes y col., 1995). Estas sustancias se producen en la próstata humana y de la rata, así como en el modelo del tumor de Dunning. Hay diversas formas de morfógenos óseos. En el tejido prostático se identificaron en mayor medida BMP2, BMP3, BMP4 y BMP6. Los morfógenos óseos no solo son capaces de estimular la formación de osteoblastos, sino que también actúan como factores de crecimiento potentes que operan durante el período embrionario y poseen la capacidad de inducir a las células LNCaP a formar una morfología similar al fibroblasto (Harris y col., 1994).

Los morfógenos óseos y el TGF-β estimulan la proliferación de fibroblastos e inhiben los osteoclastos y, a través de esta vía, pueden comentar la formación de hueso observada en las metástasis osteoblásticas. Bentley y col. (1992) sugirieron que puede haber una correlación entre la presencia de BMP6 en el cáncer prostático humano y la capacidad de las células prostáticas de metastatizar el hueso (Bentley y col., 1992). Steiner y col. demostraron que el mRNA del BMP6 y la expresión proteica eran mayores en el cáncer de próstata en comparación con el tejido prostático adyacente, normal, y se hallaban elevados en los tejidos con grados de Gleason superiores (Barnes y col., 1995). También demostraron que este morfógeno no se encontraba bajo control androgénico.

Los medios de cultivo tomados de células en crecimiento del tumor de Dunning de la rata tienen la capacidad de inducir el crecimiento de los osteoblastos. Del mismo modo, Chung y col. estudiaron la capacidad de los fibroblastos humanos, el LNCaP y las células estromales óseas de producir factores que inducen un aumento de la formación de hueso, tanto in vitro como en modelos animales (Chung y col., 1992; Gleave y col., 1992; Thalmann y col., 1994; Wu y col., 1994; Sikes y col., 1995). Estos investigadores llamaron la atención hacia el factor de crecimiento derivado del hueso 1 de 70.000 kD como también a la osteopontina y a una proteína p-157 de 157.000-MW, relacionada con el factor-H del complemento humano.

Las células estromales óseas humanas también producen el factor de crecimiento hepatocítico/factor de diseminación (HGF/SF), que es un mitógeno potente para inducir el crecimiento de las células epiteliales prostáticas. Además, los fibroblastos prostáticos pueden producir este factor de crecimiento que podría actuar como señal paracrina. El receptor HGF/SF está codificado por este protooncogén c-*met* y Pisters observó la presencia del receptor en las capas basales epiteliales de las glándulas normales prostáticas y su ausencia en las células luminales. El HGF se expresó en abundancia en las células del cáncer de próstata y en los fibroblastos del hueso y la próstata (Pisters y col., 1993; véase la revisión de Sikes y col. 1995). En resumen, hay una estimulación recíproca de las células de la próstata sobre el crecimiento del hueso.

Factor de crecimiento similar a las insulinas I y II (somatomedina)

Los IGF involucran dos factores de crecimiento proteicos (IGF-I e IGF-II), relacionados con la insulina en su secuencia. Estos factores de crecimiento interactúan con los receptores de tipo I y II en forma indistinta. Además, este sistema está comprometido en un equilibrio complejo con la capacidad de los factores de crecimiento de interactuar con seis proteínas de unión diferentes (IGF-BP), presentes en el suero y los tejidos. Estas proteínas de unión pueden alterar su expresión en distintos momentos y en los diferentes compartimientos tisulares. Por otra parte hay una serie de proteasas capaces de separar a las proteínas de unión del IGF (véase la revisión de Peehl y col. 1995). Hay muchas de estas proteasas, de las cuales una de las más prominentes es el PSA, una serina proteasa. Esta complejidad atestigua la dificultad de analizar el papel de los IGF, las proteínas de unión y las proteasas en el control regulatorio del crecimiento normal y anormal de la próstata.

Este campo se analizó en la revisión clásica de Peehl y col. (1995). Los autores señalaron que las células epiteliales prostáticas contienen el receptor del tipo I y que las estromales sintetizan y segregan el tipo II. Tanto las células epiteliales como las estromales de la próstata pueden segregar numerosas IGF-BP, de las cuales la IGF-BP-III, seccionada por el PSA, recibe la mayor atención. Peehl y col. hicieron notar que hay aberraciones en el IGF asociadas con la HPB, entre las que se incluyen el aumento de la transcripción del IGF-II y de los niveles del receptor IGF-I, así como la alteración del patrón de expresión de las proteasas en las células estromales de la HPB. En el cáncer de próstata la IGF-BP-II aumenta mientras que la IGF-BP-III disminuye. Estos equilibrios complejos y las modificaciones en el sistema del IGF en el desarrollo, el crecimiento y la transformación maligna son de gran importancia por el efecto mitógeno potente de estas proteínas sobre el crecimiento prostático. Llamamos la atención hacia las referencias de Peehl y col. (1995) y Sikes y col. (1995).

Factor de crecimiento derivado de las plaquetas

El factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) se expresa en muchos tejidos y se encuentra en la orina, si bien deriva en mayor medida de las plaquetas, mientras que el oncogén c-*sis* expresa una forma modificada. El PDGF posee un efecto mitogénico firme sobre las células del mesénquima y el tejido conectivo, y hace a las células competentes para responder a otros factores de crecimiento. Se demostró su expresión en los modelos tumorales de la próstata y en células en cultivo (Rijnders y col., 1985; Smith y Rinter-Schaeffer, 1995), pero no recibió tanta atención como el bFGF.

En la formación del PDGF están involucrados dos genes, uno de ellos elabora la cadena polipetídica A y el otro la cadena B. Están unidos en forma covalente y forman tres dímeros diferentes: AA, AB y BB. Dos genes diferentes, α y β, son receptores del PDGF y ambos se expresan en la mayoría de las células pero con predominio de β. Parece que los dos receptores tienen funciones distintas (véase la revisión de Sikes y col. 1995).

El PDGF puede actuar como mediador de los efectos de la inflamación sobre el crecimiento prostático, como lo propusieron primero Gleason y col. (1993). La inflamación se halla asociada en gran medida con la HPB (Kohnen y col,1979) y no se resolvió por completo si es causa o efecto; sin embargo, es intrigante que tanto el oxígeno y los factores de crecimiento activados se forman por este tipo de interacciones asociadas con la inflamación.

Endotelinas

Hay un interés creciente en las propiedades biológicas de los péptidos endotelinas, de los cuales hay tres clases: ED-1, ED-2 y ED-3. La actividad más potente de estos

péptidos es la constricción de los vasos sanguíneos y la elevación de la presión de la sangre en los mamíferos, y pueden tener efectos muy importantes sobre el tono muscular de la próstata como también sobre su crecimiento. El líquido seminal humano contiene la mayor concentración de endotelinas, donde alcanza cerca de cinco veces los valores del plasma (Casey y col., 1994; Nelson y col., 1995). Lepor y col. observaron que las células epiteliales prostáticas producen ED-1 y que la gran afinidad de los receptores ED-1 presentes en la glándula excede aun la concentración de los sitios de unión colinérgicos y andronérgicos que pueden actuar en el tono muscular (Langestroer y col., 1993; Kobayashi y col, 1994a, 1994b). Nelson y col. (1995) estudiaron el nivel de ED-1 y su relación con el cáncer de próstata y las metástasis, como también sus posibilidades como marcador sérico. Estos autores informaron que la endotelina inmunorreactiva se halla elevada en grado significativo en hombres con cáncer prostático metastásico y está presente en todas las líneas celulares de cáncer de próstata humana estudiadas. También comunicaron que la ED-1 es un mitógeno del cáncer del próstata in vitro y que aumenta la actividad de la fosfatasa alcalina en la formación de hueso nuevo. Propusieron que este péptido puede ser un mediador de la respuesta osteoblástica del hueso al cáncer metastásico. Además, llamaron la atención hacia que la ED-1, la ED-2 y la ED-3 tienen una homología con la secuencia de la sarafotoxina del veneno de víbora, que produce efectos dolorosos. Por último, estos investigadores señalaron que las endotelinas pueden ser responsables, en parte, del dolor óseo inducido por el cáncer de próstata.

Cada endotelina tiene 21 aminoácidos con dos anillos disulfuro que actúan sobre los receptores acoplados con la proteína G.

Es evidente que las endotelinas y sus receptores representarán un factor nuevo e importante en la comprensión del crecimiento prostático normal y canceroso, sus efectos sobre las metástasis óseas y la morbilidad del cáncer, en particular el dolor.

Factores de crecimiento prostáticos neuroendocrino, pituitario, embrionario y otros

Los factores de crecimiento comunes a la próstata y otros tejidos se resumen en el cuadro 37-5. Además, se afirma que hay otros factores de crecimiento de origen prostático, pero hasta el preente no hay ninguno que se haya demostrado que es exclusivo de la próstata y pueda considerarse un verdadero factor específico de próstata. Es posible que los factores de crecimiento comunes puedan alterarse en el proceso, de modo de producir un aumento de la especificidad para un órgano, si bien esto no se estableció. En 1986 Crabb y col. comunicaron la estructura primaria completa de un factor de crecimiento epitelial de la próstata que denominaron *prostatropina*. Se requerirá mucho esfuerzo para probar que cualquier factor de crecimiento es único de la próstata y eliminar la posible contaminación de otros factores de crecimiento conocidos. Las proteasas en la próstata también pueden cortar y modificar los factores conocidos y producir formas alteradas.

Otros factores de crecimiento proteicos de importancia, como el factor de crecimiento neural, el factor de crecimiento similar a la bombesina, las hormonas estimulantes del tiroides, la paratiroides y la calcitonina, están presentes en la próstata (revisado por Sikes y col., 1995). Se demostró que la prolactina tiene efectos tróficos sobre el aumento de la síntesis de DNA en tejido aislado de HPB humana (Launoit y col, 1988) y regula el crecimiento y la producción de citrato. Se informó de manera esporádica acerca de receptores para muchos factores pituitarios, incluidas prolactina, LHRH, hormona de crecimiento, somatostatina y hormona estimuladora del tiroides que se encuentran en la próstata, pero la mayoría centró la atención en los receptores de prolactina y de LHRH (Kadar y col., 1988a, 1988b; Costello y Franklin, 1994). Todavía no está claro de qué modo pueden actuar estos factores endocrinos, neuroendocrinos y pituitarios como hormonas de crecimiento en interacción directa sobre las células de la próstata. Costello y Franklin (1994) revisaron las publicaciones y concluyeron que la prolactina actúa junto con la DHT como factores primarios para regular la producción de ácido cítrico por la próstata, y sus efectos están dirigidos a lóbulos específicos (lateral de la rata) de la glándula (Grayhack y Lebowitz, 1967).

Grayhack y col. propusieron desde hace tiempo que hay un segundo factor liberado por los testículos, además de la testosterona, que puede estar involucrado en el crecimiento prostático en la rata y el perro, pero este factor no ha sido aislado ni caracterizado (Dalton y col., 1990).

Es importante identificar cualquier factor de crecimiento específico que medie las interacciones del mesénquima del seno urogenital sobre las células epiteliales. Se los denomina *mediadores inductivos mesenquimáticos* y, como se mencionó, pueden estar representados por EGF, KGF, bFGF y TGF-β. Rowley y Tindall (1987) identificaron a estos factores del seno urogenital y utilizaron la hibridación diferencial para reconocer el factor de respuesta de crecimiento temprano (EGR-α), que tiene funciones de factor de transcripción y está regulado en forma negativa por los andrógenos, pero se halla estimulado por la vía de la proteincinasa C. Los autores consideran que éste es un factor muy conservado que puede actuar en una etapa temprana en el período G_1 del ciclo celular.

REGULACIÓN DEL CRECIMIENTO PROSTÁTICO: EQUILIBRIO ENTRE REPLICACIÓN Y MUERTE CELULAR

A lo largo de la vida la próstata responde a señales endocrinas a medida que se desarrolla, experimenta un período de crecimiento rápido durante la pubertad, mantiene su tamaño y luego, en algunos casos, sufre un crecimiento anormal con el envejecimiento que puede concluir con una enfermedad benigna o maligna. La cinética celular de este proceso se define ahora en términos del interjuego dinámico entre los factores promotores y los supresores del crecimiento, y el modo en que éstos regulan el ciclo celular por medio de la síntesis del DNA y la mitosis mientras manejan el equilibrio entre la muerte

celular y la apoptosis (véase la revisión de Denmeade y col. 1996). En la actualidad se expresa la cinética y la dinámica de la replicación y la muerte celulares en términos cuantitativos (Berges y col., 1995). Isaacs definió el paso principal en la interacción del ciclo celular entre el crecimiento y la muerte. En la figura 37-12, tomada de la revisión de Denmeade y col. (1996), se representa este concepto y los dos ciclos entrelazados. El equilibrio neto entre las tasas de crecimiento y muerte celular mantiene estable el tamaño de la próstata; parece encontrarse bajo el control de las hormonas y los fatores de crecimiento y depende de la edad. La comprensión de los mecanismos que controlan este equilibrio en el crecimiento normal es crucial para resolver el desequilibrio que se produce en el desarrollo tumoral.

Síntesis de DNA y control del ciclo celular

El crecimiento prostático requiere replicación celular y las células primero deben sobrellevar la síntesis del DNA. Es posible determinar esto en el tejido prostático mediante la incorporación de los precursores del DNA, como la timidina (Meyer y col., 1982, la yododesoxiuridina (Masters y O'Donoghue, 1983) o la bromodesoxiuridina (Nemoto, 1990). Otros marcadores son los anticuerpos contra proteínas nucleares específicas asociadas con la proliferación, como Ki-67, PCNA, histonas y enzimas topoisomerasas, o por el recuento de los índices mitóticos. Todos estos marcadores se emplearon para detectar la proliferación del DNA en las células prostáticas (Berges y col., 1995). Estas técnicas resultaron útiles para evaluar la secuencia temporal de acontecimientos que se producen en el crecimiento de la próstata bajo estimulación hormonal en modelos animales (Coffey y col., 1968; Sufrin y Coffey, 1973; Lesser y Bruchovsky, 1973; De Klerk y col., 1976; English y col., 1985, 1986, 1987, 1989; Humphries y Isaacs, 1982; Evans y Chandler, 1987).

La castración origina una pérdida del 90% del número total de células epiteliales prostáticas y una reducción más lenta, aunque menos completa, de alrededor del 40% del número de células estromales (De Klerk y col., 1976). En los castrados que reciben restitución androgénica, se produce una demora inicial de un día antes del comienzo de la síntesis, que alcanza un pico máximo a los 2 a 3 días y luego desciende a valores normales, aun con la presencia continua de estimulación androgénica (Coffey y col., 1968; Sufrin y Coffey, 1973; De Klerk y col., 1976). Se desconoce por qué se detiene la síntesis rápida del DNA después de que la glándula se restituye a su tamaño completo. Se considera que hay un factor permisivo representado por el número de células troncales y la cantidad de matriz extracelular y mesénquima. En el desarrollo, las células epiteliales en crecimiento poseen la capacidad de invaginar a la estroma, y plegarse en glándulas tubulares tridimensionales, que brotan y se ramifican hasta alcanzar la arquitectura final del patrón glandular prostático. Estos factores permisivos y las limitaciones deben incluir el desarrollo de la angiogénesis para sostener la glándula y las interacciones estroma-epitelio comentadas antes. Están impulsados en conjunto por los andrógenos disponibles, los factores de crecimiento y sus receptores correspondientes y los acontecimientos de señalización intracelular que inician las regulaciones del ciclo de replicación y muerte celular, como también la posible regulación de los genes homeóticos.

Buttyan y col. (Katz y col., 1989) estudiaron la secuencia de acontecimientos que se producen después de la repleción de testosterona que precede al comienzo de la síntesis de DNA en el castrado. Demostraron que el oncogén c-*fos* presentó una elevación transitoria más temprana, con un incremento de tres veces dentro de la primera hora, seguido por un aumento de los oncogenes *ras* en 2 horas, y luego por una transcripción transitoria del *myc* y el *myb* dentro de las 6 a 8 horas. Elevaciones transitorias similares de los oncogenes preceden al comienzo de la síntesis del DNA en muchos otros tejidos cuando se estimulan para crecer.

Control del ciclo celular

Se producen muchas expresiones normales de los oncogenes durante el crecimiento y el desarrollo, y se propuso que los oncogenes mutados, o sus formas aberrantes, pueden encontrarse en la intimidad de la expresión genética en el cáncer. Se demostró que la deleción o la mutación del material genético que actúa como regulador negativo libera el freno que sostiene los tejidos y el crecimiento bajo control. Este tipo de material genético se denomina gen supresor, lo que significa que su ausencia o la interrupción de su acción pueden inducir el crecimiento. Uno de estos genes supresores implicados en el tejido prostático in vitro es el gen del retinoblastoma (Bookstein y col., 1990).

El gen del retinoblastoma se descubrió primero en el tumor homólogo, pero en el presente se lo reconoce como un controlador general del ciclo celular en la mayoría de las células normales, mientras que en muchos tipos de cáncer sufre aberraciones. Cuando este gen se halla hipofosforilado, se une con la matriz nuclear e inhibe la proliferación celular actuando en el punto de control G_1/S. Cuando la proteína retinoblastoma está fosforilada, libera el freno y permite que la célula se desplace a través del resto del ciclo celular. Estos puntos de restricción en el ciclo están regulados por un grupo de compuertas (*gatekeepers*) llamados *ciclinas*, señaladas con las letras A, B, C, D o E de acuerdo con el lugar en el que ejercen el control a lo largo del ciclo (véase fig. 37-12). Las ciclinas A y B aumentan durante la síntesis de DNA (período S) y durante la posreplicación (período G_2). El resultado de su acción inicia la mitosis; por lo tanto, se las conoce como *ciclinas mitóticas*. Las ciclinas C, D y E actúan en el período preparatorio que transcurre antes del comienzo de la mitosis (G_1); por lo tanto, se las llama *ciclinas* G_1.

El nivel de las ciclinas varía a lo largo de todo el ciclo celular, de ahí el origen de su nombre; sus niveles están controlados por el equilibrio entre la tasa de síntesis y la de degradación por las proteasas. Las anormalidades en la regulación de la expresión de las ciclinas que se producen en muchos tipos de cáncer humano pueden presentarse en forma autónoma o estar reguladas por los facto-

res de crecimiento. Por ejemplo, Chen y col. (1995) informaron, en líneas celulares de cáncer de próstata humana, que la ciclina D_1 está regulada por factores de crecimiento exógenos en las líneas celulares de LNCaP y se vuelve constitutiva en las células PC-3 y DU-145. En una próstata normal las ciclinas D_1, C y E se inducen durante la proliferación celular y disminuyen en la muerte celular programada (véase la revisión de Denmeade y col., 1996).

¿Cuál es el papel de las ciclinas que modifican su concentración a lo largo del ciclo celular? Este interrogante se encuentra en resolución en muchos experimentos clásicos. Es manifiesto que las ciclinas interactúan formando complejos con una familia de cinasas que se hallan relativamente constantes durante todo el ciclo celular. Estos complejos de ciclina activan las omnipresentes cinasas que fosforilan proteínas regulatorias específicas. Estas cinasas se denominan dependientes de las ciclinas (CDK) y se numeran de 1 a 7. Las CDK son serina/treonina cinasas. Se encuentran conservadas y poseen una homología del 50 al 70% entre los tipos. Como ejemplo, la ciclina D puede formar complejos con la CDK4 o la 6, y activa la cinasa para iniciar la síntesis de DNA por medio de la fosforilación de la proteína retinoblastoma y libera el freno del punto de restricción G_1/ S. Los estimulantes mitogénicos, como los factores de crecimiento, pueden aumentar los niveles de ciclina D para formar complejos con la CDK. De manera alternativa, cuando la proteína retinoblastoma no se halla fosforilada, suprime la proliferación y promueve la diferenciación celular.

Si en lugar de fosforilarse, la proteína retinoblastoma se inactiva al unirse con proteínas virales, como las del antígeno T grande del poliomavirus, la proteína E7 del papilomavirus o la proteína E1A del adenovirus, también puede activar la división celular por medio de la eliminación del freno del retinoblastoma a través de su unión competitiva con estas proteínas virales. De hecho, la inducción de la actividad del antígeno T SV40 en una célula prostática activará el crecimiento anormal cuando su sobreexpresión forme complejos con la proteína retinoblastoma y elimine el freno, para originar un tumor prostático. Esto se observó en el trabajo clásico de Norman Greenberg, en el que se produjeron tumores prostáticos en animales transgénicos por medio de la sobreexpresión del antígeno T grande, impulsado por un promotor de probasina activado en la próstata de manera específica de tejido.

Del mismo modo en que las CDK pueden activarse por su unión con las ciclinas y formar un complejo que fosforila las proteínas regulatorias en el núcleo, pueden inhibirse por la unión con una familia de inhibidores de las CDKI denominados p15, p16, p18, p21 y p27 (véase fig. 37-12).

Cuando una célula replica su DNA durante el período S, debe detenerse primero en el punto de control G_1/S y evaluar si el DNA está dañado. Si esto es así, el ciclo celular se interrumpe en este punto porque se induce el p53, que estimula a los inhibidores de las CDK, p16 y p21. Este último se conoce también como WAF-1 o CIP1. Estas CDK inducidas por el p53 son inhibidoras que detienen la división celular. De este modo, una mutación que afecte ya sea el p53, el p16 o el p21 permite que el ciclo celular continúe con el DNA dañado que puede copiarse e inducir la inestabilidad genética de la célula tumoral (Koh y col., 1995; Waldman y col, 1995).

Los factores de crecimiento, como TGF-β, cAMP, inhibina de contacto y componentes de la matriz extracelular, pueden inducir también a los inhibidores de la CDK, como p15, p21 y p27. El p21 (WAF-1) puede afectar asimismo la capacidad del antígeno nuclear de células en proliferación (PCNA) de activar la polimerasa delta de replicación del DNA, y detener las células en la fase S en lugar de interrumpir el ciclo celular dependiente de las cinasas.

En resumen, la decisión de una célula de replicarse, reparar su DNA y diferenciarse o entrar en senescencia y morir depende de la regulación del ciclo celular, que compromete activadores y supresores de las cinasas dependientes del ciclo celular, como también de la capacidad de la célula de reperar su DNA y sobrellevar una mitosis exitosa. Las vías del ciclo celular y su regulación se hallan alteradas durante el envejecimiento, la senescencia y el crecimiento anormales como en el cáncer. Ésta constituye la frontera principal en la comprensión del desarrollo del tejido sexual accesorio.

Envejecimiento celular, senescencia e inmortalidad

Los telómeros y la actividad de la telomerasa se han convertido en importantes indicadores moleculares de la inmortalidad y el cáncer, por lo tanto, se estudiaron en el cáncer de próstata humano (Sommerfeld y col., 1995). El fenómeno de Hayflick indica que las células pueden sufrir un número finito de divisiones antes de entrar en senescencia y terminar por sí solas en apoptosis. Las células que no senescen se denominan *inmortales* y pueden establecerse in vitro como líneas celulares por períodos prolongados. Muchas de estas células se pueden pasar en cultivo por un tiempo de duración indefinido, aunque no exhiben un fenotipo maligno cuando se trasplantan in vivo. Las células que no son inmortales están limitadas a alrededor de 50 duplicaciones. Estas células mortales acortan sus telómeros con cada ciclo hasta que se vuelven inestables (véase la revisión de Greider y Blackburn, 1996).

Los telómeros son muy repetitivos, con secuencias abundantes en G que totalizan cerca de 15 a 20 kbp y se sitúan en el extremo de cada cromosoma humano. En los seres humanos y el ratón la unidad de repetición del telómero es TTAGGG y en los nematodos es TTAGGC. Estas secuencias teloméricas estabilizan el cromosoma y previenen recombinaciones ilegítimas de los extremos cromosómicos. Cada vez que se produce un ciclo celular, los telómeros se acortan debido a los problemas de replicación terminal en la reacción de la DNA polimerasa con carga de RNA. Esto evita que se repliquen las pequeñas secuencias teloméricas no codificantes. La pérdida continúa y, con cada ciclo celular subsiguiente, se acumula. Cuando se alcanza un nivel crítico de acortamiento (alrededor de 1,5 a 4 kbp en los seres humanos), después de 50 a 100 duplicaciones, la célula se vuelve inestable y senesce.

Por lo tanto, se propuso que la longitud telomérica representa un tipo de reloj mitótico que cuenta el número de ciclos a medida que la célula se replica. Ésta continúa acortando sus telómeros hasta la muerte, a menos que encuentre un medio de estabilizar la longitud de sus telómeros y volverse inmortal. Esto se produjo en las células inmortales in vitro, donde poseen longitudes de telómeros cortas pero constantes, que se presume que se deben a la inducción o la activación de la telomerasa, la enzima ribonucleoproteica que restituye o mantiene la longitud telomérica. Al actuar como una transcriptasa inversa, la telomerasa transporta su propio templado de RNA para elaborar el DNA telomérico. La telomerasa lleva a cabo la polimerización directa de los nucleótidos, produce DNA nuevo para formar terminales cromosómicos y equilibra de esta manera la pérdida de telómeros que se produce con cada ciclo celular.

Los telómeros se encuentran acortados en el cáncer de próstata debido al importante número de replicaciones, y la telomerasa se halla activada; sin embargo, éste no es el caso de la HPB (Sommerfeld y col., 1995). Meeker, Sommerfeld y Coffey (Sommerfeld y col., 1995) observaron que la telomerasa también es un marcador de las células troncales en la próstata ventral de la rata. Las células ricas en telomerasa están muy enriquecidas después de la castración, donde se concentran las células troncales. De este modo las células germinales, las células troncales y las cancerosas poseen inmortalidad, al igual que las células que se establecieron como líneas celulares. En cada uno de estos casos la telomerasa se activó para estabilizar el acortamiento de los telómeros que se produce con cada replicación, lo que le permite, de esta manera, la inmortalidad.

Daño del DNA

En las células somáticas el DNA puede dañarse por varios mecanismos, por ejemplo, durante el ciclo celular por pérdidas teloméricas; por errores en la replicación que no pueden repararse por acción de las enzimas de reparación de las discordancias; por fallas del ciclo celular para inspeccionarse por sí solo e inhibir al DNA dañado para continuar a través del ciclo; por aberraciones en el sistema supresor; por xenófilos y carcinógenos en el ambiente y por daño oxidativo causado por radicales libres como el oxígeno activado. Se pueden generar radicales libres en la próstata por medio de procesos de oxidación, que provocan peroxidación lipídica y daño del DNA, como también por intermedio de los macrófagos y los leucocitos que pueden causar daño espurio. El óxido nítrico ($NO^{\cdot}$) es un agente reconocido en época reciente y poderoso formador de radicales en la próstata, donde Chung y col. demostraron que se encuentra activado o enriquecido después de la castración en la próstata lateral y en las vesículas seminales de la rata, pero no en la próstata ventral o en la glándula coaguladora (Chamness y col., 1995). El NO se forma por la acción de la óxido nítrico sintetasa (NOS), que puede convertir la arginina en citrulina, y generarse. El NO reduce el tono muscular. También es un productor de radicales libres. La NOS puede ser de origen neural (n-NOS), de las células endoteliales (e-NOS) que pueden afectar las células del músculo liso o inducirse (i-NOS) en los macrófagos.

La próstata se protege por sí sola contra los ataques electrofílicos de los carcinógenos por medio de la inducción de una batería de enzimas protectoras de las que las glutatión-S-transferasas son las más prominentes. Lee y col. (1994) informaron que las células basales de la próstata humana contienen niveles elevados de glutatión-S-transferasa-pi (GST-pi) y que, en el cáncer de próstata, su actividad se encuentra ausente de manera uniforme en las lesiones cancerosas extirpadas durante la prostatectomía radical. Estos investigadores llamaron la atención hacia la importancia de estas enzimas en la protección de las células troncales de la próstata del ataque carcinogenético y respecto de que pueden inducirse por aspectos ambientales y dietarios. Esto plantea una promesa como explicación de las tremendas diferencias epidemiológicas observadas en diferentes localizaciones geográficas. Parece que el gen de la glutatión-S-transferasa pi se halla inactivado en el cáncer por la metilación en el DNA de los residuos de citosina en la región del promotor CpG del gen.

Apoptosis y muerte celular

La apoptosis es la muerte celular de tipo natural y programada que forma parte del proceso normal de la vida. El término se tomó de la palabra griega que significa "caída de las hojas de un árbol". La apoptosis actúa como un equilibrio para la replicación celular al mantener estable el tamaño de la próstata. Es un sistema dinámico y hay diferencias notables entre necrosis y apoptosis tanto en los aspectos histológicos como en los bioquímicos. El mecanismo de la apoptosis, además de los factores que permiten la supervivencia de las células, es una de las áreas más activas de investigación en los tejidos sexuales accesorios. Se dispone de revisiones excelentes sobre la apoptosis y la muerte celular prostática gracias a los trabajos de John T. Isaacs y col. (Isaacs JT, 1994: Denmeade y col., 1996).

En 1973, Kerr y Searle llamaron la atención por primera vez hacia que, por histología, las células de la próstata parecen sufrir apoptosis durante la involución inducida por castración de la próstata de la rata. Éste fue un trabajo de seguimiento de Kerr en 1972 que describe la apoptosis como un fenómeno biológico básico en el crecimiento y la muerte de los tejidos (Kerr y col., 1973). La significación de la muerte celular y la apoptosis se revisó en 1980 (Willie, 1980) y se siguió en el trabajo de Isaacs en 1984, quien comenzó a delinear los mecanismos bioquímicos y la cinética de la muerte celular en la próstata (Isaacs JT, 1984; Kyprianou e Isaacs, 1988, 1989; Isaacs y col., 1993). Otros investigadores fueron Buttyan y col. (Connor y col., 1988; Buttyan y col., 1988), como también Tenniswood (Montpetit y col., 1986).

Es importante reexaminar los primeros estudios en el contexto de nuestro conocimiento presente. Por largo tiempo se creyó que la muerte celular después de retirar los andrógenos era simplemente la consecuencia de la sofocación producida por la falta de un factor biológico importante requerido para mantener la vida de la célula.

En el presente se sabe que este proceso de involución es un proceso bioquímico inducido y muy activo más que una pérdida pasiva de factores.

Lee y col. fueron los primeros en comunicar que, si se interrumpía la síntesis de proteína o RNA después de la castración, la tasa de involución de la glándula prostática se reducía en grado notable (Stanisic y col., 1978; Engel y col., 1980; Lee y col., 1985a, 1985b). Kyprianou e Isaacs (1988) informaron que hay un aumento de los receptores del TGF-β durante la castración y que esto puede regular la muerte celular desde el punto de vista del factor de crecimiento. Barrack y Berry (1987) estudiaron la síntesis del DNA en próstatas caninas a las que se indujo un crecimiento masivo mediante la combinación de andrógenos y estrógenos, y demostraron que se produce una disminución de la cantidad de síntesis de DNA por unidad de la cantidad de DNA requerido para mantener una glándula grande cuando los andrógenos 5α-reducidos y los estrógenos se administan en forma simultánea. Esto los condujo a sugerir que los estrógenos disminuyen la tasa de muerte celular en la próstata en presencia de andrógenos 5α-reducidos, en oposición al incremento de la proliferación. Lo que sea que determine el punto que establece la cantidad de células en la próstata, y sus tasas de crecimiento y muerte, es de importancia fundamental en la comprensión de la HPB y el cáncer de próstata. Buttyan y col. (1988) estudiaron la cascada de inducción de una serie de oncogenes y proteínas del shock térmico que sigue a la castración y precede a la pérdida celular.

Más tarde, se informó que en la próstata después de la castración, se inducía una serie temporal de proteínas, entre las que la trpm-2 fue la que se estudió en mayor medida en el trabajo de Tenniswood y col. (Montpetit y col., 1986). Se la siguió por medio de la clonación del gen (Leger y col., 1987; 1988). Esta proteína trpm-2 se incrementó de manera espectacular 48 horas después de la castración y se asoció con la involución de las células epiteliales en la próstata. La trpm-2 parece ser ahora un marcador secundario vinculado con la involución, pero que no la causa. Se demostró que esta proteína es similar a la clusterina, una glucoproteína-2 sulfatada que suele encontrarse en las células de Sertoli y está presente en el plasma seminal humano, y se considera que es importante en la fertilidad (O'Bryan y col., 1990).

Las enzimas proteolíticas, como la catepsina D, están activadas durante la involución inducida por castración en la próstata de la rata (Tanabe y col., 1982; Sensibar y col., 1990). Los activadores del plasminógeno también se encuentran incrementados después de la castración (Rennie y col., 1984) y tres de sus formas lo están en las células epiteliales (Andreasen y col., 1990).

Diversos grupos estudiaron la apariencia de los patrones proteicos bidimensionales alterados por la castración y el tratamiento androgénico (Anderson KM y col., 1983; Lee y col., 1985a, 1987). Los colegas de Liao (Saltzman y col., 1987) demostraron que los mensajes específicos y los productos deben sintetizarse en la próstata durante el proceso de involución. Saltzman y col. (1987) comprobaron que la supresión de los andrógenos origina la producción de una proteína de peso molecular 29.000 y su mRNA durante la involución de la próstata ventral de la rata. Chang col. (1987) informaron que la glutatión-S-transferasa se induce después de la castración; ésta es una enzima localizada en el núcleo celular que parece ser una proteína de unión del DNA.

Al estudiar los efectos de la castración, se debe reconocer siempre que se produce una disminución tremenda en el RNA mensajero y el ribosómico en conjunto. Los niveles del pool de mRNA independiente de los andrógenos en condiciones normales podrían enriquecerse en el pool de RNA de los casos con castración. Éste también es el caso para las proteínas y el problema es complicado porque, después de la castración, el 90% de las células epiteliales involuciona y se pierde, mientras que las células basales permanecen y se enriquecen, como lo hacen los elementos de la estroma y la matriz extracelular. Por lo tanto, los enriquecimientos relativos y aun las correcciones para la cantidad total de DNA pueden resultar muy engañosos y los datos deben expresarse ya sea por la cantidad total en la glándula prostática o por hibridación in situ de manera cuantitativa. Esto no se hizo en muchos casos y ha llevado a una gran confusión.

Para consultar una exposición crítica acerca de la enzimas y los factores que se modifican en la muerte celular prostática, véase la revisión definitiva de Denmeade y col. (1996). Estos investigadores reexaminaron los datos que indican que, después de la castración en la rata, los niveles de testosterona sérica caen en el 90% dentro de las 2 horas y en un 98% hasta las 6 horas. La DHT activa se incrementa el 95% en las células prostáticas entre las 12 y las 24 horas; y, dentro de las 12 horas de la castración, el receptor androgénico no se detecta más en el núcleo. A las 24 horas queda muy escaso receptor androgénico. Después de esta disminución notable en los andrógenos, se produce una involución mucho más lenta de las células que pueden requerir la pérdida de factores de supervivencia distintos de la DHT. Los autores sugirieron que el factor de crecimiento de los queratinocitos (FGF-7, KGF), producido en las células estromales, estimula en forma secundaria las células epiteliales prostáticas y puede ser un candidato principal.

Como lo presentan Denmeade y col. (1996), a continuación hay un resumen de la revisión de los acontecimientos temporales que se producen en la apoptosis de la próstata: la primera fase se denomina *D1a* cuando, después de la reducción androgénica, hay una disminución en las proteínas secretorias, las ciclinas, las cDK2 y la ornitina descarboxilasa. La D1a y la D1b se asocian con la regulación en más del TGF-β y su receptor, como también de la trpm-2, la calmodulina y las nucleasas dependientes del calcio. Durante este período, también hay una disminución en las poliaminas y cambios en el empaquetamiento de la cromatina. Al final del D1, se pierde el ciclo reversible. Ahora las células se hallan dañadas de manera irreversible a medida que entran en el *período F* y se inicia la fragmentación del DNA en la que se corta primero en un tamaño de 50 a 300 kb y luego se degrada en una escala de menos de 1 kb. Después de un período de fragmentación nuclear completa en el que las láminas se degradan y el núcleo se disuelve con la formación de cuerpos apoptóticos, se produce una estimulación nota-

ble de la transglutaminasa tisular durante lo que se denomina el *período D2*. La última fase es la *D2c*, cuando se produce la fagocitosis de los cuerpos apoptóticos y las modificaciones en los fosfolípidos de las membranas.

Es obvio que los ciclos entrelazados de la muerte y la replicación celular son los acontecimientos de mayor importancia en la regulación del equilibrio en la próstata. Esto lo revisaron Denmeade y col. (1996) y Harris y Savil (1995). Es evidente que los ratones noqueados p53 aún son capaces de sufrir una involución prostática después de la castración. Por lo tanto, se sabe que el p53 no se requiere para la involución aunque puede alterar la vía de alguna manera no crítica. Más interesante es que las citocinas y la matriz extracelular pueden suministrar señales exógenas de supervivencia y la atención se vuelve hacia el bcl-2, un potente factor de supervivencia que parece interrumpir la muerte celular. Se propuso que la sobreexpresión del bcl-2 interrumpe la muerte celular y aumenta el crecimiento en las células malignas. Esto puede vincularse con una vía compleja de interacción con el c-*myc* y la unión del bcl-2 con una serie de proteínas relacionadas como la bax, para formar dímeros activos o inactivos. La sobreexpresión de bax, que puede formar heterodímeros con bcl-2, en realidad puede promover la apoptosis; sin embargo, éste es un problema complejo porque los heterodímeros bcl-2/bax favorecen la supervivencia celular y previenen la apoptosis, en tanto que un nivel elevado de bax con exceso de homodímeros bax favorece la muerte celular. Por lo tanto, el nivel de expresión de bax es crítico.

Una serie de proteasas parecen estar involucradas en controlar el comienzo de la muerte celular y algunas de estas pertenecen a la familia de la enzima convertidora de interleucinas (ICE), una proteína de 503 residuos aminoácidos que es homóloga a la enzima convertidora de interleucina-1β. Ésta es una cisteína proteasa relacionada con el Ced-3, que es un factor clave en la muerte celular en los platelmintos.

La conmutación, la regulación y la inhibición de la apoptosis, comenzando con las vías p53, los factores de supervivencia y la vía fas están en investigación en la actualidad e involucran sustancias de tipo proteico ced-4, ced-9/bcl-2 y ced-3/ICE, que aún no se identificaron por completo. Como cada una de estas familias se expande –bcl-2 parece ser ahora una familia de proteínas e ICE es del mismo modo un grupo de proteínas– se debe aguardar una mayor resolución antes de ser capaces de descifrar estas interacciones complejas.

Mientras tanto, la apoptosis se usa como una herramienta cuantitativa para estudiar el equilibrio entre la proliferación y la muerte celular en la patología prostática (Gaffney, 1994; Montironi y col., 1994; Wheeler y col., 1994).

PRINCIPALES COMPONENTES NO PEPTÍDICOS DE LAS SECRECIONES PROSTÁTICAS

El plasma seminal está formado principalmente por las secreciones de los tejidos sexuales accesorios, entre las que se incluyen epidídimo, ampollas, vesículas seminales, próstata, glándula de Cowper (bulboureteral) y glándulas de Littre. **El promedio de volumen de la eyaculación humana normal es de alrededor de 3 mL, con una variación de 2 a 6 mL y tiene dos componentes: los espermatozoides y el plasma seminal. Los espermatozoides, que representan menos del 1% de la eyaculación total, están presentes en el orden de los 100 millones por mililitro. La contribución principal al volumen del plasma seminal (promedio 3 mL) proviene de las vesículas seminales (1,5 a 2 mL), la próstata (0,5 mL) y la glándula de Cowper y las glándulas de Littre (0,1 a 0,2 mL)**. Durante la eyaculación, las secreciones de estas glándulas se liberan de manera secuencial (Amelar y Hotchkiss, 1965; Tauber y col., 1975, 1976). La primera fracción de la eyaculación humana es abundante en esperma y secreciones prostáticas, como el ácido cítrico. La fructosa, que representa el producto secretorio principal de las vesículas seminales, se halla elevada en la última fracción de la eyaculación (véase cuadro 37-5). Se estudió con amplitud la composición química total de las secreciones prostáticas y el plasma seminal del varón normal y el roedor, y los resultados se resumieron en revisiones excelentes (Mann y Mann, 1981; Zaneveld y Tauber, 1981; Aumuller y Seitz,1990; Daniels y Grayhack, 1990; Chow y col, 1993; Gonzales y col., 1993).

En relación con otros líquidos corporales, el plasma seminal es inusual debido a sus concentraciones elevadas de potasio, cinc, ácido cítrico, fructosa, fosforilcolina, espermina, aminoácidos libres, prostaglandinas y enzimas, más notablemente, fosfatasa ácida, diamino oxidasa, β-glucuronidasa, láctico deshidrogenasa, α-amilasa, PSA y proteinasa seminal.

Ácido cítrico

El ácido cítrico se forma en la próstata a concentraciones 100 veces más elevadas que las observadas en otros tejidos blandos (p. ej., tejido prostático = 30.000 nmol/g y otros tejidos = rango de 150 a 450 nmol/g). **La concentración de citrato de la eyaculación es de 500 a 1.000 veces más alta que en el plasma: las células epiteliales secretorias prostáticas forman citrato a partir del ácido aspártico y la glucosa. Las concentraciones elevadas observadas en el interior de la próstata son consecuencia de la incapacidad de las mitocondrias de las células prostáticas de oxidar el citrato inmediatamente después de que se elabora; por lo tanto, la tasa de síntesis de citrato excede bastante a la de oxidación** (Costello y Franklin, 1989, 1994). Kavanagh y col. (1994) midieron los niveles de citrato e isocitrato, catalizados por la aconitasa, y encontraron índices de 33:1 en la próstata, mientras que otros tejidos evidenciaban índices de 10:1. Esta disminución de la actividad de la aconitasa podría explicar los niveles elevados de citrato dentro de la próstata.

La diamino oxidasa, una enzima que degrada las poliaminas en el interior de la próstata, se vinculó con las concentraciones de ácido cítrico y de forma indirecta, con la motilidad espermática y la fertilidad (Gonzales, 1994; Le Calve y col., 1995). Yacoe y col. (1991) emplearon es-

pectroscopia por resonancia magnética para investigar la relación entre el metabolismo del citrato y el cáncer de próstata, y demostraron diferencias pequeñas y no significativas desde el punto de vista estadístico en el epitelio normal en relación con líneas celulares del cáncer de próstata. También se investigó la relación entre enfermedad inflamatoria prostática y ácido cítrico (Wolff y col., 1991a, 1991b). Además, en el presente es posible cuantificar con precisión la concentración de citrato dentro de la próstata mediante espectroscopia por resonancia magnética protónica (Lowry y col., 1996; Liney y col., 1997; Lynch y Nicholson, 1997). En época más reciente se empleó el índice de citrato con otros componentes de las secreciones prostáticas para diagnosticar cáncer de próstata (Costello y col., 1999).

Uno de los aniones principales en el plasma seminal humano es el citrato (medio, 376 mg/dL), que está presente en el orden de los 20 mM o 60 mEq/L. Este valor se compara con el del ion cloruro que es de (155 mEq/L) 40 mM. El citrato es un fijador potente de los iones metálicos y su concentración plasmática seminal, de 20 mM, es comparable con la de los metales divalentes totales de 13,6 mM (calcio, 7 mM; magnesio, 4,5 mM; cinc, 2,1 mM). Los niveles de citrato de la próstata se aproximan a 15,8 mg/mL (Zaneveld y Tauber, 1981) y los valores de las secreciones de ácido cítrico de las vesículas seminales son casi cien veces menores, o sea solo 0,2 mg/mL.

Fructosa

Las vesículas seminales son la fuente de fructosa en el plasma seminal humano (Mann y Mann, 1981). **Los pacientes con ausencia congénita de vesículas seminales no preentan fructosa en sus eyaculaciones** (Phadke y col., 1973; Barak y col., 1994). La secreción de las vesículas seminales contiene cantidades pequeñas de otros azúcares libres, como glucosa, sorbitol, ribosa y fructosa que, por lo general, suman menos de 10 mg/dL. En comparación, la concentración del azúcar reductor, fructosa, es de alrededor de 300 mg/mL en la secreción seminal humana y tiene un nivel de 200 mg/mL en el plasma seminal.

Los valores de fructosa se encuentran bajo regulación androgénica, aunque muchos factores, como almacenamiento, frecuencia de la eyaculación, niveles de glucosa en sangre y estado nutricional también pueden afectar la concentración del plasma seminal (Mann y Mann, 1981); estas consideraciones pueden dar cuenta de la amplia variación encontrada en muestras diferentes de semen del mismo paciente. Además, los niveles de andrógenos plasmáticos no siempre se correlacionan con los valores de fructosa en el plasma seminal; por lo tanto, estos valores no representan un índice confiable del estado androgénico del sujeto. Asimismo se propuso que los niveles de fructosa seminal se hallan bajo control simpático (Lamano-Carbalho y col., 1993; Kempinas y col., 1995). Se vinculó de manera indirecta el papel fisiológico de la fructosa en la secreción de la vesícula seminal con la promoción de la motilidad del esperma por medio de la función prostasómica (Fabini y col., 1995) y con la viscosidad seminal (Gonzales y col., 1993).

La fuente de la fructosa en las vesículas seminales parece proceder de la glucosa por reducción aldosa a sorbitol y una reducción cetona subsiguiente para formar fructosa. La fructosa del plasma seminal parece proveer una fuente aeróbica y anaeróbica de energía para los espermatozoides (Mann y Mann, 1981). El moco cervical tiene concentraciones elevadas de glucosa y niveles de fructosa muy bajos, y el esperma es capaz de utilizar ambos tipos de azúcares. En un estudio epidemiológico reciente llevado a cabo entre alrededor de 50.000 participantes en el Health Professional Fellow Study of Cancer de 1986, se identificó que el consumo de fructosa (70 frente a 40 g/día) y la ingestión elevada de frutas protegen contra el desarrollo de un cáncer prostático avanzado (Giovannucci y col., 1998).

Poliaminas

Las poliaminas son las moléculas orgánicas más básicas (cargadas positivamente) y pequeñas en la naturaleza. Se encuentran de manera ubicua en los tejidos en concentraciones muy altas y se cree que están involucradas en diversos procesos fisiológicos que comparten una relación con la proliferación celular y el crecimiento. De hecho, las poliaminas pueden actuar como factores de crecimiento para células de mamíferos cultivadas y bacterias, y como inhibidores de enzimas, incluidas las proteincinasas.

El papel exacto de las poliaminas en el nivel molecular todavía se desconoce, pero representan compuestos biológicos importantes y se encuentran en niveles muy elevados en la eyaculación. Las poliaminas pueden afectar la entrada y el transporte de sustancias a través de los canales de membrana. Desde una perspectiva clínica, Cipolla y col. (1994) investigaron las poliaminas (espermidina y espermina) como marcadores del tratamiento de deprivación androgénica en hombres con cáncer prostático avanzado. Otros investigadores (Heston, 1991; Kadmon, 1992; Madhubala y Pegg, 1992; Love y col., 1993 [revisión]) estudiaron el papel de las poliaminas en la fisiopatología del cáncer de próstata. El primer paso limitante de la síntesis de poliaminas en la próstata está controlado por la enzima ornitina decarboxilasa (ODC). Se demostró que la expresión del gen de la ODC está aumentado en el tejido de HPB (Liu y col., 2000). La ODC puede inhibirse por la difluorometil ornitina (DFMO), que, a su vez, inhibe la síntesis de poliaminas. Se propuso que la DFMO es un agente para la quimioprevención del cáncer de próstata (Kadmon, 1992).

Los niveles de espermina en el plasma seminal humano varían de 50 a 350 mg/mL y se originan en mayor medida en la glándula prostática, que es la fuente más abundante en espermina del cuerpo. La espermina [NH_2-$(CH_2)_3$-NH-$(CH_2)_4$-$(CH_2)_4$-NH-$(CH_2)_3$-NH_2] es una poliamina alifática básica y, debido a sus cuatro cargas positivas, se une con firmeza con las moléculas ácidas o con cargas negativas como los iones fosfato, los ácidos nucleicos o los fosfolípidos. Cuando se expone el semen a la temperatura ambiental, la fosfatasa ácida hidroliza la fosforilcolina seminal y forma iones fosfato inorgánicos libres, que interactúan entonces con la

espermina cargada positivamente y precipita como grandes cristales de sal traslúcidos de fosfato de espermina. Las poliaminas pueden formar también enlaces amida y unirse en forma covalente con grupos carboxílicos proteicos (Williams-Ashman y col., 1975) y esta modificación puede estar comprometida en la función regulatoria.

Hubo gran interés en la espermina y en otras poliaminas relacionadas, como la espermidina y la putrescina, debido a los cambios rápidos y dramáticos en sus niveles e índices que se asocian con muchos tipos de células inducidas a crecer. Williams-Ashman y col. investigaron en detalle la biosíntesis y la regulación de las poliaminas en el tracto reproductor masculino y detallaron las reacciones enzimáticas que progresan desde la ornitina a la putrescina, a la espermidina y a la espermina (Williams-Ashman y col., 1969, 1972, 1975). Las poliaminas se oxidan por acción de la enzima diamino oxidasa (presente en el plasma seminal) para formar compuestos aldehído de alta reactividad que pueden ser tóxicos para el esperma y las bacterias (Le Calve y col., 1995). La formación de estos compuestos aldehído produce el olor característico del semen. Es posible también que estos aldehídos o poliaminas puedan proteger el tracto genitourinario de los agentes infecciosos. Se sugirió además que puede haber relación entre los niveles de espermina en el plasma seminal y la cantidad y la motilidad del esperma (Stamey y col., 1968; Fair y col., 1973; Fair y Parrish, 1981; Le Calve y col., 1995). Como con el citrato, se pueden cuantificar los niveles de espermina en el tejido prostático mediante la espectroscopia por resonancia magnética (van der Graff y col., 2000).

Fosforilcolina

Otras aminas con cargas positivas se encuentran en concentraciones elevadas en la eyaculación, incluidas la colina y la fosforilcolina, que por lo general se hallan como componentes de lípidos o como factores lipotrópicos. El semen de los mamíferos es muy abundante en colina ($[CH_3]_3$-N^+-$[CH_2]_2$-OH). En los seres humanos predomina la fosforilcolina, en tanto que en otras especies se observan valores elevados de α-glicerilfosforilcolina, que a menudo exceden 1 g/dL de plasma seminal. Seligman y col. (1975) demostraron que la fosforilcolina es un sustrato muy específico para la fosfatasa ácida prostática (PAP), que también es muy activa en el plasma seminal. El resultado de esta acción enzimática es la formación rápida de colina libre en la primera eyaculación. Por el contrario, la α-glicerilfosforilcolina se segrega en mayor medida en el epidídimo y no se hidroliza con rapidez por la fosfatasa ácida. Por estas razones, Mann y Mann (1981) sugirieron que el nivel de α-glicerilfosforilcolina puede utilizarse como un índice para evaluar la contribución de la secreción del epidídimo en la eyaculación. La secreción del epidídimo también se encuentra bajo control androgénico. No se conoce la función de estos compuestos de colina; al parecer no son metabolizados por los espermatozoides y no afectan la respiración del espermatozoide (Dawson y col., 1957).

Prostaglandinas

La fuente con mayor abundancia de prostaglandinas en el ser humano son las vesículas seminales (Pourain y col., 1995). Las prostaglandinas están presentes en el plasma seminal en una concentración total de 100 a 300 μg/mL. Von Euler (1934) propuso el nombre de prostaglandinas para los componentes activos del plasma seminal en la creencia de que se originaban en la glándula prostática, pero Eliasson (1959) estableció que la fuente principal de las prostaglandinas eran las vesículas seminales, no la próstata; sin embargo, el nombre original sobrevivió hasta el presente (véase la revisión de Vane y Botting, 1995). Las prostaglandinas tienen una amplia distribución en los tejidos de los mamíferos, pero a una concentración mucho menor que la encontrada en las vesículas seminales.

Hay más de 90 prostaglandinas diferentes en el ser humano, de las cuales 15 están presentes en el semen. Todas ellas son ácidos grasos hidroxi de 20 carbonos con un anillo ciclopentano que posee dos cadenas laterales; como tales, son derivados del ácido prostanoico. Las 15 prostaglandinas que se encuentran en la próstata se dividen en cuatro grupos principales, designados con las letras A, B, E y F de acuerdo con la estructura del anillo ciclopentano de cinco miembros. Cada uno de estos grupos se subdivide de acuerdo con la posición y el número de ligaduras dobles en la cadena lateral (por lo tanto, PGE indica prostaglandinas del tipo E con tres ligaduras dobles en la cadena lateral). El grupo E de las prostaglandinas es el componente principal en el tracto reproductor masculino, mientras que la F predomina en el femenino. Fuchs y Chantharaski (1976) resumieron los niveles comunicados de prostaglandinas en el plasma seminal humano e informaron los valores medios siguientes (μg/mL): PGE_1, 20; PGE_2, 15; (PGE_1 + E_2)-19 OH, 100; PGA_1 + A_2, 9; (PGA_1 + A_2)-19 OH1, 31; PGB_1 + B_2, 18; (PGB_1 + B_2)-19 OH, 13; $PGF_{1\alpha}$, 3; $PGF_{2\alpha}$, 4.

Estos compuestos son agentes farmacológicos potentes que participan en una amplia variedad de acontecimientos biológicos en el varón, incluidos la erección, la eyaculación, la motilidad y el transporte del esperma, como también las contracciones testiculares y penianas. Además, se comunicó que las prostaglandinas del líquido seminal depositado en la vagina afectan el moco cervical, la secreción vaginal y el transporte del esperma en el tracto genital femenino. Chaudrey y col. (1994) investigaron la relación entre el metabolismo de las prostaglandinas y el tejido prostático benigno y maligno. La prostaglandina E se relacionó con los efectos inmunosupresores del plasma seminal mediado por las orgánulas extracelulares, o "prostasomas" (Kelly y col., 1991). Por último, Olin y col. (1993) investigaron el efecto de las prostaglandinas sobre la fertilidad.

Colesterol y lípidos

Scott (1945) comunicó que el plasma seminal humano contenía 185 mg/dL de lípidos totales, 103 mg/dL de colesterol y 83 mg/dL de fosfolípidos (revisado por Vignon y col, 1992). En comparación, la secreción prostática hu-

mana contenía lípidos totales, 186 mg/dL; colesterol, 80 mg/dL y fosfolípidos 180 mg/dL. Ya se describieron los lípidos del semen (White y col., 1976) y los fosfolípidos del plasma seminal están compuestos por 44% de esfingomielina, 12,3% de plasmalógeno etanolamina y 11,2% de fosfotidilserina (Poulos y White, 1973).

Los niveles informados de colesterol en el plasma seminal variaron en grado considerable desde 11 hasta 103 mg/dL (Scott, 1945; Eliasson, 1959; Poulos y White, 1973). White y col. (1975) consideraron que el índice colesterol/fosfolípidos en el plasma seminal estabiliza el esperma contra la temperatura y el shock ambiental. Thompson y col. (1987), Rohan y col. (1995) y Rose y Connolly (1992) reexaminaron el papel de los lípidos de la dieta en la patogénesis del cáncer de próstata.

Cinc

Los niveles elevados de cinc en el plasma seminal humano (140 μg/mL) parecen originarse primariamente de las secreciones de la glándula prostática (488 ± 18 μg/mL) (revisado por Bedwal y Bahuguna, 1994). **La próstata tiene la concentración más elevada de cinc (50 mg/100 g de peso seco) de cualquier órgano**. Mackenzie y col. (1962) informaron que el plasma seminal humano contenía 310 mg de cinc/100 g de peso seco y que los espermatozoides contenían 200 mg/100 g de peso seco. En comparación, las secreciones prostáticas de ocho sujetos normales tenían 720 mg cinc/100 g de peso seco. Byar (1974) reexaminó muchos de los primeros experimentos y conceptos relacionados con el cinc en el tracto reproductor. Los niveles están elevados o son estables en la HPB, en tanto que hay una disminución notable del contenido de cinc en asociación con el adenocarcinoma prostático. La localización del cinc-65 en la próstata humana por radioautografía parece encontrarse en las células epiteliales; sin embargo, en la próstata lateral de la rata, también se hallaron grandes cantidades de cinc en asociación con la estroma y la membrana basal y el componente proteico de elastina en particular (Chandler y col., 1977). La ingestión oral de cinc no altera los niveles de este metal en el líquido prostático.

Se propusieron muchos papeles fisiológicos para el cinc desde los estudios clásicos de Gunn y col. (1956, 1965), que correlacionaron los efectos endocrinos sobre la captación y la concentración de cinc en la próstata de los roedores. Hay muchas metaloenzimas importantes que contienen cinc, pero es probable que la concentración en la próstata exceda la encontrada en estas enzimas. Se sabe que el cinc se une a muchas proteínas (Sansone y col., 1991). Johnson y col. (1969) indicaron que las proteínas ligadoras de cinc en la secreción prostática del perro, sobre hidrólisis, solo contenían ocho tipos de aminoácidos. Heathcote y Washington (1973) describieron una proteína ligadora de cinc en la HPB humana que tenía histidina y alanina en abundancia. Se hicieron otros estudios sobre las proteínas ligadoras de cinc de la próstata (Fair y Wehner, 1976; Reed y Stitch, 1973) pero se necesita información adicional sobre estas interesantes proteínas.

En los estudios de Fair y Wehner (1976) se propuso que el papel del cinc era importante como factor antibacteriano en la secreción prostática. En el estudio de 36 hombres normales libres de infección bacteriana en la próstata, el valor medio del cinc en la secreción era de alrededor de 350 μg/mL, con un margen amplio de 150 a 1.000. En comparación, el líquido prostático obtenido de 61 muestras recolectadas de 15 pacientes con prostatitis bacteriana crónica documentada tenían una reducción del 80% con un promedio de solo 50 μg/mL, con un margen de 0 a 139 μg/mL. Los autores proponen como límite inferior normal 150 μg/mL. Además, los estudios in vitro de iones de cinc libre en concentraciones normalmente encontradas en el líquido prostático confirmaron la actividad bactericida del cinc contra una variedad de bacterias grampositivas y gramnegativas.

Sin embargo, una porción considerable del cinc en la próstata parece encontrarse unida a proteínas únicas, como la metalotioneína y no se sabe de qué modo esto puede alterar las propiedades biológicas del cinc (Suzuki y col., 1994, 1995). Romics y Bach (1991) investigaron los niveles de cinc en la HPB. Costello y Franklin (1998) reexaminaron el papel nuevo del cinc en la regulación del metabolismo del citrato en la próstata y su implicacón en la enfermedad.

PROTEÍNAS SECRETORIAS PROSTÁTICAS

Se revisaron las proteínas secretorias predominantes de los tejidos sexuales accesorios (Lilja y Abrahamsson, 1988; Aumuller y col., 1990; Aumuller y Seitz, 1990; Lilja y col., 1993a, 1993b; Rittenhouse y col., 1998; Polascik y col., 1999; Diamandis y col., 2000; Saedi y col., 2000). Se comunicaron los perfiles electroforéticos bidimensionales de alta resolución de las principales proteínas secretorias marcadoras de la eyaculación humana, el plasma seminal y las secreciones prostáticas (Edwards y col., 1981; Carter y Resnick, 1982; Rui y col., 1984; Tsai y col., 1984; Frenette y col., 1987; Aumuller y col., 1990); sin embargo, se encontraron varias en abundancia y con significación clínica. Entre ellas: 1) PSA (calicreína-3 humana [hK3, proteína] o KLK3 [gen]); 2) calicreína 2 humana (hK2 o KLK2); 3) próstata-(KLK-L1) (Nelson, 1999; Yousef, 1999); 4) PAP, y 5) proteína específica prostática (PSP-94), también llamada β-microseminoproteína o β-MSP. En el cuadro 37-6 se enumeran algunas características de las proteínas secretorias principales en los tejidos sexuales accesorios.

Antígeno prostático específico

Desde la década de 1980 se produjeron los mayores cambios en el empleo del PSA (para una perspectiva general véase la obra de Polascik y col., 1999). En 1970 se encontró una molécula de serina proteasa similar al PSA en primer lugar en el tejido prostático humano (Ablin y col., 1970), en el plasma seminal en 1971 (Hara y col., 1971), purificada del tejido prostático en 1979, medida en el suero de los hombres en 1980 (Kuriyama y col., 1980) y utilizada con amplitud como marcador clínico del cáncer de próstata en 1988 (Seamonds y col., 1986; Chan y col., 1987; Stamey y col., 1987; Oesterling y col.,

Cuadro 37-6. *Principales proteínas segregadas por los tejidos sexuales accesorios*

Identificación proteína/gen	*Peso molecular (kD)*	*Plasma seminal (mg/mL)*	*Actividad*
Antígeno prostático específico (PSA) (hK3 [proteína] o KLK3 [gen])	33-36	0,7	Serina proteasa; arginina esterasa
Calicreína humana 2 (hK2 o KLK2)	28,4	0,012	Activación in vivo de proPSA, arginina esterasa
Calicreína humana L1 (KLK-L1)	Desconocido	Desconocido	Serina proteasa, también en testículos, mama, suprarrenal, útero, tiroides y glándulas salivales
Fosfatasa ácida prostática (PAP)	102-106	0,3-1,0	Fosfotirosil proteinfosfatasa
Proteína prostática específica (PSP-94) β-microseminoproteína (β-MSP)	10,7-16	0,6-0,9	También en células epiteliales del antro gástrico

1988). Se pueden encontrar revisiones acerca de la información histórica, las características moleculares, las propiedades fisiológicas y el inmunoensayo para PSA (Oesterling, 1991; Partin y Oesterling, 1994; Oesterling y col., 1993; Shellhammer y col., 1993; Vessella y Lange, 1993; McCormack y col., 1995; Polascik y col., 1999).

El descubrimiento del PSA se produjo como consecuencia de una investigación en la eyaculación y el líquido prostático con inmunoprecipitación para buscar proteínas específicas para uso forense. En 1971 investigadores japoneses aislaron, del plasma seminal, una proteína que se demostró que es específica del semen, desde el punto de vista antigénico, comunicaron sus características físicas y químicas, y la denominaron γ-seminoproteína (Hara y col., 1971). Varios años más tarde, en un intento por desarrollarla aún más como marcador forense para la identificación del semen, la γ-seminoproteína se purificó del plasma seminal humano. Se ha demostrado que estas proteínas seminales, inicialmente denominadas γ-seminoproteínas, tienen la misma secuencia que el PSA (Lilja y Abrahamsson, 1988). Estos autores informaron que estas proteínas tenían la misma actividad proteolítica e igual sitio de glucosilación, el mismo peso molecular y secuencia genética, como también idénticas características séricas e inmunohistoquímicas.

Wang y col. (1979) comunicaron por primera vez haber probado que el PSA humano es un marcador importante de la próstata y su patología. **El PSA es una glucoproteína que actúa como una serina proteasa, tiene un peso molecular de 33.000, contiene un 7% de carbohidratos** (Watt y col., 1986) **y se encuentra casi exclusivamente en las células epiteliales de la próstata** (revisado por Armbruster, 1993; Rittenhouse y col., 1998). Se demostró que la medición de PSA en suero es un estudio de importancia clínica para la vigilancia del cáncer de próstata (Kuriyama y col., 1980, 1981). Para una descripción detallada acerca del uso del PSA y sus limitaciones, tanto en análisis de laboratorio como en la clínica, véanse los trabajos de McCormack y col. (1995), Polascik y col. (1999) y Rittenhouse y col. (1998).

Watt y col. (1986), quienes estudiaron detalladamente el PSA, fueron los primeros en informar su secuencia completa de aminoácidos. La cadena polipeptídica simple contiene 240 aminoácidos y una cadena lateral de hidratos de carbono vinculada al 0 adherido al residuo de serina. Lundwall y Lilja (1987) clonaron el DNA complementario (DNA) que codifica el gen PSA. El estudio indica que el mRNA del PSA en la próstata es de unos 1,5 kb.

El PSA actúa fisiológicamente como serina proteasa y arginina esterasa con actividades similares a la quimotripsina y la tripsina. La secuencia de la proteína es similar a la de otras calicreínas (Rittenhouse y col., 1988) involucradas en los mecanismos regulatorios de las células prostáticas (Lilja, 1985; Watt y col., 1986). Lilja (1985) comunicó que una de las proteínas estructurales del líquido seminal, la semenogelina, origina la coagulación de la eyaculación. La semenogelina es la proteína predominante de la secreción de las vesículas seminales y uno de los sustratos fisiológicos del PSA. **Un papel biológico posible del PSA es lisar el coágulo de la eyaculación, pero se desconoce hasta el presente por qué el mecanismo de coagulación y lisis es importante en la fisiología reproductiva.**

El gen PSA (*hKLK3*) es miembro de una familia de genes de calicreína tisular humana que incluye el *hKLK1*, el *hKLK2*, el *hKLK3* y el *KLK-L1* (Lundwall, 1989; McMullen y col., 1991; Berg y col., 1992; Carbini y col., 1993; Clements, 1994; Nelson y col., 1999; revisado por McCormack y col., 1995 y Rittenhouse y col., 1998). Todos estos genes se localizan en el cromosona 19 (Reigman y col., 1992; Yousef y col., 1999). Se ha comunicado una expresión ectópica del PSA en concentraciones pequeñas en el tejido de tumores malignos de la mama (Yu y col., 1994a, 1994b, 1994c), en el tejido mamario normal (Yu y col., 1995), en la leche mamaria (Yu y col., 1995), en el suero femenino (Yu y col., 1995) y en carcinomas renales y suprarrenales (Levescue y col., 1995); sin embargo, para propósitos clínicos y prácticos, el PSA es un marcador órgano-específico pero no cáncer-específico. Una limitación del PSA como marcador tumoral la demuestra la superposición sustancial de los valores de los hombres con enfermedades benignas y malignas (Oesterling y col., 1988a; Partin y col., 1990).

La mayoría de los trabajos relacionados con la biología molecular y la bioquímica del PSA se basan en el estudio de la proteína purificada a partir del líquido seminal, en el cual la concentración del PSA es un millón de veces más elevada que la encontrada de rutina en el suero (McCormack y col., 1995). Las concentraciones en el plasma seminal van de 0,5 a 5,0 mg/mL, mientras que las concentraciones séricas en hombres de 50 a 80 años sin enfermedad prostática varían entre 1,0 y 4,0 ng/mL (Catalona y col., 1991). El pre-pro-PSA (261 aminoácidos) se procesa en el retículo endoplasmático de las células epiteliales prostáticas, donde se separa un residuo prerregión de 17 péptidos. Luego este propéptido se divide en

otros siete péptidos para formar el PSA activo (Rittenhouse y col., 1998). El pro-PSA es un precursor inactivo (cimógeno) del PSA que es segregado y dividido por el hK2 (Villoutreix y col., 1994; Lilja, 1985; Rittenhouse y col., 1998).

El descubrimiento más interesante y útil desde el punto de vista clínico en esta área es la demostración de las diferentes formas moleculares del PSA circulantes en la sangre (libre [no unido] y compuesto [unido]) (Lilja y col., 1991; Stenman y col., 1991; Christensson y col., 1993; Lilja, 1993; McCormack y col., 1995 y la revisión de Partin y Carter, 1996 y Polascik y col., 1999). **La forma compuesta del PSA se encuentra en el suero, unido de manera irreversible y covalente con la α_1-antiquimotripsina (ACT), un inhibidor de la serina proteasa endógena. Esta forma del PSA (PSA-ACT) es enzimáticamente inactiva pero tiene inmunorreactividad. Además, una cantidad desconocida de PSA se une también a la α_2-macroglobulina (PSA-A2M). El PSA libre, encontrado en concentraciones menores que el compuesto (PSA-ACT), también es enzimáticamente inactivo, aunque también tiene inmunorreactividad, mientras que el PSA-A2M, no. De acuerdo con los anticuerpos monoclonales utilizados para medir el PSA del suero, se reconocen diversas cantidades de PSA libre o compuesto que contribuyen a la cantidad total (mensurable).** El desarrollo de nuevos anticuerpos monoclonales específicos para el PSA libre y compuesto permite la medición exacta de las diferentes formas moleculares y sus índices. Esto posibilita incrementar la sensibilidad y la especificidad del PSA para el diagnóstico del cáncer de próstata (Catalona y col., 1998).

Calicreína humana 2

La calicreína humana 2 (hK2 [proteína] o KLK2 [gen]), una serina proteasa específica de la próstata, relacionada muy estrechamente con el PSA, ha sido pasada por alto durante bastante tiempo (revisado por Rittenhouse y col., 1998). La hk2 es también una serina proteasa, demostrada primero, en 1992, por una criba de hibridación de baja exactitud de una genoteca de hígado humano. Se predijo que la secuencia de aminoácidos tenía un 80% de homología con el PSA (hK3-KLK3) (Young y col., 1992). La notable homología entre estas dos proteínas "próstata-específicas" sugirió una relación fisiológica cercana. Más recientemente, se expresó y purificó una hK2 recombinante (Kumar y col., 1996; Mikolajczyk y col., 1998). A diferencia del PSA, se demostró que la hK2 es similar a la tripsina, con una división selectiva en los residuos arginina y una actividad proteasa más potente (20.000 veces mayor que el PSA) (Mikolajczyk y col., 1998). Se desarrollaron anticuerpos monoclonales para la hK2 que tienen una baja incidencia de reacciones cruzadas con el PSA (Finlay y col., 1998). Un hallazgo interesante ha sido la comprobación independiente de que la hK2 divide el pro-PSA para generar la forma enzimática activa del PSA (Kumar y col., 1997). Los estudios inmunohistoquímicos demostraron que la hK2 está localizada en la próstata y aumenta su expresión a partir del epitelio normal de la próstata hasta el metastásico, pobremente diferenciado (Darson y col., 1997). Estudios preliminares sobre la hK2 en el suero de varones con cáncer de próstata sugirieron la utilidad clínica para la detección temprana del cáncer de próstata (Partin y col., 1999).

Calicreína humana L1

Los intentos para encontrar otros genes de proteínas del tipo de la calicreína humana sobre el cromosoma 19 permitieron identificar un nuevo miembro de la familia –el KLK-L1 (Nelson y col., 1999; Yousef y col., 1999; Diamandis y col., 2000)–. Nelson y col. (1999) construyeron una genoteca enriquecida por medio de la sustracción con cDNA de otros cuatro tejidos normales para producir una cola de secuencia expresada (EST) que codifique para una secuencia que sugiera un gen, al que denominaron Prostasa. La secuencia de Prostasa exhibe características similares a las de otros miembros de la familia de las calicreínas. Yousef y col. (1999) también encontraron el KLK-L1 en el tejido mamario y demostraron que está regulado por las hormonas. Si bien todavía no se determinó la utilidad clínica de los miembros de la familia de genes de calicreína, los estudios continúan.

Antígeno de membrana prostático específico

Aunque el antígeno de membrana prostático específico (PSMA) no es una proteína secretoria prostática, es una importante proteína unida a la membrana de la célula epitelial prostática que puede permitirnos entender mejor la función y las propiedades de este órgano. Esta glucoproteína es una folato hidrolasa que se encuentra encastrada en la membrana celular de las células epiteliales prostáticas. Tiene un peso molecular de 100.000 (Wright y col., 1995). El PSMA fue identificado por un anticuerpo monoclonal IgG1 específico de la próstata llamado 7E11-C5.3. Este anticuerpo se generó a partir de un extracto de membrana celular tomado de la línea celular del cáncer de próstata LNCaP (Horszewicz y col., 1983, 1987). En 1993 Israeli y col. dieron a conocer por primera vez el cDNA (2,65 kb Gen-Bank Accesion #M99487) que codifica para el PSMA y determinaron su secuencia aminoácida. Codifica una proteína de 750 aminoácidos con un peso molecular estimado de 84 kD (excluidos los hidratos de carbono). Los aminoácidos hidrófobos encontrados sobre los residuos 20 a 43 sugieren que ésta es una proteína de membrana integral del tipo II, con un dominio intracelular pequeño y uno extracelular grande (Fair y col, 1997).

Se clonó el promotor del PSMA (Good y col., 1999) y fue posible expresar y purificar el PSMA a partir de un sistema de expresión por baculovirus (Lodge y col., 1999). Una porción del dominio transmembrana de esta proteína (residuos aminoácidos 1.250 a 1.700) tiene el 57% de homología con el mRNA del receptor de transferrina humano (Keer y col., 1990; Mahadevan y Saldanha, 1999). El anticuerpo 7E11-C5.3 reacciona inmunitariamente en forma débil con el epitelio prostático normal y con la HPB, y fuerte con el epitelio maligno de la prós-

tata (Wright y col., 1995). Además, la expresión del PSMA en las lesiones cancerosas parece correlacionarse de manera directa con el grado de diferenciación y no con el estadio del tumor (Wright y col., 1995).

La expresión del mRNA del PSMA en los cánceres de próstata es la más elevada en el estado de deprivación hormonal, al contrario de la expresión del mRNA del PSA, que es más baja e incluso nula en este estado (Henttu y col., 1992; Israeli y col., 1994; Wright y col., 1995). Los esteroides controlan el PSMA del mismo modo que al PSA (Israeli y col., 1994). Las variantes alternativas de empalme del PSMA (PSM'-proteína de dominio extracelular PSA prima) en la actualidad se encuentran bajo investigación para comprender mejor la significación clínica de esta importante proteína de membrana hallada en la próstata (Liu y col., 1997; Grauer y col., 1998; Murphy y col., 1998). La evidencia demostró que la secuencia cDNA del PSMA y la secuencia cDNA de la dipeptidasa ácida con enlace α *N*-acetilada (NAALADasa), una enzima localizada en el cerebro (Stauch-Slusher y col., 1992; Carter y col., 1996) que produce una división del glutamato a partir del *N*-acetil-L-aspartil- L-glutamato (NAAG), son similares (Luthi-Carter y col., 1998). La significación de esta similitud todavía es dudosa. Se encuentra en investigación la utilidad clínica del PSMA para el diagnóstico, la observación y la representación por imágenes (véase el cap. 88, Diagnóstico y estadificación del cáncer de próstata) en hombres con cáncer de próstata.

Fosfatasa ácida prostática

La actividad de la fosfatasa ácida es más de 200 veces mayor en el tejido prostático que en cualquier otro y es la fuente de los niveles elevados de la enzima en la eyaculación. Las enzimas fosfatasas hidrolizan muchos tipos de ésteres de monofosfato orgánico para producir fosfato inorgánico y alcohol. Muchas enzimas fosfatasas exhiben su actividad óptima in vitro en el rango ácido (pH 4 a 6) o alcalino (pH 8 a 11) y por ello se las clasifica de modo amplio como fosfatasa ácida o alcalina.

Además, la actividad de la fosfatasa ácida puede definirse por los factores que inhiben su capacidad enzimática. Por ejemplo, la fosfatasa ácida eritrocítica es particularmente sensible a la inhibición por formaldehído al 0,5% o por iones de cobre (0,2 mM), mientras que la actividad de la PAP es bastante más sensible a la inhibición de los iones fluoruro (1 mM) o L-tartrato (1 mM).

Los osteoclastos también son una fuente rica en fosfatasa ácida insensible al tartrato. Elevaciones menores en el suero de los niveles de fosfatasa ácida pueden acompañar a la enfermedad de Paget, la osteoporosis, las metástasis óseas no prostáticas y otras enfermedades de resorción ósea incrementada, como también al cáncer de próstata metastásico. Todas las fosfatasas ácidas hidrolizan un amplio espectro de fosfomonoésteres, sintéticos y naturales, y esto ha proporcionado una gran variedad de sistemas de ensayos y la expresión de unidades diferentes de actividad, dependiendo del ensayo. Entre los sustratos sintéticos se incluyen, en parte, el fenilfosfato (Gutman y Gutman, 1938), el fosfato de fenolftaleína, el fosfato de paranitrofenilo, también denominado Sigma 104, y el fosfato de timolftaleína (Roy y col., 1971). La especificidad de estos sustratos varía con el tipo y la fuente de la fosfatasa ácida; parece ser que el fosfato de timolftaleína puede ser el sustrato más específico para determinar los niveles séricos de fosfatasa ácida específica de la próstata, aunque ahora hay anticuerpos específicos disponibles para inmunoensayos. **Ha disminuido el interés en determinar la fosfatasa ácida en el suero como medida de las metástasis del cáncer de próstata antes del tratamiento definitivo, debido a la disponibilidad del ensayo más sensible y específico del PSA** (Burnett y col., 1992).

El sustrato natural para la PAP puede ser el fosfato de fosforilcolina, que en el semen se hidroliza con rapidez (Seligman y col., 1951). Las funciones biológicas de esta enzima y sus reacciones no se conocen, pero resulta ser de interés que la PAP puede hidrolizar los ésteres fosfato tirosina proteína, productos naturales de muchas proteínas oncogénicas del tipo de las tirosincinasas (Li y col., 1984; Lin y Clinton, 1986). Hace poco, mediante técnicas de resonancia magnética espectroscópica, se demostró que el índice entre los niveles de colina intracelular y citrato en la próstata puede ayudar a diferenciar el tejido normal del canceroso (Scheidler y col., 1994). Se requerirán nuevas pruebas clínicas antes de que este hallazgo tenga influencia en la práctica clínica. No se sabe si la fosfatasa ácida es un factor regulador de los sistemas tirosilproteincinasas, tan esenciales como mecanismos de señalización en la función de los factores de crecimiento.

La PAP humana es un dímero glucoproteico de un peso molecular de 102.000. Contiene cerca de 7% de hidratos de carbono por peso, compuestos por 15 residuos por mol de azúcares neutros (fructosa, galactosa y manosa); 6 residuos por mol de ácido siálico y 13 residuos de *N*-acetilglucosamina (Chu y col., 1977). **La proteína se puede disociar en dos subunidades de peso molecular 50.000.** La actividad de la enzima humana purificada es 723 U/mg con α-naftil fosfato y el plasma seminal contiene 0,3 a 1 g/L o 177 a 760 U/mL. La alta actividad enzimática de la PAP no es característica de los tejidos accesorios en muchas otras especies; en la próstata humana el nivel es 1.000 veces mayor por gramo de tejido que en la próstata de la rata.

Los aspectos clínicos de la PAP fueron revisados por Romas y Kwan (1993) y por Lowe y Trauzzi (1993).

Proteína prostática específica 94, β-microseminoproteína y β-inhibina

En las secreciones prostáticas se encontró una proteína mayor, de 16 kD de peso molecular y 94 aminoácidos a la que se denominó PSP 94. Esta proteína había sido designada previamente β-inhibina o también β-microseminoproteína (Dube y col., 1987; Ulvsback y col., 1989). También se identificaron las transcripciones del mRNA de esta proteína en tejidos no genitales (Ulvsback y col., 1989). Resta determinar qué utilidad clínica tendrá la PSP 94 en el cáncer de próstata.

Glucoproteína Zn_2

Lin y col. (1986) identificaron una glucoproteína, de 40 kD, que purificaron del plasma seminal, similar a la glucoproteína Zn_2 aislada del plasma sanguíneo. Recibe su nombre por su capacidad de precipitar con el acetato de cinc. Está presente en el riñón y otros líquidos biológicos y su función se desconoce.

Leucina aminopeptidasa

Las aminopeptidasas hidrolizan el aminoácido *N*-terminal de los polipéptidos pequeños. Las leucina aminopeptidasas son particularmente activas contra los sustratos L-leucil-glicina; algunas de estas enzimas son conocidas con arilamidasas porque el sustrato óptimo es la L-leucil-β-naftilamina. La próstata humana es rica en esta última, la arilamidasa tipo de leucina aminopeptidasa, cuya presencia en el líquido prostático es de 30.000 unidades/mL.

La leucina aminopeptidasa es un producto de las células epiteliales de la próstata (Niemi y col., 1963) que se secreta en la luz de los ácinos (Kirchheim y col., 1964; Vafa y col., 1993). Rackley y col. (1991) demostraron que los extractos de carcinoma prostático contienen menor actividad leucina aminopeptidasa que el tejido obtenido de la HPB.

Láctico deshidrogenasa

Los índices de isoenzimas de láctico deshidrogenasa (LDH) en el semen humano pueden alterarse en un paciente con cáncer de próstata (Oliver y col., 1970; Grayhack y col., 1977). La láctico deshidrogenasa (150.000 MW) está compuesta por cuatro subunidades (cada una de 35.000 MW) de solo dos tipos diferentes de proteínas, denominadas M y H. La LDH del músculo tiene cuatro unidades M y la del corazón cuatro unidades H. Se pueden encontrar cinco isoenzimas de LDH en los tejidos con una composición de cuatro subunidades como sigue: LDH I, MMMM; LDH II, MMMH; LDH III, MMHH; LDH IV, MHHH y LDH V, HHHH. Las subunidades M y H parecen iguales en todos los tejidos, pero las cantidades de LDH I a V pueden variar. Denis y Prout (1963) observaron un incremento de los niveles de LDH IV y V en el cáncer de próstata. Diversos investigadores comprobaron índices elevados de LDH V/LDH I en el cáncer prostático humano (Elhilali y col., 1968; Oliver y col., 1970; Flocks y Schmidt, 1972).

Inmunoglobulinas, complemento C3 y transferrina

Hay muchos informes que establecen la presencia de inmunoglobulinas en el plasma seminal humano (revisado por Liang y col., 1991 y Gahankari y Golhar, 1993). Es posible medir los niveles de IgG de 7 a 22 mg/dL y de IgA de 0 a 6 mg/dL; sin embargo, la IgM se encuentra en niveles bajos y a menudo indetectables (Friberg y Tilly-Friberg, 1976). No se conoce el origen de estos anticuerpos, aunque se hallan en el extracto de líquido prostático (Grayhack y col., 1979) y pueden relacionarse con las infecciones (Fowler y Mariano, 1982). Por lo general, se los detecta en concentraciones menores en el plasma seminal que en la sangre, pero no se eliminó la posibilidad de difusión a través de la "barrera plasma seminal-sangre" (véase el comentario de Friberg y Tilly-Friberg, 1976). El extracto de líquido prostático contiene cantidades considerables del componente C3 del complemento, que está presente a 1,82 mg/dL y aumenta casi 10 veces (16,9 mg/dL) en el líquido de pacientes con adenocarcinoma prostático (Grayhack y Lee, 1981). También se demostró que el C3 se relaciona con la prostatitis crónica (Blenk y Hofstetter, 1991). La prostatitis y la HPB aumentan el nivel solo al doble. Del mismo modo, la transferrina, una proteína transportadora de hierro, está aumentada y su concentración va de 5,3 mg/dL en el líquido prostático normal hasta 42,4 mg/dL en el carcinoma prostático (Grayhack y Lee, 1981). Queda por resolver la función de estas proteínas séricas en la secreción del líquido prostático.

Proteínas secretorias de la vesícula seminal

Williams-Ashman presentó una revisión clásica (1983) sobre las características regulatorias del desarrollo y la función de las vesículas seminales. Las proteínas secretorias de las vesículas seminales son proteínas y enzimas comprometidas con la coagulación rápida de la eyaculación (véase la revisión de Cunha y col., 1992). La proteína coaguladora principal se denominó *semenogelina* (Lilja y col., 1988). Se demostró que es el antígeno específico de la vesícula seminal. Estas proteínas sirven como sustrato del PSA que lisa enzimaticamente el coágulo por medio de su actividad de proteasa (Lilja, 1985; Aumuller y col., 1990). Más allá de la reacción sobre la coagulación, no sabemos con certeza qué papel desempeñan estas proteínas de la vesícula seminal, aunque se estudiaron sus efectos sobre la fertilidad y la motilidad del esperma en el útero en el ratón (Peitz y Olds-Clark, 1986). Muchas de las proteínas segregadas por las vesículas seminales se encuentran bajo regulación androgénica (Higgins y Hemingway, 1991; Hagstrom y col., 1992). En un trabajo más reciente (Harvey y col., 1995) se identificó en las secreciones de la vesícula seminal una proteasa regulada por andrógenos con actividad similar a la elastasa.

COAGULACIÓN Y LICUEFACCIÓN DEL SEMEN

Dentro de los 5 minutos después de la eyaculación, el semen humano se coagula y forma un gel semisólido. Luego de un período de 5 a 20 minutos, el coágulo se licúa y se convierte en un líquido viscoso (Huggins y Neal, 1942; Tauber y Zaneveld, 1976; Mann y Mann, 1981). Las sustancias que se unen al calcio, como el citrato de sodio y la heparina, no inhiben el proceso de coagulación, ni se requiere protrombina, fibrinógeno o factor XII, a causa de que se hallan ausentes en el plasma seminal (para una revisión, véase Mann y Mann, 1981). El coágulo seminal está formado por fibras de 0,15 a 10 nm de espesor y su morfología difiere de la de un coágulo

sanguíneo de fibrina (Huggins y Neal, 1941; Tauber y Zaneveld, 1976; Mann y Mann, 1981). Los factores que afectan la coagulación de la sangre no regulan la viscosidad del semen (Amelar, 1962). A partir de estas y otras observaciones, parece que la coagulación del semen humano es diferente de la de la sangre.

El examen de la eyaculación humana fraccionada indica que la primera fracción, originada primariamente de la glándula de Cowper y la próstata, contiene factores de licuefacción y que la fracción final, enriquecida por las secreciones de las vesículas seminales, es responsable de su coagulación (Lilja y col., 1987).

Se conoce desde hace tiempo que el líquido prostático posee una actividad marcada de tipo fibrinolítica y que 2 mL de esta secreción pueden licuar 100 mL de sangre coagulada en 18 h a 37°C (Huggins y Neal, 1942; Mann y Mann, 1981). Se descubrieron los factores involucrados en esta actividad proteolítica del semen (Huggins y Neal, 1942; Syner y col., 1975; Tauber y Zaneveld, 1976; Tauber y col., 1976; Mann y Mann, 1981; Zaneveld y Chatterton, 1982; Lilja y col., 1987). Dos tipos de enzimas proteolíticas del plasma seminal parecen ser los factores principales en el proceso de licuefacción: los activadores del plasminógeno y el PSA. Se aislaron dos activadores del plasminógeno del plasma seminal; tienen pesos moleculares de 70.000 y 74.000, y parecen relacionarse con la urocinasa (Propping y col., 1974). Se cree que los activadores del plasminógeno se originan de las secreciones prostáticas.

El plasma seminal contiene una variedad de enzimas proteolíticas, incluidos pepsinógeno, lisozima, α-amilasa y hialuronidasa. Además, el semen humano inhibe la actividad de la enzima proteolítica tripsina y éste es el resultado de la presencia en el plasma seminal de inhibidores de las proteasas como α_1-antitripsina y α_1-antiquimotripsina. La coagulación y la licuefacción varían en las diferentes especies. Por ejemplo, el semen del toro y el del perro no se coagulan, en tanto que los roedores, como las ratas y los cobayos, eyaculan una bolilla firme que no parece licuarse (Tauber y col., 1975; Tauber y Zaneveld, 1976). En los roedores, los tapones se forman por medio de la acción de una enzima llamada vesiculasa, que proviene del lóbulo anterior de la próstata y recciona con las secreciones de la vesícula seminal. Por esta acción, a este lóbulo también se lo denomina *glándula coaguladora*. La vesiculasa no es idéntica a la trombina, porque no coagula el fibrinógeno, ni la trombina coagula las secreciones de las vesículas seminales. Williams-Ashman y col. (1977) establecieron que la vesiculasa tiene actividad de transamidasa, porque cataliza la formación de las ligaduras cruzadas de la γ-glutamil-ε-lisina en una proteína coagulable derivada de las vesículas seminales. Esta proteína, que sirve como sustrato de la vesiculasa, es una sustancia básica con un peso molecular de 17.900 que ya ha sido caracterizada al igual que sus propiedades físicas.

En resumen, la coagulación y la licuefacción del plasma seminal parecen estar bajo control enzimático, pero el propósito biológico de este proceso no ha sido resuelto. En este sistema están involucradas las proteínas y las enzimas de las vesículas seminales y la próstata. Hubo informes de que algunos hombres infértiles presentaban una alteración del proceso de licuefacción (Bunge y Sherman, 1954; Bunge, 1970; Eliasson, 1973; Amelar y Dubin, 1977).

SECRECIONES PROSTÁTICAS Y TRANSPORTE DE FÁRMACOS

Aumuller y Seitz (1990) reexaminaron el mecanismo secretorio de los tejidos sexuales accesorios. J. T Isaacs (1983) también revisó los conceptos relacionados con el líquido y las propiedades de transporte de fármacos de la próstata y las vesículas seminales. Este autor comparó la composición y el volumen de la secreción prostática bajo estimulaciones basal y neurológica durante la eyaculación o con pilocarpina. Calculó que, bajo estimulación neurológica, se produce un aumento de 205 veces en la secreción de potasio, cloruro y sodio sobre la tasa basal, y demostró que la próstata es capaz de eliminar cinco veces su contenido total de sodio y cloruro durante la secreción activa. Estos hallazgos muestran el poder tremendo de transporte de este sistema. Smith y col. (1981) estudiaron las modificaciones del voltaje transepitelial durante la sececión prostática en el perro, y concluyeron que, si bien el sodio se puede mover en forma pasiva desde el plasma hasta el líquido prostático durante la eyaculación, los movimientos de los iones potasio y cloruro involucran un transporte transcelular activo. Isaacs y col. (1983) demostraron que se puede interrumpir la secreción inducida por andrógenos en presencia de estrógenos, si bien no se alteran en grado notable las propiedades biológicas y de crecimiento sobre la próstata de los primeros. Esto sugeriría un efecto directo de los estrógenos para bloquear un importante sistema de transporte en la próstata.

Solo muy pocos compuestos, incluidos etanol, yodo y algunos antibióticos son capaces de entrar en el semen por difusión simple (véase la revisión de Reeves, 1982). Fueron de interés los fármacos que ingresan en las secreciones prostáticas debido a la prevalencia de prostatitis y la necesidad de modalidades nuevas de quimioterapia. Con anterioridad, Stamey y col. realizaron importantes estudios acerca de la capacidad de los agentes quimioterápicos de concentrarse en el líquido prostático de seres humanos y perros (Hessl y Stamey, 1971; Stamey y col., 1973), y muchos otros investigadores contribuyeron con este conocimiento (Madsen y col., 1968, 1976, 1978; Fowle y Bye, 1972). Pocos fármacos alcanzan concentraciones en la secreción prostática que se acerquen o sobrepasen sus concentraciones en sangre, aunque son excepciones los macrólidos básicos, la eritromicina y la oleandomicina; las sulfonamidas; el cloramfenicol; la tetraciclina; la clindamicina; la trimetoprima y las fluoroquinolonas (véase la revisión de Reeves, 1982).

En general, se presume que estos fármacos pasan a través de la membrana por difusión no iónica, quizá por su solubilidad en lípidos; cuando alcanzan el líquido prostático más ácido, se protonan y adquieren una carga más positiva; de este modo, los medicamentos cargados quedan relativamente atrapados dentro de las secreciones prostáticas. Varios factores son críticos, como el pK del

fármaco y el pH de las secreciones prostáticas, al igual que la unión del medicamento con proteínas en cada compartimiento. Los medicamentos básicos se cargarían de manera más positiva en el líquido prostático ácido que en la sangre. Cambios leves en el pH pueden producir efectos grandes sobre la difusión no iónica. Las muestras de las secreciones prostáticas de los seres humanos varían con amplitud en el pH de 6 a 8, con un valor medio de 6,6; sin embargo, con la inflamación prostática, el pH tiende a ser de 7 o mayor (White, 1975). Si bien las secreciones prostáticas son ligeramente ácidas, el pH del semen humano eyaculado fresco es algo alcalino (pH 7,3 a 7,7); estancado, el semen se vuelve primero más alcalino con la pérdida de dióxido de carbono y más tarde, ácido, debido a la acumulación de ácido láctico.

En el futuro se desarrollarán medicamentos que se transporten dentro de la próstata como agentes terapéuticos, quimioprotectores o una vía hacia el semen para regular la fertilidad; sin embargo, se debe conocer más acerca del sistema de transporte fundamental hacia adentro y afuera del tracto reproductor antes de que ese enfoque sea posible.

Reconocimientos

Reconocemos con gratitud la pericia de Ruth Middleton, Virginia Lacey, Dana Lamm y Bonnie Baxley en la preparación del manuscrito, y a Donald Vindivich por su ayuda en la preparación de las ilustraciones.

BIBLIOGRAFÍA

Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E: Precipitating antigens of the normal human prostate. J Reprod Fertil 1970:22:573-574.

Abrahamsson PA, Lilja H: Partial characterization of a thyroid-stimulating hormone-like peptide in neuroendocrine cells of the human prostate gland. Prostate 1989:14:71-81.

Abrahamsson PA, Wadstrom LB, Alumets J, et al: Peptide hormone-serotonin-immunoreactive cells in normal and hyperplastic prostate glands. Pathol Res Pract 1987;181:675-683.

Achtstatter TH, Moll R, Moore B, Franke WW: Cytokeratin polypeptide patterns of different epithelial cells from human male urogenital tract: Immunofluorescence and gel electrophoretic studies. J Histochem Cytochem 1985;33:415-426.

Ahmed K, Goueli SA: Androgen regulation of prostatic protein phosphokinases and protein phosphorylation. Biochem Actions Horm 1987;14:237-291.

Ahmed K, Yenice S. Davis AT, Goueli SA: Association of casein kinase 2 (CKK-2) with nuclear chromatin in relation to androgenic regulation of rat prostate. Proc Natl Acad Sci U S A 1993;90:4426-4430.

Albelva SM: Role of cell adhesion molecules in tumor progression and metastasis. in Wegner CD (ed): Adhesion Molecules. London, Academic Press, 1994, pp 71-84.

Alexander RB, Greene GL, Barrack ER: Estrogen receptors in the nuclear matrix: Direct demonstration using monoclonal antireceptor antibodies. Endocrinology 1987; 120:1851-1857.

Amelar RD: Coagulation, liquefaction and viscosity of human semen. J Urol 1962;87:187-190.

Amelar RD, Dubin L: Semen analysis. In Amelar RD, Dubin L, Walsh PC (eds): Male Infertility. Philadelphia, WB Saunders, 1977, pp 105-140.

Amelar RD, Hotchkiss RS: The split ejaculate: Its uses in the management of male infertility. Fertil Stenl 1965;16:46-49.

Anderson DC, Marshall JC, Galuao-Teles A, et al: Gynaecomastia and impotence associated with testosterone binding. Proc R Soc Med 1972;65:787-788.

Anderson KM, Baranowski J, Ekonomous SG, Rubenstein M: A qualitative analysis of acetic proteins associated with regressing, growing or dividing rat ventral prostate cells. Prostate 1983;4:151-166.

Anderson KM, Liao S: Selective retention of dihydrotestosterone by prostatic nuclei. Nature 1968;219:277-279.

Andreasen PA, Kristensen P, Lund LR, Dano K: Urokinase-type plasminogen activator is increased in the involuting ventral prostate of castrated rats. Endocrinology 1990:126:2567-2577.

Andrews GS: The histology of the human fetal and prepubertal prostate. J Anat 1951;85:44-54.

Aragona C, Friesen HG: Specific prolactin binding sites in the prostate and testis of rat. Endocrinology 1975;97:677-683.

Arcadi JA: Role of ground substance in atrophy of normal and malignant prostatic tissue following estrogen administration in orchiectomy. J Clin Endocrinol Metab 1954:14:1113-1125.

Argani T, Walsh PC, Epstein JI: Analysis of the prostatic central zone in patients with unilateral absence of Wolffian duct structures: Further evidence of the mesodermal origin of the prostatic central zone. J Urol 1998:160:2126-2129.

Annbruster DA: Prostate-specific antigen: Biochemistry, analytical methods, and clinical application. Clin Chem 1993;39:181-195.

Assimos D, Smith C, Lee C, Grayhack JT: Action of prolactin in regressing prostate: Independent of action mediated by androgen receptors. Prostate 1984;5:589-595.

Aumuller G: Prostate Gland and Seminal Vesicles, Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen, Vll/6. Berlin, Springer-Verlag, 1979.

Aumuller G: Morphology and endocrine aspects of prostatic function. Prostate 1983;4:195-214.

Aumuller G, Leonhardt M, Janssen M, et al: Neurogenic origin of human prostate endocrine cells. Urology 53:1041-1048, 1999.

Aumuller G, Seitz J: Protein secretion and secretory processes in male sex accessory glands. Int Rev Cytol 1990:121:127-231.

Aumuller G, Seitz J, Lilja H, et al: Species-specificity and organ-specificity of secretory proteins derived from human prostate and seminal vesicle. Prostate 1990;17:31-40.

Banerjee PP, Banerjee S, Zirkin BR: DNA synthesis occurs throughout the ral ventral prostate during its postnatal development. Biol Reprod 1993;48:258-261.

Banerjee S, Banerjee PP, Zirkin BR: Cell proliferation in the dorsal and lateral lobes of the rat prostate during postnatal development. J Androl 1993;14:310-318.

Barak M, Calderon I, Abramovici H, et al: The use of a seminal vesicle specific protein (MHS-5 antigen) for diagnosis of agenesis of vas deferens and seminal vesicles in azoospermic men. J Androl 1994: 15:603-607.

Barnes J, Anthony CT, Wall N, Steiner MS: Bone morphogenetic protein 6 expression in normal and malignant prostates. World J Urol 1995;13: 337-343.

Barrack ER: Steroid hormone receptor localization in the nuclear matrix: Interaction with acceptor sites. J Steroid Biochem 1987,27:115-121.

Barrack ER, Berry SJ: DNA synthesis in the canine ptostate: effects of androgen and estrogen treatment. Prostate 1987;10:45-56.

Barrack ER, Coffey DS: Specific binding of estrogens and androgens to the nuclear matrix of sex hormone responsive tissue. J Biol Chem 1980;255:7265-7275.

Barrack ER, Coffey DS: Biological properties of the nuclear matrix: Steroid hormone binding. Recent Prog Horm Res 1982;38:133-195.

Barrack ER, Tindall DJ: A critical evaluation of the use of androgen receptor assays to predict the androgen responsiveness of prostate cancer. In Coffey DS et al (eds): Current Concepts and Approaches to the Study of Prostate Cancer. New York, Alan R Liss. 1987, pp 155-187.

Bartsch G, Brungger A, Schweikert U, et al: The importance of stromal tissue in benign prostatic hyperplasia: Morphological immunofluorescence and endocrinological investigations. In Kimball FA, Bubl AE, Carter DB (eds): New Approaches to the Study of Benign Prostatic Hyperplasia. New York, Alan R Liss, 1984, pp 159-179.

Bedwal RS, Bahuguna A: Zinc, copper and selenium in reproduction. Experentia 1994:50:626-640.

Bendell JL, Dorrington JH: Epidermal growth factor influences growth and differentiation of rat granulosa cells. Endocrinology 1990;127: 533-540.

Bentley H, Hamdy FC, Hart KA, et al: Progression of bone morphogenetic proteins in human prostate adenocarcinoma and benign prostatic hyperplasia. Br J Cancer 1992;66:1159-1163.

Berezney R, Coffey DS: Nuclear matrix: Isolation and characterization of a framework structure from rat liver nuclei. J Cell Biol 1977; 73:616-637.

Berg T, Bradshaw RA, Carretero OA, et al: A common nomenclature for members of the tissue (glandular) kallikrein gene families. Agents Actions Suppl 1992;1:19-22.

Berges RR, Vukanovic J, Epstein JI, et al: Implication of cell kinetic changes during the progression of human prostatic cancer. Clin Cancer Res 1995;1:473-480.

Berman DM, Tian H, Russell DW: Expression and regulation of steroid 5α-reductase in the urogenital tract of the fetal rat. Mol Endocrinol 1995;9:1561-1570.

Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL: The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984;132:474-479.

Biller GH, Runner MN, Chung LWK: Tissue interactions in prostatic growth: Morphological-biochemical characterization of adult mouse prostatic hyperplasia induced by fetal urogenital sinus implants. Prostate 1985;6:241-253.

Birkoff JD, Lattimer JK, Frantz AG: Role of prolactin in benign prostatic hyperplasia. Urology 1974;4:557-559.

Bissell MJ, Hall HG, Perry G: How does the extracellular matrix direct gene expression? J Theor Biol 1982;99:31-68.

Bjerke DL, Sommer RJ, Moore RW, Peterson RE: Effects of in utero and lactational 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure on responsiveness of the male rat reproductive system to testosterone stimulation in adulthood. Toxicol Appl Pharmacol 1994;127:250-257.

Blenk H, Hofstetter A: Complement C3, coeruloplasmin and PMN-elastase in the ejaculate in chronic prostatoadnexitis and their diagnostic value. Infection 1991;19(Suppl 3):S138-S140.

Bonkhoff H: Neuroendrocrine cells in benign and malignant prostate tissue: Morphogenesis, proliferation, and androgen receptor status. Prostate 1998;8:18-22.

Bonkhoff H, Remberger K: Differentiation pathways and histogenetic aspects of normal and abnormal prostatic growth: A stem cell model. Prostate 1996;28:98-106.

Bonkhoff H, Remberger K: Morphogenetic concepts of normal and abnormal growth in the human prostate. (Review.) Virchows Arch 1998;433:195-202.

Bonkhoff H, Stein U, Remberger K: Differential expression of α6 and α2 antigenintegrins in the normal, hyperplastic and neoplastic prostate: Simultaneous demonstration of cell surface receptors and their extracellular matrix. Hum Pathol 1993;24:243-248.

Bookstein R, Shew Y, Chen PL, et al: Suppression of tumorigenicity of human prostate carcinoma cells by replacing a mutated RB gene. Science 1990;247:712-715.

Bouillon R, Okamura WH, Normal AW: Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. Endocr Rev 1995;16:200-257.

Brawer MK, Peehl DM, Stamey T, Bostwick DG: Keratin immunoreactivity un the benign and neoplastic human prostate. Cancer Res 1985;45:3663-3667.

Brodsky AS, Silver PA: Nuclear transport HEATs up. Nat Cell Biol 1999; 1:E66-67.

Bronson FH, Whisen MJ, Hamilton TH: Responsiveness of accessory glands of adult mice to testosterone: Priming with neonatal injections. Endocrinology 1972;90:10-16.

Brown TR, Lubahn DB, Wilson EM, et al: Deletion of the steroid-binding domain of the human androgen receptor gene in one family with complete androgen insensitivity syndrome: Evidence for further genetic heterogeneity in this syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A 1988;85: 8151-8155.

Bruchovsky N, Dunstan-Adams E: Regulation of 5α-reductase activity in stroma and epithelium of human prostate. In Bruchovsky N et al (eds): Regulation of Androgen Action. Proceedings of an International Symposium, Congressdruck R. Bruckner, Berlin, 1985, pp 31-34.

Bruchovsky N, Wilson JD: The conversion of testosterone to 5α-androstan-17 β-ol-3-one by rat prostate in vivo and in vitro. J Biol Chem 1968a;243:2012-2021.

Bruchovsky N, Wilson JD: The intranuclear binding of testosterone and 5α-androstan-17 β-ol-3-one by rat prostate. J Biol Chem 1968b;243:5953-5900.

Bunge RG: Some observations on the male ejaculate. Fertil Steril 1970; 21:639-644.

Bunge RG, Sherman JK: Liquefaction of human semen by α-amylase. Fertil Steril 1954;5:353-356.

Burnett AL, Chan DW, Brendler CB, Walsh PC: The value of serum enzymatic acid phosphatase in the stagung of localized prostate cancer. J Urol 1992;148:1832.

Burton RM, Westphal U: Steroid hormone binding proteins in blood plasma. Metabolism 1972;21:253-276.

Bussemakers MJG, Groldi LA, Van Bokhoven A, Schalken JA: Transcriptional regulation of the human E-cadherin gene in human prostate cancer cell lines. Biochem Biophys Res Commun 1994;203:1284-1290.

Buttyan R, Zacken Z, Lochshin R, Wolgemutn D: Cascade induction of c-fos, c-myc and heat-shock 70k transcript during regression of the rat ventral progtate gland. Mol Endocrinol 1988;2:650-657.

Byar DP: Zinc in male sex accessory organs: Distribution and hormonal response. In Brandes D (ed): Male Sex Accessory Organs: Structure and Function in Mammals. New York, Academic Press, 1974, pp 161-171.

Carbini LA, Scicli AG, Carretero OA: The molecular biology of the kallikrein-kinin system: III. The human kallikrein gene family and kallikrein substrate. J Hypertens 1993;11:893-898.

Carter DB, Resnick MI: High resolution analysis of human prostatic fluid by 2-dimensional electrophoresis. Prostate 1982;3:27-31.

Carter RE, Feldman AR, Coyle JT: Prostate-specific membrane antigen is a hydrolase with substrate and pharmacologic characteristics of a neuropeptidase. Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93:749-753.

Casey ML, Byrd W, MacDonald PC: Massive amounts of immunoreactive endothelin in human seminal fluid. J Clin Endocrinol Metab 1992,74:223-225.

Catalona WJ, Coffey DS, Karr JP (eds): Clinical. Aspects of Prostate Cancer: Assessment of New Diagnostic and Management Procedures. New York, Elsevier, 1989.

Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al: A multi-center clinical trial evaluation of free PSA in the differentiation of prostate cancer from benign disease. JAMA 1998;279:1542-1547.

Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al: Measurement of prostatespecific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med 1991;324:1156-1161.

Chamness SL, Ricker DD, Crone JK, et al: The effect of androgen and nitric oxide synthetase in the male reproductive tract of the rat. Fertil Steril 1995;63:1101-1107.

Chan DW, Bruzek DJ, Oesterling JE, et al: Prostate-specific antigen as a marker of prostatic cancer: A monoclonal and a polyclonal immunoassay compared. Clin Chem 1987;33:1916-1920.

Chan L, Wong YC: Cytochemical characterization of cuprolinic blue stain proteoglycans in the epithelial-stromal interface of the guinea pig lateral prostate. Prostate 1989a;14:133-145.

Chan L, Wong YC: Ultrastructural localization of proteoglycans by cationic dyes in the epithelial-stromal interface of tne guinea pig lateral prostate. Prostate 1989b;14:147-162.

Chandler JA, Timms BG, Morton MS: Subcellular distribution of zinc in rat prostate studied by x-ray microanalysis: I. Normal prostate. Histochem J 1977;9:103-120.

Chang C, Kokontis J, Liao S: Molecular cloning of human and rat complementary DNA in coding androgen receptors. Science 1988a; 240: 324-326.

Chang C, Kokontis J, Liao S: Structural analysis of the complementary DNA in amino acid sequence of human and rat androgen receptor. Proc Natl Acad Sci U S A 1988b;85:7211-7215.

Chang GC, Saltzman AG, Sorensen MS, et al: Identification of a glutathione S-transferase Ybl mRNA as an androgen-represed mRNA by cDNA cloning and sequence analysis. J Biol Chem 1987;262:11901-11903.

Chapdelaine P, Paradis G, Tremblay M, et al: High level of expression in the prostate of a human glandular kallikrein mRNA related to prostate-specific antigen. FEBS Lett 1998;236:205-208.

Chaudry AA, Wahle KW, McClinton S, Moffat LE: Arachidonic acid metabolism in benign and malignant prostatic tissue in vitro: Effects of fatty acids and cyclooxygenase inhibitors. Int J Cancer 1994;57:176-180.

Chen Y, Navone NM, Conti CJ: Expression of cyclin D1 un human prostate cancer cell lines. Urol Oncol 1995,1:101-108.

Chopra DP, Wilkoff LJ: Activity of retinoids agaunst benzo(a)pyrene-induced hyperplasia in mouse prostate organ culture. Eur J Cancer 1979;15:1417-1423.

Chow PH, Chan CW, Cheng YL: Contents of fructose, citric acid, acid phosphatase, proteins and electrolytes in secretions of the accessory sex glands of the male golden hamster. Int J Androl 1993;16:45-45.

Christensson A, Bjork T, Nilsson O, et al: Serum prostate specific antigen complexed to α_1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. J Urol 1993;150:100-105.
Chu TM, Wang MC, Kuciel L, et al: Enzyme markers in human prostatic cucinoma. Cancer Treat Rep 1977;61:193-200.
Chung LWK, Chang SM, Bell C: Co-inoculation of tumorigenic rat prostate mesenchymal cells with non tumorigenic epithelial cells results in the development of carcinosarcoma in syngeneic and athymic animals. Int J Cancer 1989;43:1129.
Chung LWK, Cunha GR: Stromal-epithelial interactions: II. Regulation of prostatic growth by embryonic urogenital sinus mesenchyme. Prostate 1983;4:503-511.
Chung LWK, Li W, Glaeve ME, et al: Human prostate cancer model: Role of growth factors in extracellular matrices. J Cell Biochem 1992; 16:99-105.
Chung LWK, Matsuura J, Rocco AK. et al: A new mouse model for prostatic hyperplasia: Induction of adult prostatic overgrowth of fetal urogenital sinus implants. In: Kimball FA, Buhl AE, Carter DB (eds): New Approaches to the Study of Benign Prostatic Hyperplasia. New York. Alan R Liss, 1984a, pp 291-306.
Chung LWK, Matsuura J, Rocco AK, et al: Tissue interactions in prostatic growth: A new mouse model for prostatic hyperplasia. Ann NY Acad Sci 1984b;438:399-404.
Chung LWK, McFadden DK: Sex steroid imprinting and prostatic growth. Invest Urol 1980;17:337-342.
Chung LWK, Thompson TC, Chao H, et al: Catecholamines are involved in stromal-epithelial interactions in the rat ventral prostate gland. In Rodgers CH, Coffey DS, Cunha G, et al (eds): Benign Prostatic Hyperplasia. vol II (National Institutes of Health Publication No. 87-2881).
Bethesda, Md, U.S. Department of Health and Human Services, 1987, pp 27-33.
Ciejek EM, Nordstrom JL, Tsai M, O'Malley BW: Ribonucleic acid precursors are associated with the chick oviduct nuclear matrix. Biochemistry 1982;21:4945-4953.
Cipolla B, Guille F, Moulinoux JP, et al: Erythrocyte polyamines and prognosis in stage D2 prostatic carcinoma patients. J Urol 1994;151:629-633.
Clements J: The human kallikrein gene family: A diversity of expression and function. Mol Cell Endocrinol 1994;99:C1-C6.
Coffey DS, Shimazaki J, Williams-Ashman HG: Polymerization of deoxyribonucleotides in relation to androgen-induced prostatic growth. Arch Biochem Biophys 1968;124:184-198.
Coffey DS, Walsh PC: Clinical and experimental studies in benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 1990;17:461-476.
Cohen P, Peeh DM, Lamson G, Rosenfield RG: Insulin-like growth factors (IGFs), IGF receptors, and IGF binding proteins in primary cultures of prostatic epithelial cells. J Clin Endocrinol Metab 1991;73:401-407.
Cohen P, Peehl DM, Rosenfield RG: The IGF axis. In Proceedings of the 1992 International Symposium on the Biology of Prostatic Growth, Bethesda, Md, 1993.
Connolly JM, Rose DP: Production of epidermal growth factor and transforming growth factor by the androgen responsive LNCaP human prostate cancer cell lines. Prostate 1990;16:209-218.
Connor J, Sawczuk IS, Benson MC, et al: Calcium channel antagonists delay regression of androgen-dependent tissues and suppress gene activity associated with cell death. Prostate 1988;13:119-130.
Corbett AH, Silver PA: Nucleocytoplasmic transport of macromolecules. Microbiol Mol Biol Rev 1997;61:193-211.
Costello LC, Franklin RB: Prostate epithelial utilize glucose and aspartate as a carbon source for net citrate production. Prostate 1989;15:335-342.
Costello LC, Franklin RB: Effects of prolactin on the prostate. Prostate 1994;24:162-166.
Costello LC, Franklin RB: Novel role of zinc in the regulation of prostate citrate metabolism and its implications in prostate cancer. Prostate 1998;35:285-296.
Costello LC, Franklin RB, Narayan P: Citrate in the diagnosis of prostate cancer. Prostate 1999;38:237-245.
Crabb JW, Armes LG, Carr SA, et al: Complete primary structure of prostatropin, a prostate epithelial cell growth factor. Biochemistry 1986;225:4988-4993.
Culig Z, Hobisch A, Cronauer MV. et al: Activation of the androgen receptor by polypeptide growth factors and cellular regulators. World J Urol 1995;13:285-289.
Cunha GR: Epithelial-stromal interaction in the development of the urogenital tract. Int Rev Cytol 1976;47:137-194.
Cunha GR: Role of mesenchymal-epithelial interactions in normal and abnormal development of the mammary gland and prostate. Cancer 1994:74:1030-1044.
Cunha GR, Alarid ET, Turner T, et al: Normal and abnormal development of the male urogenital tract: Role of androgens, mesenchymal-epithelia interactions, and growth factors. J Androl 1992;13:465-475.
Cunha GR, Chung LWK, Shannon JM, et al: Hormone-induced morphogenesis and growth: Role of the mesenchymal-epithelial interactions. Recent Prog Horm Res 1983a;39:559-598.
Cunha GR, Foster B, Thomson A, et al: Growth factors as mediators of androgen action during the development of the male urogenital tract. World J Urol 1995;13:264-276.
Cunha GR, Fujii H, Neubauer BL, et al: Epithelial-mesenchymal interactions in prostatic development: I. Morphological observations of prostatic induction by urogenital sinus mesenchyma in epithelium of the adult rodent urinary bladder. J Cell Biol 1983b;96:1662-1670.
Dalton DP, Lee C. Huprikar S, Grayhack JT: Non-androgenic role of testes in ventral prostate growth in rats. Prostate 1990;16:225-233.
Daniels GF Jr, Grayhack JT: Physiology of prostatic secretions. In Chishold GD, Fair WR (eds): Scientific Foundations of Urology, 3rd ed. Chicago. Year Book Medical. 1990, pp 351-358.
Darson MF, Pacelli A, Roche PC, et al: Human glandular kallikrein 2 (hK2) expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: A novel prostate cancer marker. Urology 1997;49:857-862.
Davis NS: Determination of serotonin and 5-hydroxy-endolacetic acid in guinea pig and human prostate using HPLC. Prostate 1987; 11:353-360.
Dawson RMC, Mann T, White LG: Glycerophosphorylcholine un semen and their relationship to choline. Biochemistry 1957;65:627-632.
De Klerk DP: Glycosaminoglycans of benign prostatic hyperplasia. Prostate 1983;4:73-81.
De Klerk DP, Coffey DS. Ewing LL, et al: Comparison of spontaneously and experimentally induced canine prostatic hyperplasia. J Clin Invest 1979;64:842-849.
De Klerk DP, Heston WDW, Coffey DS: Studies on the role of macromolecular synthesis in the growth of the prostate. In Grayhack JT, Wilson JD, Scherbenske MJ (eds): Benign Prostatic Hyperplasia. Proceedings of a workshop sponsored by the Kidney Disease and Urology Program of the NIAMDD. Washington, DC. U.S. Goverment Printing Office, 1976, pp 43-51.
De Klerk DP, Human HJ: Fluctuations of prostatic glycosaminoglycans during fetal and pubertal growth. Prostate 1985;6:169-175.
De Klerk DP, Lee DV, Human HJ: Glycosaminoglycans of human prostate cancer. J Urol 1984; 131:1008-1012.
De Marzo AM, Meeker AK, Epstein JI, Coffey DS: Prostate stem cell compartments: Expression of the cell cycle inhibitor P27-KIPI in normal hyperplastic, and neoplastic cells. Am J Pathol 1998a;153:911-919.
De Marzo AM, Nelson WT, Meeker AK, Coffey DS: Stem cell features of benign and malignant prostate epithelial cells. J Urol 1998b;160:2381-2382.
Denis LJ, Prout GR Jr: Lactic dehydrogenase in prostatic cancer. Invest Urol 1963; 1:101-111.
Denmeade SR, Lin XS, Isaacs JT: Role of programmed (apoptotic) cell death during the progression of therapy for prostate cancer. Prostate 1996;28:251-265. [Erratum in Prostate 1996;28:414.]
Dermer GB: Basal cell proliferation in benign prostatic hyperplasia. Cancer 1978;41:1857-1862.
deVoogt HJ, Rao BR, Geldof AA, et al: Androgen action blockade does not result in reduction in size but changes the histology of the normal human prostate. Prostate 1987; 11:305-311.
Diamandis EP, Yousef GM, Luo I, et al: The new human kallikrein gene family: Implications in carcinogenesis. Trends Endocrinol Metab 2000;11:54-60.
diSant-Agnese PA, Cockett AT: The prostatic endocrine-paracrine (neuroendocrine) regulatory system and neuroendocrine-differentiation in prostatic carcinoma: A review and future directions. J Urol 1994;152:1927-1931.
diSant-Agnese PA, deMesy-Jensen KL, Churukien CJ, Agarwall MM: Human prostatic endocrine-paracrine (APUD) cells: Distribution analysis for the comparison of serotonin and neuron-specific amylase immunoreactivity in silver stains. Arch Pathol Lab Med 1985; 109:607-612.

diSant-Agnese PA, deMesy-Jensen KL: Endocrine-paracrine cells of the prostate and prostatic urethra: An ultrastructural study. Hum Pathol 1984;15:1034-1041.
Donnelly BJ, Lakey WH, McBlain WA: Estrogen receptors in human benign prostatic hyperplasia. J Urol 1983;130:183-187.
Dorrington JH, Armstrong DT: Follicle stimulating hormone stimulates estradiol-1713 synthesis in cultured Sertoli cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1975;72:2677-2681.
Drivdahl RF, Loop SM, Andress DL, Ostenson RC: IGF binding proteins in human prostate tumor cells: Expression of the regulation by 1,25-dihydroxy vitamin D_3. Prostate 1995;26:72-79.
Dube JY, Frenette G, Paquin R, et al: Isolation from human seminal plasma of an abundant 16 kDa protein originating from the prostate: Its identification to a 94 residue peptide originally described as inhibin. J Androl 1987;8:182-189.
Eaton CL, Hamilton TC, Kenvyn K, Pierrepoint CG: Studies of androgen and estrogen binding in normal canine prostatic tissue and epithelial stromal cell lines derived from the canine prostate. Prostate 1985;7:377-388.
Edwards JE, Pollaksen SL, Anderson NG: Proteins of human semen: I. Two-dimensional mapping of human seminal plasma. Clin Chem 1981;27:135-144.
Ehrlichman RJ, Isaacs JT, Coffey DS: Differences in the effects of estradiol on dihydrotestosterone-induced growth of the castrate rat and dog. Invest Urol 1981;18:466-470.
Elhilali MM, Oliver JA, Sherwin AC, et al: Lactate dehydrogenase isoenzymes in hyperplasia and carcinoma of the prostate: A clinical study. J Urol 1968;98:686-692.
Eliasson R: Studies on prostaglandins: Occurrence formation and biological actions. Acta Physiol Scand 1959;46(Suppl 158):1.
Eliasson R: Parameters of male infertility. In Hafez ESE, Evans TN (eds): Human Reproductive Conception and Contraception. New York, Harper & Row, 1973, pp 39-51.
Ellis DW, Leffer S, Davies J, Meek NG: Multiple immunoperoxidase markers in benign prostatic hyperplasia and adenocarcinoma of the prostate. Am J Clin Pathol 1984;81:279-284.
Engels G, Lee C, Grayhack JT: Acid ribonuclease in rat prostate during castration-induced involution. Biol Reprod 1980;22:827-831.
English HF, Drago JR, Santen RJ: Cellular response to androgen depletion and repletion in the rat ventral prostate: Autoradiography and morphometric analysis. Prostate 1985;7:41-51.
English HF, Kloszewski ED, Valentine EG, Santen RJ: Proliferative response of the Dunning R3327-H experimental model of prostatic adenocarcinoma to conditions of androgen depletion and repletion. Cancer Res 1986;46:839-844.
English HF, Kyprianou N, Isaacs JT: Relationship between DNA fragmentation and apoptosis in programmed cell death in the rat prostate following castration. Prostate 1989;15:233-250.
English HF, Santen RJ, Isaacs JT: Response of glandular vs. basal rat ventral prostatic epithelial cells to androgen withdrawal and replacement. Prostate 1987;11:229-242.
Evans GS, Chandler JA: Cell proliferation studies in the rat prostate: II. The effects of castration and androgen-induced regeneration upon basal and secretory cell proliferation. Prostate 1987;11:339-351.
Faber P, van Rooij H, Schipper J, et al: Two different overlapping pathways of transcription initiation are active on the TATA-less human androgen receptor promoter. J Biochem Chem 1993;268:9296-9301.
Fabiani R, Johansson L, Lundkvist O, Ronquist G: Prolongation and improvement of prostasome promotive effect on sperm forward motility. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1995;58:191-198.
Fair WR, Couch J, Wehner N: The purification and assay of the prostatic antibacterial factor (PAF). Biochem Med 1973;8:329-339.
Fair WR, Israeli RS, Heston WDW: Prostate specific membrane antigen. Prostate 1997;32:140-148.
Fair WR, Parrish RT: Antibacterial substance in prostatic fluid. In Murphy GP, Sandberg AA, Karr JP (eds): The Prostate Cell Structure and Function. New York, Alan R Liss, 1981, pp 247-264.
Fair WR, Wehner N: The prostatic antibacterial factor: Identity and significance. In Marberger H, et al (eds): Prostatic Disease, vol 6. New York, Alan R Liss, 1976, pp 383-340.
Farnsworth WE, Brown JR: Testosterone metabolism in the prostate. In Vollmer EP (ed): Biology of the Prostate and Related Tissues (National Cancer Institute Monograph 12). Bethesda, Md, National Cancer Institute, 1963, pp 323-329.
Finlay JA, Evans C, Day JR, et al: Development of monoclonal antibodies specific for human glandular kallikrein (hK2): Development of a dual antibody immunoassay for hK2 with negligible prostate-specific antigen cross-reactivity. Urology 1998;51:804-809.
Flocks RH, Schmidt JD: Lactate dehydrogenase isoenzyme patterns of prostatic cancer and hyperplasia. J Surg Oncol 1972;4:161-167.
Fondell JD, Brunel F, Hisatake K, Roeder RG: Unliganded thyroid hormone receptor alpha can target TATA-binding protein for transcriptional repression. Mol Cell Biol 1996;16(1):281-287.
Forest MG: Plasma androgens (testosterone and 4-androstenedione) and 17-hydroxyprogesterone in the prenatal, prepubertal and peripubertal periods in the human and the rat: Differences between species. J Ster Biochem 1979;11:543-548.
Forest MC, Rivarola MA, Migeon CJ: Percentage binding of testosterone, androstenedione and dehydroisoandrosterone in human plasma. Steroids 1968;12:323-343.
Foster BA, Cunha GR: Efficacy of various natural and synthetic androgens to induce ductule branching morphogenesis in the developing anterior rat prostate. Endocrinology 1999;140:318-328.
Fowle ASE, Bye A: Concentrations of trimethoprim and sulfamethoxazole in human prostatic fluid. In Hejzlar M (ed): Advances in Antimicrobial and Antineoplastic Chemotherapy. Munich, Urban Schwarzenoerg, 1972, pp 1289-1290.
Fowler JE Jr, Kaiser DL, Mariano M: Immunologic response of the prostate to bacteriuria and bacterial prostatitis: I. Immunoglobulin concentrations in prostatic fluid. J Urol 1982;128:158-164.
Fowler JE Jr, Mariano M: Immunologic response of the prostate to bacteriuria and bacterial prostatitis: II. Antigen-specific immunoglobulins in prostatic fluid. J Urol 1982;128:165-170.
Franks LM: Benign nodular hyperplasia of the prostate: A review. Ann R Coll Surg 1954;14:92-106.
Frenette G, Dube JY, Lazure C, et al: The major 40-kDa glycoprotein in human prostatic fluid is identical to Zn-alpha 2-glycoprotein. Prostate 1987; 11:257-270.
Friberg J, Tilly-Friberg I: Antibodies in human seminal fluid. In Hafix ESE (ed): Human Semen and Fertility Regulation in Men. St. Louis, CV Mosby, 1976, pp 258-264.
Fuchs AR, Chantharaski U: Prostaglandins and male fertility. In Hafez ESE (ed): Human Semen and Fertility Regulation in Men. St. Louis CV Mosby, 1976, pp 187-197.
Gaddipati JP, McLeod DG, Heidenberg HB, et al: Frequent detection of codon 877 mutation in the androgen receptor gene in advanced prostate cancers. Cancer Res 1994;54:2861-2864.
Gaffney EF: The extent of apoptosis in different types of high grade prostatic carcinomas. Histopathology 1994;25:269-273.
Gahankari DR, Golhar KB: An evaluation of serum and tissue bound immunoglobulins in prostatic diseases. J Postgrad Med 1993;39:63-67.
Gerber HP, Seipel K, Georgiev O, et al: Transcriptional activation modulated by homopolymeric glutamine and proline stretches. Science 1994; 263:808-811.
Getzenberg RH, Pienta KJ, Coffey DS: The tissue matrix: Cell dynamics and hormone action. Endocr Rev 1990;11:399-416.
Giovannucci E, Rimm EB, Wolk A, et al: Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. Cancer Res 1998;58:442-447.
Giovannucci E, Stampfer MJ, Krithivas K, et al: The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer [published erratum appears in Proc Natl Acad Sci U S A 1997;94:8272]. Proc Natl Acad Sci U S A 1997;94:3320-3323.
Giri DK, Wadhwa SN, Upadhaya SN, et al: Expression of ner-her-2 oncoprotein in prostate tumors: An immunohistochemical study. Prostate 1993;23:329-366.
Glass CK, Rosenfeld MG: The coregulator exchange in transcriptional functions of nuclear receptors. Genes Dev 2000;14:121-41.
Gleason PE, Jones JA, Regan JS, et al: Platelet-derived growth factors (PDGF), androgens and inflammation: Possible etiology factors in the development of prostatic hyperplasia. J Urol 1993;149:1586-1592.
Gleave ME, Hsieh JT, von Eschenbach AC, et al: Prostate and bone fibroblasts induce human prostate cancer growth in vivo: Implication for bidirectional tumor-stromal interactions in prostate carcinoma and growth metastasis. J Urol 1992;147:1151-1159.
Goldsteyn EJ, Graham JS, Goren HJ, LeFebvre YA: Phosphorylation status of the nuclear cytosolic androgen receptors in the rat ventral prostate. Prostate 1989;14:91-101.
Gonzales GF: Corrected seminal fructose test. Arch Androl 1994; 33:17-22.

Gonzales GF, Kortebani G, Mazzolli AB: Hyperviscoslty and hypofunction of the seminal vesicles. Arch Androl 1993;30:63-88.

Good D, Schwarzenberger P, Eastham JA, et al: Cloning and characterization of the prostate-specific membrane antigen promoter. Cell Biochem 1999;74:395-405.

Goodwin WE, Cummings RH: Squamous metaplasia of the verumontanum with obstruction due to hypertrophy: Long-term effects of estrogen on the prostate in aging male to female transsexuals. J Urol 1984;131:553-554.

Görlich D, Dabrowski M, Bischoff FR, et al: A novel class of RanGTP binding proteins. J Cell Biol 1997;138:65-80.

Goueli SA, Holtzman JL, Ahmed K: Phosphorylation of the androgen receptor by a nuclear cAMP-independent protein kinase. Biochem Biophys Res Comm 1984;123:778-784.

Govindan MV: Specific regions in hormone binding domains is essential for hormone binding and trans-activation by human androgen receptor. Mol Endocrinol 1990;4:417-427.

Graff JR, Herman JG, Pidus RG, et al: E-cadherin expression is silenced by DNA hypermethylation in human breast and prostate carcinomas. Cancer Res 1995;55:5195-5199.

Grauer LS, Lawler KD, Marignac JL, et al: Identification, purification, and subcellular localization of prostate-specific membrane antigen PSM' protein in the LNCaP prostatic carcinoma cell line. Cancer Res 1998;58:4787-4789.

Grayhack JT, Bunce PL, Kearns JW, Scott WW: Influence of the pituitary on prostatic response to androgen in the rat. Bull Johns Hopkins Hosp 1955;96:154-163.

Grayhack JT, Lee C: Evaluation of prostatic fluid and prostatic pathology. In The Prostate: Cell Structure and Function, part A. New York, Alan R Liss, 1981, pp 231-246.

Grayhack JT, Leibowitz JM: Effect of prolactin on citric acid of lateral lobe of prostate of Sprague-Dawley rat. Invest Urol 1967;5: 87-94.

Grayhack JT, Wendel EF, Lee C, et al: Lactate dehydrogenase isoenzymes in human prostatic fluid: An aid in recognition of malignancy. J Urol 1977;118:204-208.

Grayhack JT, Wendel EF, Oliver L, Lee C: Analysis of specific proteins in prostatic fluid for detecting prostatic malignancy. J Urol 1979: 121:295-299.

Gregory H, Willshire IR, Kavanagh JP, et al: Urogastrone-epidermal growth factor concentrations in prostatic fluid of normal individuals and patients with benign prostatic hypertrophy. Clin Sci (Lond) 1986: 70:359-363.

Greider CW, Blackbum EH: Telomeres, telomerase and cancer. Sci Am 1996;274:92-97.

Grobstein C: The developmental role of the intracellular matrix: A retrospective and prospective. In Slavkin HC, Greulich RC (eds): Extracellular Matrix Influence on Gene Expression. New York, Academic Press, 1975, pp 9-16.

Gu W, Marl S, Ito M, et al: A novel human SRB/MED-containing cofactor complex, SMCC, involved in transcription regulation [published erratum appears in Mol Cell 1999;3:following 541]. Mol Cell 1999;3:97-108.

Gunn SA, Gould TC: The relative importance of androgen and estrogen in the selective uptake of Zn65 by the dorsolateral prostate of the rat. Endocrinology 1956;58:443-452.

Gunn SA, Gould TC, Anderson WA: The effect of growth hormone and prolactin preparations on the control by interstitial cell-stimulating hormone of uptake of 65-Zn by the rat dorsolateral prostate. J Endocrinol 1965;32:205-214.

Guthrie PD, Freeman MR, Liao S, Chung LWK: Regulation of gene expression in rat prostate by androgen and β-adrenergic receptor pathways. Mol Endocrinol 1990;4:1343-1353.

Gutman AB, Gutman EB: An acid phosphatase occurring in serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland. J Clin Invest 1938;17:473-478.

Habenicht UF, El Etreby MF: The periurethral zone of the prostate of the cynomologus monkey is the most sensitive prostate part for an estrogenic stimulus. Prostate 1988;13:305-316.

Habib FK, Ross M, Tate R, Chisholm GD: Differential effect of finasteride on the tissue androgen concentrations in benign prostatic hyperplasia. Clin Endocrinol (Oxford) 1997;46:137-144.

Hagstrom J, Harvey S, Wieben E: Androgens are necessary for the establishment of secretory protein expression in the guinea pig seminal vesicle epithelium. Biol Reprod 1992;47:768-775.

Hakimi JM, Schoenberg MP, Rondinelli RH, et al: Androgen receptor variants with short glutamine or glycine repeats may identify unique subpopulations of men with prostate cancer. Clin Cancer Res 1997;3:1599-1608.

Hammond GL: Endogenous steroid levels in the human prostate from birth to old age: A comparison of normal and diseased states. J Endocrinol 1978;78:7-19.

Hanchette CL, Schwartz GG: Geographic patterns of prostate cancer mortality. Cancer 1992;70:2861-2862.

Hara M, Inove T, Fukuyama T: Some physicochemical characteristics of gamma seminoprotein, an antigenic component specific for human seminal plasma-antigenic component specific for human seminal plasma. Nippon Hoigaka Zasshi 1971;25:322-324.

Hara M, Koyanogi Y, Inoue T, Fukuyara T: Some physiochemical characteristics of "gamma-seminoprotein," an antigenic component specific for human seminal plasma: Forensic immunological study of body fluids and secretion. Jpn J Legal Med 1971;25:322.

Harris DR, Saville J: Apoptosis in the prostate. Br J Urol 1995;75 (Suppl 1):27-33.

Harris SE, Harris MA, Mahy P, et al: Expression of bone morphogenetic protein messenger RNAs by normal rat and human prostate and prostate cancer cells. Prostate 1994;24:204-211.

Harvey S, Vrabel A, Smith S, Wieben E: Androgen regulation of an elastase-like protease activity in the seminal vesicle. Biol Reprod 1995; 52:1059-1065.

Hay ED (ed): The Cell Biology of the Extracellular Matrix. New York, Plenum, 1981.

Heathcote JG, Washington RJ: Analysis of the zinc-binding protein derived from the human benign hypertrophic prostate. J Endocrinol 1973; 58:421-423.

Henttu P, Liao SS, Vihko P: Androgens up-regulate the human prostate-specific antigen messenger ribonucleic acid (mRNA), but down-regulate the prostatic acid phosphatase mRNA in the LNCaP cell line. Endocrinology 1992;130:766-772.

Hessl JM, Stamey TA: The passage of tetracyclines across epithelial membranes with special reference to prostatic epithelium. J Urol 1971;106:253-256.

Heston WD: Prostatic polyamines and polyamine targeting as a new approach to therapy of prostatic cancer. Cancer Surv 1991;11:217-238.

Higgins JRA, Gosling JA: Studies of the structure and intrinsic innervation of the normal human prostate. Prostate Suppl 1989;2:5-16.

Higgins SJ, Hemingway AL: Effects of androgens on the transcription of secretory protein genes in rat seminal vesicle. Mol Cell Endocrinol 1991;76:55-61.

Higgins SJ, Smith SE, Wilson J: Development of secretory protein synthesis in the seminal vesicle and ventral prostate of the male rat. Mol Cell Endocrinol 1982;27:55-65.

Hiler L: The effects of hormones on the proteoglycans of the rat prostate Thesis, Department of Pathology, University of Maryland Medical School, 1987.

Hiort O, Holterhus PM: The molecular basis of male sexual differentiation. Eur J Endocrinol 2000; 142:101-110.

Horsfall DJ, Mayne K, Skinner JM, et al: Glycosaminoglycans of guinea pig prostate fibromuscular stroma: Influence of estrogen and androgen on levels and location of chondroitin sulfate. Prostate 1994;25:320-332.

Horszewicz JS, Kawinski E, Murphy GP: Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostate cells and serum of prostatic cancer patients. Anticancer Res 1987;7:927-936.

Horszewicz JS, Leon GSS, Kawunski E, et al: LNCaP model of human prostatic carcinoma. Cancer Res 1983;43:1809-1818.

Horton RJ: Androgen hormones and prehormones in young and elderly men. In Grayhack JT, Wilson JD, Scherbenske MJ (eds): Benign Prostatic Hyperplasia. Proceedings of a workshop sponsored by the Kidney Disease and Urology Program of the NIAMDD. Washington, DC, U.S. Government Printing Office, 1976, pp 183-188.

Hsing AW, Gao YT, Wu G, et al: Polymorphic CAG and GGN repeat lengths in the androgen receptor gene and prostate cancer risk: A population-based case-control study in China. Cancer Res 2000,60: 5111-5116.

Huggins C, Neal W: Proteolytic enzymes and citrate in prostatic fluid. J Exp Med 1942;7:527-541.

Humphries JE, Isaacs JT: Unusual androgen sensitivity of the androgen-independent Dunning R3327-G rat prostatic adenocarcinoma: Androgen effects on tumor cell loss. Cancer Res 1982;41:3148-3156.

Husmann DA, Wilson CM, McPhaul MJ, et al: Antipeptide antibodies to two distinct regions of the androgen receptor localize the receptor protein to the nuclei of target cells in the rat and human prostate. Endocrinology 1990;126:2359-2368.
Iehle C, Delos S, Guirou O, et al: Human prostatic steroid 5-alpha-reductase isoforms—a comparative study of selective inhibitors. J Steroid Biochem Mol Biol 1995;54:273-279.
Igawa M, Tanabe T, Chodak GW, Rukstalis DB: N-(4-hydroxyphenyl) retinarnide induces cell cycle specific growth inhibition in PC-3 cells. Prostate 1994;24:299-305.
Irvine RA, Ma H, Yu MC, et al: Inhibition of p160-mediated coactivation with increasing androgen receptor polyglutamine length. Hum Mol Genet 2000:9:267-274.
Isaacs JT: Prostatic structure and function in relation to the etiology of prostate cancer. Prostate 1983;4:351-366.
Isaacs JT: Antagonistic effects of androgen on prostatic cell death. Prostate 1984;5:545-557.
Isaacs JT: Role of programmed cell death in carcinogenesis. Environ Health Perspect 1993;5:27-33.
Isaacs JT: Role of androgens in prostatic cancer. In Vitamins and Hormones, vol 49. New York, Academic Press, 1994, pp 433-502.
Isaacs JT, Barrack ER, Isaacs WB, Coffey DS: The relationship of cellular structure and function: The matrix system. In Murphy GP, Sandberg AA, Karr JP (eds): The Prostate Cell Structure and Function, part A. New York, Alan R Liss, 1981, pp 1-24.
Isaacs JT, Berry SJ: Changes in dihydrotestosterone metabolism in development of benign prostatic hyperplasia in the aging beagle. J Steroid Biochem 1983;18:749-757.
Isaacs JT, Brendler CB, Walsh PC: Changes in the metabolism of dihydrotestosterone in the hyperplastic human prostate. J Clin Endocrinol Metab 1983;56:139-146.
Isaacs JT, Coffey DS: Changes in dihydrotestosterone metabolism associated with the development of canine benign prostatic hyperplasia. Endocrinology 1981;108:445-453.
Isaacs JT, Coffey DS: Etiology and disease processes of benign prostatic hyperplasia. Prostate Suppl 1989;2:33-50.
Isaacs WB: Structural and functional components in normal and hyperplastic prostate. Doctoral thesis, Department of Pharmacology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Md, 1984.
Israeli RS, Powell CT, Corr JG, et al: Expression of the prostate-specific membrane antigen. Cancer Res 1994;54: 1807-1811.
Israeli RS, Powell CT, Fair R, Heston DW: Molecular cloning of a complementary DNA encoding a prostate-specific membrane antigen. Cancer Res 1993;53:227-230.
Ito M, Yuan CX, Malik S, et al: Identity between TRAP and SMCC complexes undicates novel pathways for the function of nuclear receptors and diverse mammalian activators. Mol Cell 1999,3:361-370.
Jackson TA, Richer JK, Bain DL, et al: The partial agonist activity of antagonist-occupied steroid receptors is controlled by a novel hinge domain-binding coactivator L7/SPA and the corepressors N-CoR or SMRT. Mol Endocrinol 1997;11:693-705.
Jacobs SC, Lawson RK: Mitogenic factors in human prostate extracts. Urology 1980;16:488-491.
Jacobs SC, Pikna D, Lawson RK: Prostatic osteoblastic factor. Invest Urol 1979:17195-198.
Jhappan C, Stahle C, Harkins R, et al: TGF overexpression in transgenic mice induces liver neoplasia and abnormal development of the mammary gland and pancreas. Cell 1990;61:1137-1146.
Johnson L, Wickstrom S, Nylander G: The vehicle of zinc in the prostatic secretion of dog. Scand J Urol Nephrol 1969;3:9-11.
Juniewicz PE, Lemp BM, Barbolt TA. et al: Dose-dependent hormonal induction of benign prostatic hyperplasia (BPH) in castrated dogs. Prostate 1989;14:341-352.
Kadar T, Ben-David M, Pontes EJ, et al: Prolactin and leutenizing hormone-releacing hormone receptors in human benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. Prostate 1988b;12:299-307.
Kadar T, Redding TW, Ben-David M, Schally AV: Receptors for prolactin, somatostatin and luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) on experimental prostate cancer afler treatment with analogs of LH-RH and somatostatin: Decrease in prolactin binding sites. Proc Natl Acad Sci U S A 1988a;85:890-894.
Kadmon D: Chemoprevention in prostate cancer: The role of difluoromethylomithine. J Cell Biochem 1992;64H:122-127.
Kadmon D, Thompson TC: Chemoprevention in prostate cancer. In Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS (eds): Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, pp 657-667.
Kallio PJ, Poukka H, Moilanen A, et al: Androgen receptor mediated transcriptional regulation in the absence of direct interactions with a specific DNA element. Mol Endocrinol 1995;9:1017-1028.
Kastendieck H: Ultrastrukturpathologie der menschlichen Prostatadruse: Cyto- und Histomorphogeneses von Atrophie, Hyperplasie, Metaplasie. Dysplasie und Carcinom. Verhoff Pathol H 1977;106.
Katz A, Wise G, Olsson C, et al: A map of molecular events during the early phase of prostate growth. J Urol 1989;abstract 380.
Kavanagh JP: Isocitric and citric acid in human prostatic and seminal fluid: Implications for prostatic metabolism and secretion. Prostate 1994;24:139-142.
Keer WP, Kosłowski JM, Tsai WC, et al: Elevated transferrin receptor content in human prostate cancer cell lines assessed in vitro and in vivo. J Urol 1990:143:381-385.
Kelly RW, Holland P, Skibinski G, et al: Extracellular organelles (prostasomes) are immunosuppressive components of human semen. Clin Exp Immunol 1991;86:550-556.
Kempinas WG, Petenusci SO, Rosa e Silva AA, et al: The hypophyseal-testicular axis and sex accessory glands following chemical sympathectomy with guanethidine of pre-puberal to mature rats. Andrologia 1995;27:121-125.
Kemppainen JA, Lane MC, Sar M, Wilson EM: Androgen receptor phosphorylation, tumover, nuclear transport, and transcriptional activation. J Biol Chem 1992:267:968-974.
Kerr JFR, Searle J: Deletion of cells by apoptosis during castration-induced involution of the rat prostate. Virchows Arch (Cell Pathol) 1973; 13:87-102.
Kincl FA, Folch Pi AF, Herrera Lasso LH: The effect of estradiol benzoate treatment in the newborn male rat. Endocrinology 1963;72:966-968.
Kirchheim D, Gyorkey F, Brandes D, Scott WW: Histochemistry of the normal hyperplastic and neoplastic human prostate gland. Invest Urol 1964: 1:403-421.
Kleinerman DI, Zhang WW, Lin SW, et al: Application of a tumor suppressor (C-CAMI)-expressing recombinant adenovirus in androgen-independent human prostate cancer therapy: A preclinical study. Cancer Res 1995:55:2831-2836.
Knox JD, Cress AE, Clark V, et al: Differential expression of extracellular matrix molecules in the α6 integrins in normal and neoplastic prostates. Am J Pathol 1994;145:167-174.
Kobayashi S, Tang R, Wang B, et al: Localization of endothelin receptors in the human prostate. J Urol 1994a;151:763-766.
Kobayashi S, Tang R, Wang B, et al: Binding and functional properties of endothelin receptor subtypes in human prostate. Mol Pharmacol 1994b:45:306-311.
Kofoed JA, Tumilasci OR, Curbelo HM, et al: Effect of castration of androgens upon prostatic proteoglycans un rats. Prostate 1990;16:93-102.
Koh J, Enders GH, Dynlacht BD, Harlow E: Tumor-derived p16 alleles encoding proteins defective in cell-cycle inhibition. Nature 1995;375:506-509.
Kohnen PW, Drach GW: Pattern of inflammation in prostatic hyperplasia: The histological and bacteriologic survey. J Urol 1979;121:755-760.
Konety BR, Schwartz GG, Acierno JS Jr, et al: The role of vitamin D in normal prostate growth and differentiation. Cell Growth Differ 1996;7:1563-1570.
Kozak I, Bartsch W, Krieg M, Voigt K: Nuclei stroma: Site of highest estrogen concentration in human benign prostatic hyperplasia. Prostate 1982;3:433-438.
Krieg M, Klotzl G, Kaufmann J, Voigt KD: Stroma of human benign prostatic hyperplasia: Preferenial tissues for androgen metabolism and estrogen binding. Acta Endocrinol (Copenhagen) 1981;96:422-432.
Kuhn A, Kurnot RA, Sesterhenn IA. et al: Expression of the c-erb-B2 (HER-2/neu) oncoprotein in human carcinoma. J Urol 1993,150: 1427-1443.
Kuiper GGJM, Faber PW, van Rooij HCG, et al: Structural organization of the human androgen receptor gene. J Mol Endocrinol 1989; 2:RI-R4.
Kumar A, Goel AS, Hill TM, et al: Expression of human glandular kallikrein, hK2, in mammalian cells. Cancer Res 1996 56:5397-5402.
Kumar A, Mikolajczyk SD, Goel AS, et al: Expression of Pro form of prostate-specific antigen by mammalian cells and its coversion to ma-

ture, active form by human kallikrein 2. Cancer Res 1997;54:3111-3114.
Kuriyama M, Wang MC, Lee CL. et al: Use of human prostate-specific antigen in monitoring prostate cancer. Cancer Res 1981;41:3874-3876.
Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, et al: Quantitation of prostatic specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. Cancer Res 1980;40:4658-4662.
Kwok SCM, Soares MJ, McMuntry JP, et al: Binding characteristics and immunolocalization of porcine seminal protein, PSP-I. Mol Reproci Develop 1993;35:244-250.
Kyprianou N, Isaacs JT: Significance of measurable androgen levels in the rat ventral prostate following castration. Prostate 1987;10:313-324.
Kyprianou N, Isaacs IT: Activation of programmed cell death in the rat ventral prostate after castration. Endocrinology 1988;122:552-562.
Kyprianou N: Apoptosis: Therapeutic significance in the treatment of androgen-dependent and androgen-independent prostate cancer. World J Urol 1994;12:299-303.
Lamano-Carvalho TL, Favaretto AL, Petenusci SO, Kempinas WG: Prepubertal development of rat prostate and seminal vesicle following chemical sympathectomy with guanethidine. Braz J Med Biol Res 1993:26:639-646.
Landers JP, Spelsberg TC: New concepts in steroid hormone action: Transcription factors, proto-oncogenes, and the cascade model for steroid regulation of gene expression. Crit Rev Eukaryot Gene Exp 1992;2:19-63.
Lane AH, Donahoe PK: New insights unto mullerian inhibiting substance and its mechanism of action. J Endocrinol 1998;158:1-6.
Langenstroer P, Tang R, Shapiro E, et al: Endothelin-l in the human prostate: Tissue levels, source of production and isometric tension studies. J Urol 1993;149:495-499.
Lanz RB, McKenna NJ, Onate SA, et al: A steroid receptor coactivator, SRA. functions as an RNA and is present in an SRC-I complex. Cell 1999;97: 17-27.
Lasnitzki I: The influence of A-hypervitaminosis on the effects of 20 methylcholanthernal mouse prostate glands grown in vitro. Br J Cancer 1955;9:434-441.
Lasnitzki I, Franklin HR: The influence of serum on uptake, conversion and action of testosterone in rat prostate glands in organ culture. J Endocrinol 1972;54:333-342.
Lasnitzki I, Goodman DS: Inhibition of the effects of methylcholanthrenal on mouse prostate in organ culture by vitamin A and its analogs. Cancer Res 1974;34:1564-1571.
LaSpada A, Wilson E, Lubahn D, et al: Androgen receptor gene mutation in X linked spinal and bulbar muscular atrophy. Nature 1991;352:77-79.
Launoit Y, Kiss R, Jossa V, et al: The influence of dihydrotestosterone, testosterone, estradiol, progesterone or prolactin on the cell kinetics of human hyperplastic prostatic tissue in organ culture. Prostate 1988;13:143-153.
Lawson RK, Storey MT, Jacobs SC, Begun FP: Growth factors in benign prostatic hyperplasia. In Ackermann R, Schroeder FH (eds): Prostatic Hyperplasia: Etiology, Surgical and Conservative Management. Berlin; New York: de Gruyter, 1989, pp 73-80.
Le Calve M, Segalen J, Quernee D, et al: Diamine oxidase activity and biochemical markers in human seminal plasma. Hum Reprod 1995;10:1141-1144.
Lee C, Hopkins D, Holland JM: Reduction in prostatic concentration of endogenous dihydrotestosterone in rats by hyperprolactinemia. Prostate 1985a;6:361-367.
Lee WH, Morton RA, Epstein JI, et al: Cytidine methylation of regulatory sequences near the pi-class glutathione S-transferase gene accompanies human prostatic carcinogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A 1994;91:11733-11737.
Lee C, Sensiber J: Proteins of the rat prostate: II. Synthesis of new proteins in the ventral lobe during castration-induced regression. J Urol 1987; 138:903-908.
Lee C, Tsai Y, Harrison H, Sensiber J: Proteins of the rat prostate: I. Preliminary characterization by 2-dimensional electrophoresis. Prostate 1985b;7:171-182.
Leger JG, Guellec RL, Tenniswood M: Treatment with antiandrogens induces an androgen-repressed gene in the rat ventral prostate. Prostate 1988;13:131-142.
Leger JG, Montpetit ML, Tenniswood M: Characterization and cloning of androgen repressed messenger RNase from rat ventral prostate. Biochem Biophys Res Comm 1987;147:196-203.
Lepor H: Role of long-acting selective, blocker in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 1990;17:651-659.
Lepor H: Medical management of benign prostatic hyperplasia. Urology 1993;42:483-401.
Lepor H: Clinical evaluation of tamsulosin. a prostate selective alpha-1c antagonist. (Abstract.) J Urol 1995;153:274A.
Lepor H, Kuhar MJ. Characterization and localization of the muscarinic cholinergic receptor in human prostate tissue. J Urol 1984;132:397-402.
Lepor H, Lawson RK: Prostate Diseases. Philadelphia, WB Saunders, 1993.
Lepor H, Shapiro E: Characterization of the alpha, adrenergic receptor in human benign prostatic hyperplasia. J Urol 1984;132:1226-1229.
Lepor H, Shapiro E, Gup DI, Baumann M: Laboratory assessment of terazosin and alpha, blockade in prostatic hyperplasia. Urology Suppl 1988;32:21-26.
Lesser B, Bruchovsky N: The effects of testosterone, 5α-dihydrotestosterone and adenosine 3',5' monophosphate on cell proliferation and differentiation in rat prostate. Biochem Biophys Acta 1973;308:426-437.
Levescue MA, Yu H, D'Acosta M, Diamandis EP: Prostate-specific antigen expression by various tumors. J Clin Lab Anal 1995;9:123.
Li HC, Chemoff I, Chen LB, Kirschonbaum A: A phosphotyrosyl-protein phosphatase activity associated with acid phosphatase from human prostate gland. Eur J Biochem 1984;138:45-51.
Liang ZG, Kamada M, Mitsudo SM, Koide SS: Immunoglobulun-Fc binding factor in human male reproductive organs. Andrologia 1991;23: 435-437.
Lilja H: A kallikrein-like serum protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. J Clin Invest 1985;76:1899-1903.
Lilja H: Significance of different molecular forms of serum PSA: The free, noncomplexed form of PSA versus that complexed to alpha-1-antichymotrypsin. Urol Clin North Am 1993a;20:681-686.
Lilja H: Structure, function, and regulation of the enzyme activity of prostate-specific antigen. World J Urol 1993b;11:188-191.
Lilja H, Abrahamsson PA: Three predominant proteins secreted by the human prostate gland. Prostate 1988;12:29-38.
Lilja H, Christensson A, Dahlen U, et al: Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with α_1-antichymotrypsin. Clin Chem 1991;37:1618-1625.
Lilja H, Oldbring I, Rannevik G, Laurell CB: Seminal-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. J Clin Invest 1987;80:281-285.
Lin MF, Clinton GM: Human prostatic acid phosphatase has phosphotyrosyl protein-phosphatase activity. Biochem J 1986;235:351-357.
Liney GP, Tumbull W, Lowry M, et al: In-vivo quantification of citrate concentration and water T2-relaxation time of the pathologic prostate gland using 1 HMRS and MRI. Magn Reson Imaging 1997;15:1177-1186.
Liu H, Moy P, Kim S, et al: Monoclonal antibody to the extracellular domain of prostate-specific membrane antigen also react with tumor vascular endothelium. Cancer Res 1997;57:3629-3634.
Liu X, Ying L, Lynn Y, et al: Omithine decarboxylase activity and its gene expression are increased in benign prostatic prostate. Prostate 2000;43:83-87.
Lloyd JW, Thomas JA, Mawhinney MG: A difference in the in vitro accumulation and metabolism by the rat prostate gland with prolactin. Steroids 1973;22:473-483.
Lodge PA, Childs RA, Monahan SJ, et al: Expression and purification of prostate-specific membrane antigen in the baculovirus expression system and recognition by prostate-specific membrane antigen-specific T cells. J Immunotherapy 1999;22:346-355.
Love RR, Carbone PP, Verma K, et al: Randomized phase I chemoprevention dose-seeking study of alpha-difluoromethylomithine. J Natl Cancer Inst 1993;85:732-737.
Lowe FC, Trauzzi SJ: Prostatic acid phosphatase in 1993. Urol Clin North Am 1993;20:589-595.
Lowry M, Liney GP, Tumboil W, et al: Quantification of citrate concentrations in the prostate by proton magnetic residence spectroscopy: Zonal and age related differences. Magn Reson Med 1996;36:352-358.

Lubahn DB, Josephs DR, Sar M, et al: The human androgen receptor: Complementary deoxyribonucleic acid cloning sequence analysis and gene expression in prostate. Mol Endocrinol 1988b;2:1265-1275.

Lubahn DB, Josephs DR, Sullivan PM, et al: Cloning of the human androgen receptor complementary DNA and localization to the X chromosome. Science 1988a;240:327-330.

Luke MC, Coffey DS: Human androgen receptor binding to the androgen response element of prostate specific antigen. J Androl 1994a;15:41-51.

Luke MC, Coffey DS: The male sex accessory tissues: structure, androgen action and physiology. In Knobil E, Neill JD (eds): The Pysiology of Reproduction, 2nd ed. New York, Raven, 1994b, pp 1435-1487.

Lundwall A, Lilja H: Molecular cloning in human prostatic specific antigen cDNA. FEBS Lett 1987;214:317-322.

Lundwall A: Characterization of the gene for prostate-specific antigen: a human glandular kallikrein. Biochem Biophys Res Comm 1989;161:1151-1159.

Luthi-Carter R, Barzzak AK, Speno H, Coyle JT: Molecular characterization of human brain N-acetylated-alpha-linked acidic dipeptidase (NAA-LADase) J Pharmacol Exp Ther 1998;286:1020-1024.

Lynch MJ, Nicholson JK: Proton MRS of human prostatic fluid: Correlations between citrate, spermine, and myo-inositol levels and changes with disease. Prostate 1997;30:248-255.

MacDonald PC: Origin of estrogen in men. In Grayhack JT, Wilson JD, Scherbenske MJ (eds): Benign Prostatic Hyperplasia. Proceedings of workshop sponsored by the Kidney Disease and Urology Program of the NIAMDD, February 20-21, 1975. Washington, DC, U.S. Goverment Printing Office, 1976, pp 191-192.

MacLean HE, Wame GL, Zajac JD: Localization of functional domains in the androgen receptor. J Steroid Biochem Mol Biol 1997;62:233-242.

Mackenzie AR, Hall T, Whitmore WF Jr. Zinc content of expressed human prostatic fluid. Nature 1962;193:72.

Madhubala R, Pegg A: Inhibition of ornithine decarboxylase and S-adenosylmethionine decarboxylase synthesis by antisense oligodeoxynucleotides. Mol Cell Biochem 1992;118:191-195.

Madsen PO, Baumueller A, Hoyne U: Experimental models for determination of antimicrobials in prostatic tissue, interstitial fluid and secretion. Scand J Infect Disease 1978; Suppl 14:145-150.

Madsen PO, Kjaer B, Baumueller A, Mellin HE: Antimicrobial agents in prostatic fluid and tissue. Infection 1976;4(Suppl 2):154-156.

Madsen PO, Wolf H, Barquin OP, Rhodes P: The nitrofurantoin concentration in prostatic fluid of humans and dogs. J Urol 1968;100:54-56.

Mahadevan D, Saldanha JW: The extracellular regions of PSMA and the transferrin receptor contained an amino peptidase domain: Implications for drug design. Protein Sci 1999;8:2546-2549, 1999.

Manandhar MSP, Thomas JA: Effect of prolactin on the metabolism of androgens by the rat ventral prostate. Invest Urol 1976;14:20-22.

Mann T, Mann CL: Male Reproductive Function and Semen. New York, Springer-Verlag, 1981.

Marcelli M, Tilley WD, Wilson CM, et al: Definition of the human androgen receptor gene structure permits the identification of mutations that cause androgen resistance: Premature termination of the receptor protein at amino acid residue 588 causes complete androgen resistance. Mol Endocrinol 1990;4:1105-1116.

Marengo SR, Chung LWK: Prostatic growth is induced by intraprostatic injection of growth factors. J Androl 1994;15:60-71.

Mariotti J, Mawhinney MG: Hormonal control of accessory sex organ fibromuscular stroma. Prostate 1981;2:397-408.

Mariotti J, Mawhinney MG: Androgenic regulation of estrogenic action on accessory sex organ smooth muscle. J Urol 1983;129:180-185.

Marriman EC, Van Venrooij WJ: The nuclear matrix and RNA processing: Use of human antibodies. In Schmuckler EG, Claussen GA (eds): Nuclear Envelope Structure and RNA Maturation. New York, Alan R Liss, 1985, pp 315-319.

Martinoli MG, Pelletier G: Dihydrotestosterone (DHT) regulation of insulin-like growth factor II mRNA in neonatal mice. Peptides 1991;12: 1267-1271.

Masters JRW, O'Donoghue EPN: Human benign prostatic hyperplasia in organ culture: Studies on iododeoxyuridine uptake. Prostate 1983;4:167-178.

Mawhinney M: The extracellular matrix and cellular proliferation in etiology of benign prostatic hyperplasia. In Ackermann R, Schroeder FA (eds): Prostatic Hyperplasia: Etiology, Surgical and Conservative Management. Berlin; New York: de Gruyter, 1989, pp 55-62.

Mawhinney MG, Neubauer BL: Action of estrogens in the male. Invest Urol 1979;16:409-420.

McConnell JD: Prostatic growth: New insights into hormonal regulation. Br J Urol 1995;76(Suppl 1):5-10.

McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, et al: Molecular forms of prostate-specific antigen and the human kallikrein gene family: A new era. Urology 1995;45:729-744.

McKeehan WL: Growth factor receptors in prostate cell growth. Cancer Surv 1991;11:165-175.

McKeehan WL, Adams PS, Rosser MP: Director mitogenic effects of insulin, epidermal growth factor, glucoconicoid, cholera toxin, unknown pituitary factors and possibly prolactin, but not androgens, on normal rat prostate epithelial cells in serum-free primary cell culture. Cancer Res 1984;44:1998-2010.

McKenna NJ, Lanz RB, O'Mailey BW: Nuclear receptor coregulators: Cellular and molecular biology. Endocr Rev 1999;20:321-344.

McMullen B, Fujikawa K, Davie EW: Location of the disulfide bonds in human plasma prekailikrein: The presence of four novel apple domains in the amino-terminal portion of the molecule. Biochemistry 1991;30:2050-2056.

McNeal JE: Origin and evolution of benign prostatic enlargement. Invest Urol 1978;15:340-345.

McNeal JE: Anatomy of the prostate: An historical survey of divergent views. Prostate 1980;1:3-13.

Merk FB, Ofner R, Kwan PWL, et al: Ultrastructural and biochemical expression of divergent differentiation in prostates of castrated dogs treated with estrogens and androgens. Lab Invest 1982;437-450.

Merk FB, Warhol MJ, Kwan P, et al: Multiple phenotypes of prostatic glandular cells in castrated dogs after individual or combined treatment with androgens and estrogens. Lab Invest 1986;54:442-456.

Metzger DA, Korach KS: Cell-free interactions of the estrogen receptor with mouse uterine nuclear matrix: Evidence of saturability, specificity and resistance to KCI extraction. Endocrinology 1990;162: 2190-2195.

Meyer JS, Sufrin G, Martin SA: Proliferative activity of benign human prostate, prostatic adenocarcinoma and seminal vesicles evaluated by thymidine labeling. J Urol 1982;128:1353-1356.

Mikolajczyk SD, Millar LS, Kumar A, et al: Human glandular kallikrein, hK2, shows arginine-restricted specificity and forms complexes with plasma protease inhibitors. Prostate 1998;34:44-50.

Miller GJ, Stapleton GE, Ferrara JA, et al: The human prostatic carcinoma cell line LNCaP expresses biological active, specific receptor for 1,α24-dihydroxy vitamin D3. Cancer Res 1992;52:515-520.

Mizokami A, Yeh S, Chang C: Identification of a 3',5'-cyclic adenosine monophosphate response element and other cis-acting elements in the human androgen receptor gene promoter. Mol Endocrinol 1994;8:77-88.

Mobbs BG, Johnson LE, Connolly JG: Influence of the adrenal gland on prostatic activity in adult rats. J Endocrinol 1973;59:335-344.

Mobbs BG, Johnson LE, Liu Y: The quantitation of cytosolic and nuclear estrogen and progesterone receptors in benign, untreated and treated malignant human prostatic tissue by radioligand binding and enzyme immunoassays. Prostate 1990;16:235-244.

Moger WH, Geschwind LL: The action of prolactin on the sex accessory glands of the male rat. Proc Soc Exp Biol Med 1972;141:1017-1021.

Moilanen AM, Karvonen U, Poukka H, et al: Activation of androgen receptor function by a novel nuclear protein kinase. Mol Biol Cell 1998a:9:2527-2543.

Moilanen AM, Poukka H, Karvonen U, et al: Identification of a novel RINC finger protein as a coregulator in steroid receptor-mediated gene transcription. Mol Cell Biol 1998b;18:5128-5139.

Montironi R, Galluzzi CM, Marina S, DiAmanti L: Quantitative characterization and frequence of location of cell proliferation and death in prostate pathology. J Cell Biochem Suppl 1994;19:238-245.

Montpetit ML, Lawless KR, Tenniswood M: Androgen repressed messages in the rat ventral prostate. Prostate 1986:8:25-36.

Moore RJ, Gazak JM, Quebbeman JF, Wilson JD: Concentration of dihydrotestosterone in 3α-androstanediol in naturally occurring and androgen induced prostatic hyperplasia in the dog. J Clin Invest 1979:64: 1003-1010.

Mori H, Maki M, Oishi K, et al: Increased expression of genes for basic fibroblast growth factor: A transforming growth factor type, β2 in human benign prostatic hyperplasia. Prostate 1990;16:71-80.

Morris GL, Dodd JG: Epidermal growth factor receptor: mRNA levels in human prostatic tumors and cell lines. J Urol 1990;143:1272-1274.
Morrison RL, Johnson DC: The effects of androgenation in male rats castrated at birth. J Endocrinol 1966;34:117-123.
Morton RA, Ewing CM, Nagafuchi A, et al: Reduction of E-cadherin levels in deletion of the α-catenin gene in human prostate cancer celis. Cancer Res 1993;53:3585-3590.
Muller WJ, Lee FS, Dickson C, et al: The int-2 gene product acts as an epithelial growth factor in transgenic mice. EMBO J 1990:9:909-913.
Muntzing J: Androgen and collagen as growth regulators of the rat ventral prostate. Prostate 1980:1:71-78.
Murphy GP, Greene TG, Tino WT, et al: Isolation and charactenzation of monoclonal antibodies specific for the extracellular domain of prostatespecific membrane antigen. J Urol 1998;160:2396-2401.
Naar AM, Beaurang PA, Zhou S, et al: Composite co-activator ARC mediates chromatin-directed transcriptional activation. Nature 1999;398:828-832.
Nair SC, Toran EJ, Rimerman RA. et al: A pathway of multi-chaperone interactions common to diverse regulatory proteins: estrogen receptor, Fes tyrosine kinase, heat shock transcription factor Hsfl, and the aryl hydrocarbon receptor. Cell Stress Chaperones 1996;1:237-250.
Naslund MJ, Coffey DS: The differential effects of neonatal androgens, estrogens and progesterones on adult rat prostate growth. J Urol 1986; 136: 1126-1140.
Naslund MJ, Coffey DS: The hormonal imprinting of the prostate and the regulation of stem cells in prostatic growth. In Rodgers CH, Coffey DS, Cunha G, et al (eds): Benign Prostatic Hyperplasia, vol II (NIH Publication No. 87-2881). Bethesda, Md, U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, 1987, pp 73-83.
Nelson JB, Hedican SB, George DJ, et al: Identification of enthelin-1 in the pathophysiology of metastatic carcinoma of the prostate. Nature Med 1995;1:944-949.
Nelson PS, Can L, Ferguson C, et al: Molecular cloning and characterization of prostase, an androgen-regulated serine protease with prostate restricted expression. Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96:3114-3119.
Nelson WC, Pienta KJ, Barrack ER, Coffey DS: The role of the nuclear matrix in the organization and function of DNA. Ann Revs Biophys Biophys Chem 1986; 15:457-475.
Nemoto R, Hattori K, Uchida K. et al: S-phase fraction of human prostate adenocarinoma studied with in vivo bromodeoxyuridine labeling. Cancer 1990:66:509-514.
Neubauer B, Bisser T, Jones CD, et al: Antagonism of androgen and estrogen effects un the guinea pig seminal vesicle, epithelium and fibromuscular stroma by keoxifene (LY 156758). Prostate 1989;15:273-286.
Niemi M, Harkonen M, Larmi TKL: Enzymic histochemistry of human prostate. Arch Palhol 1963;75:528-537.
Nigg EA: Nucleocytoplasmic transport: signals, mechanisms and regulation. Nature 1997;386:779-787.
Nishi N, Matuo Y, Wada F: Partial purification of a major type of rat prostatic growth factor: Characterization as an epidermal growth factor-related mitogen. Prostate 1988;13:209-220.
O'Bryan MK, Baker HWC, Saunders JR, et al: Human seminal clusterin (SP-40, 40). J Clin Invest 1990;85:1477-1486.
Oesterling JE: Prostate-specific antigen: A critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. J Urol 1991;145:907-923.
Oesterling JE: PSA leads the way for detecting and following prostate cancer. Contemp Urol 1993;5:60-82.
Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI, et al: Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. J Urol 1988a:139:766-772.
Oesterling JE, Epstein JI, Walsh PC: The inability of adrenal androgens to stimulate the adult prostate—an autopsy evaluation of men with hypogonadotropic hypogonadism and panhypopituitarism. J Urol 1986;136: 103-104.
Oesterling JE, Juniewicz PE, Walters JR, et al: Aromatase inhibition in the dog: II. Effects of growth, function and pathology of the prostate. J Urol 1988b:139:832-839.
Olin EH, Fabiana R, Johansson L, Ronquist G: Arachidonic acid 15-lipoxygenase and traces of E protaglandins in purified human prostasomes. J Reprod Fertil 1993;99:195-199.
Oliver JA, Elhilali MM, Belitsky P, MacKinnon KJ: LDH isoenzymes in benign and malignant prostate tissue. The LDH/VI ratio as an index of malignancy. Cancer 1970;25:863-866.
Palvimo JJ, Kallio PJ, Ikonen T, et al: Dominant negative regulation of trans-activation by the rat androgen receptor: Roles of the N-terminal domain and heterodimer formation. Mol Endocrinol 1993;7: 1399-1407.
Pang S, Levine L, Chow D, et al: Dihydrotestosterone and its relationship to testosterone in infancy and childhood. J Clin Endocrinol Metab 1979;48:821-826.
Pardoll DM, Vogelstein B, Coffey DS: A fixed site of DNA replication in eukaryotic cells. Cell 1980;19:527-536.
Parker MG (ed): Nuclear Hormone Receptors: Molecular Mechanisms, Cellular Functions, Clinical Abnormalities. London. Academic Press 1991.
Partin AW, Carter HB: The use of prostate-specific antigen in free/total prostate-specific antigen in the diagnosis of localized prostate cancer. Urol Clin North Am 1996;23:531.
Partin AW, Catalona WJ, Finlay JA, et al: The use of human glandular kallikreun 2 (hK2) for detection of prostate cancer: Preliminary analysis. Urology 1999;54:839-845.
Partin AW, Colin HB, Chan DW, et al: Prostate-specific antigen in the staging of localized prostate cancer: Influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. J Urol 1990;143:747.
Partin AW, Oesterling EJ: The clinical usefulness of prostate-specific antigen: Update. J Urol 1994;152:1358-1368.
Pazin MI. Kadonaga JT SW12/SNF2 and related proteins: ATP-driven motors that disrupt protein-DNA interactions? Cell 1997;88:737-740.
Peehl DM, Cohen D, Rosenfeld RC: Insulin-growth factor system in the prostate. World J Urol 1995; 13:306-311.
Peehl DM, Wong ST, Stamey TA: Cytostatic effects of suramin on prostate cancer cells cultured from primary tumors. J Urol 1991;145:624-630.
Peitz B, Olds-Clarke P: Effects of seminal vesicle removal on fertility and uterine sperrn motility in the house mouse. Biol Reprod 1986; 35:608-617.
Peterson CL, Tamkun JW: The SWI-SNF complex: A chromatin remodeling machine? Trends Biochem Sci 1995;20:143-146.
Peterziel H, Mink S, Schonert A, et al: Rapid signalling by androgen receptor in prostate cancer cells. Oncogene 1999;18:6322-6329.
Phadke AM, Samant NR, Deval SP: Significance of seminal fructose studies in male fertility. Fenil Steril 1973;24:894-903.
Phelan ML, Schnitzler GR, Kinston RE: Octamer transfer and creation of stably remodeled nucleosomes by human SWI-SNF and its isolated ATPases. Mol Cell Biol 2000;20:6380-6389.
Pienta KJ, Murphy BC, Getzenberg RH, Coffey DS: The tissue matrix and the regulation of gene expression in cancer cell. Adv Mol Cell Biol 1993a;7:131-156.
Pienta KJ, Nguyen NM, Lehr JE: Treatment of prostate cancer in the rat with the synthetic retinoid fenretinide. Cancer Res 1993b;53:224-226.
Pienta KJ, Partin AW, Coffey DS: Cancer as a disease of DNA organization and dynamic cell structure. Cancer Res 1989;49:2525-2532.
Pisters LL, Troncoso P, Zhau HYE. et al. The role of hepatocyte growth factor/scatter factor and its receptor, the c-met protooncogene in human prostatic tumor growth. Urol 1993;149:482A.
Podlasek CA, Barnett DH, Clemens JQ, et al: Prostate development requires Sonic hedgehog expressed by the urogenital sinus epithelium. Dev Biol 1999;209:28-39.
Polascik TT, Oesterling JE, Panin AW: Prostate-specific antigen: A decade of discovery—what we have learned and where we are going. J Urol 1999:161:294-306.
Pollard KJ, Peterson CL: Chromatin remodeling: A marriage between two families? BioEssays 1998;20:771-780.
Pollard M, Luckert PH: Prevention of primary prostate cancer in Lobund-Wistarrats. Cancer Res 1991;51:3610-3611.
Poukka H, Aarnisalo P, Karvonen U. et al: Ubc9 interacts with the androgen receptor and activates receptor-dependent transcription. J Biol Chem 1999;274:19441-19446.
Poukka H, Karvonen U, Youshikawa N, et al: The RING finger protein SNURF modulates nuclear trafficking of the androgen receptor. (In Process Citation.) J Cell Sci 2000;113(pt 17):2991-3001.
Poulos A, White LG: Phospholipids of human spermatozoa and seminal plasma. J Reprod Fenil 1973;35:265-272.

Pourian MR, Kvist U, Bjorndahl L, Oliw EH: Rapid and slow hydroxylators of seminal E prostaglandins among men in barren unions. Andrologia 1995;27:71-79.
Powers CA, Mathur M, Raaka BM, et al: TLS (translocated-in-liposarcoma) is a high-affinity interactor for steroid, thyroid hormone, and retinoid receptors. Mol Endocrinol 1998:12:4-18.
Prins GS: Neonatal estrogen exposure induces lobe-specific alterations in adult rat prostate androgen receptor expression. Endocrinology 1992;130:3703-3714.
Prins GS, Birch L: The developmental pattern of androgen receptor regulation in the rat prostate lobes is altered following neonatal exposure to estrogen. Endocrinology 1995;136:1303-1314.
Propping D, Tauber PF, Zaneveld LJD, Schumacher GFB: Purification and characterization of two plasminogen activators from human seminal plasma. Fed Proc 1974;33:289-293.
Purnell DM, Heathfield BM, Trump BF: Immunocytochemical evaluation of human prostatic carcinomas for carcinoembryonic antigen, nonspecific cross-reactivating antigen, beta chronic gonadotropins and prostatespecific antigen. Cancer Res 1984;44:285-292.
Rabinovitz I, Cress AE, Nagle RB: Biosynthesis and secretion of laminin in S-laminin by human prostate carcinoma cell lines. Prostate 1994:25:95-107.
Rachez C, Suldan Z, Ward J, et al: A novel protein complex that interacts with the vilamin D3 receptor in a ligand-dependent manner and enhances VDR transactivation in a cell-free system. Genes Dev 1998;12:1787-1800.
Rackley RR, Yang B, Pretlow TG. et al: Differences in the leucine aminopeptidase activity in extracts from human prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia. Cancer 1991;68:587-593.
Raghow WS, Shapiro E, Steiner MS: Immunohistochemical localization of transforming growth factor-alpha and transforming growth factor beta during early human fetal prostate development. J Urol 1999:162: 509-513.
Rajfer J, Coffey DS: Sex steroid imprinting of the immature prostate: Long-term effects. Invest Urol 1979a; 16:186-190.
Rajfer J, Coffey DS: Effects of neonatal steroids on male sex tissues. Invest Urol 1979b;17:3-8.
Randall VA: Role of 5α-reductase in health and disease. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1994;8:405-431.
Reed MJ, Stitch SR: The uptake of testosterone and zinc in vitro by the human benign hypertrophic prostate. J Endocrinol 1973;58:405-419.
Reese JH, McNeil JE, Redwine EA, et al: Tissue type plasminogen activator as a marker for functional zones, within the human prostate gland. Prostate 1988;12:47-53.
Reeves DS: Pharmacology of the prostate. In Chisolm GD, Williams DI (eds): Scientific Foundations of Urology, 2nd ed. London, Heineman Medical, 1982, pp 514-520.
Rennie PS, Bouffard R, Bruchovsky N, Chang H: Increased activity of plasminogen activators during involution of the rat ventral prostate. Biochem J 1984;221:171-178.
Rijnders AWM, van der Korput JAGM, van Stenbrugge GJ, et al: Expression of cellular oncogenes in human prostatic carcinoma cell lines. Biochem Biophys Res Commun 1985;132:548-554.
Rittenhouse HG, Finlay JA, Mikolajczyk SD, Partin AW: Human kallikrein 2 (hK2) and prostate-specific antigen (PSA): Two closely related, but distinct, kallikreins in the prostate. Crit Revs Clin Lab Sci 1998;35:275-368.
Rittmaster RS: Finesteride. N Engl J Med 1994;330:120-125.
Robinson EJ, Neal DE, Collins AT: Basal cells are progenitors of luminal cells in primary cultures of differentiating human prostatic epithelium. Prostate 1998;37:149-169.
Roche PJ, Hoare SA, Parker MG: A consensus DNA-binding site for the androgen receptor. Mol Endocrinol 1992;6:2229-2235.
Rohan TE, Howe GR, Burch JE, Jain M: Dietary factors and risk of prostate cancer: A case-control study in Ontario, Canada. Cancer Causes Control 1995;6:145-154.
Rohr HP, Bartsch G: Human benign prostatic hyperplasia: A stromal disease? Urology 1980;16:625-633.
Rokhlin OW, Cohen MB: Expression of cellular adhesion molecules on human prostate tumor cell lines. Prostate 1995;26:205-212.
Romas NA, Kwan DJ: Prostatic acid phosphatase. Urol Clin North Am 1993;20:581-588.
Romics I, Bach D: Zn, Ca and Na levels in the prostatic secretion of patients with prostatic adenoma. Int Urol Nephrol 1991;23:45-49.
Rose DP, Connolly JM: Dietary fat, fatty acids and prostate cancer. Lipids 1992;27:798-803.
Rowley DR, Tindall OJ: Responses of NBT-II bladder carcinoma cells to conditioned medium from normal fetal urogenital sinus. Cancer Res 1987;47:2955-2960.
Roy AV, Brower ME, Hayden JE: Sodium thymolphthalein monophosphate: A new acid phosphatase substrate with greater specificity for the prostatic enzyme in serum. Clin Chem 1971;17:1093-1102.
Rui H, Mevag B, Purvis K: Two-dimensional electrophoresis of proteins in various fractions of human split ejaculate. Int J Androl 1984;7:509-520.
Russell DW, Wilson JD: Steroid 5α-reductase: Two genes/two enzymes. Ann Rev Biochem 1994;63:25-61.
Ryu S, Zhou S, Ladumer AG, Tjian R: The transcriptional cofactor complex CRSP is required for activity of the enhancer-binding protein Spl. Nature 1999;397:446-450.
Sadar MD, Hussain M, Bruchovsky N, et al: Prostate cancer: Molecular biology of early progression to androgen independence. Endocr Rel Cancer 1999;6:487-502.
Saedi MS, Rittenhouse HG, Finlay JA, et al: The prostate-localized kallikreins: Prostate-specific antigen (PSA) and human kallikrein 2 (hK2). J Clin Ligand Assay 1999;22:371-375.
Saltzman AG, Hiipakka ARA, Chang C, Liao S: Androgen repression of the production of a 29-kilodalton protein and its mRNA in the rat ventral prostate. J Biol Chem 1987;262:5432-5437.
Sansone G, Martino M, Abrescia P: Binding of free and protein-associated zinc to rat spermatozoa. Comp Biochem Physiol-C: Comp Pharmacol Toxicol 1991;99:113-117.
Sathe VA, Sheth AR, Sheth NA: Biosynthesis of immunoreactive inhibin-like material (IR-ILM by rat prostate. Prostate 1986;8:401-408.
Savory JG, Hsu B, Laquian IR, et al: Discrimination between NLI- and NL2-mediated nuclear localization of the glucocorticoid receptor. Mol Cell Biol 1999;19:1025-1037.
Scheidler J, Hricak H, Bigneron DB, et al: Microsatellite mutation (CAG)24618) in the androgen receptor gene in human prostate cancer. Biochem Biophys Res Commun 1994;198:74-80.
Schoenberg MP, Hakimi JM, Wang S, et al: Microsatellite mutation (CAG24→118) in the androgen receptor gene in human prostate cancer. Biochem Biophys Res Commun 1994;198:74-80.
Schoenmakers E, Verrijdt G, Peeters B, et al: Differences in DNA binding characteristics of the androgen and glucocorticoid receptors can determine hormone-specific responses. J Biol Chem 2000;275: 12290-12297.
Schreiter F, Fuchs P, Stockamp K: Estrogenic sensitivity of α receptors in the urethra musculature. Urol Int 1976;31:13-19.
Schulze H, Barrack ER: The immunocytochemical localization of estrogen receptors in spontaneous and experimentally induced canine prostatic hyperplasia. Prostate 1987a;11:145-162.
Schulze H, Barrack ER: The immunocytochemical localization of estrogen receptors in the normal male and female canine urinary tract and prostate. Endocrinology 1987b;121:1773-1783.
Schwartz GG, Hulka BS: Vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? AntiCancer Res 1990;10:1307-1322.
Scon WW: The lipids of the prostatic fluid, seminal plasma and enlarged prostate gland of man. J Urol 1945;53:712-718.
Seamonds B, Yang N, Anderson K, et al: Evaluation of prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase as prostate cancer markers. Urology 1986;28:472.
Seligman AM, Chauncey HH, Nachlas MM, et al: The colorimetric determination of phosphatases in human serum. J Biol Chem 1951; 190:7-15.
Seligman AM, Sternberger NJ, Paul BD, et al: Design of spindle poisons activated specifically by prostatic acid phosphatase (PAP) and new methods for PAP cytochemistry. Cancer Chemother Rep 1975;59:233-242.
Sensibar JA, Liu X, Patai B, et al: Characterization of castration-induced cell death in the rat prostate by immunohistochemical localization of cathepsin D. Prostate 1990;16:263-276.
Sharma M, Zamegar M, Li X, et al: Androgen receptor interacts with a novel MYST protein, HBOI. J Biol Chem 2000;275:35200-35208.
Sheflin L, Keegan B, Zhang W, Spaulding SW: Inhibiting proteasomes in human HepG2 and LNCaP cells increases endogenous androgen receptor levels. (In Process Citation.) Biochem Biophys Res Commun 2000: 276:144-150.

Shellhammer PF, Wright GL Jr: Biomolecular and clinical characteristics of PSA and other candidate prostate tumor markers. Urol Clin North Am 1993;20:597-606.

Sherwood ER, Lee C: Epidermal growth factor-related peptides in the epidermal growth factor receptor in normal and malignant prostate. World J Urol 1995;13:290-296.

Sheth AR, Pan SE, Vaze AY, et al: Inhibin in the human prostate. Arch Androl 1981;6:317-321.

Shimazaki J, Kurihara H, Ito Y, Shida K: Metabolism of testosterone in prostate: Separation of prostatic 17β-ol-dehydrogenase and 5α-reductase. Gunma J Med Sci 1965a;14:326-333.

Shimazaki J, Kurihara H, Ito Y, Shida K: Testosterone metabolism in prostate. Formation of androstane-17β-ol-3-one and androst-4-ene-3,17α-dione, and inhibitory effect of natural and synthetic estrogens. Gunma J Med Sci 1965b;14:313-325.

Siiteri PK, MacDonald PC: Role of extraglandular estrogen in human endocrinology. In Greep RO, Astwood EB (eds): Handbook of Physiology, Section 7, Endocrinology, vol 11. Baltimore, Williams & Wilkins, 1973, pp 615-629.

Sikes RA, Kao C, Chung LWK: Autocrine and paracrine mediators for prostate growth in cancer progression. In McGuire EJ, Bloom D, Catalona WJ, Lipshultz LI (eds): Advances in Urology, vol 8. St. Louis, Mosby-Year Book, 1995, pp 21-60.

Silver RI, Wiley EL, Davis DL, et al: Expression and regulation of steroid 5α-reductase to prostate disease. J Urol 1994a;152:433-437.

Silver RI, Wiley EL, Thigpen AE, et al: Cell type specific expression of steroid 5α-reductase II. J Urol 1994b;152:438-442.

Sinha AA, Gleason DF, Wilson MJ, et al: Immunohistochemical localization of laminin in basement membranes of normal, hyperplastic and neoplastic human prostate. Prostate 1989;15:299-313.

Sinowatz F, Gabius HJ, Hellmann KP, et al: Expression of endogenous receptor for neoglycoproteins in Dunning R-3327 rat prostatic carcinoma. Prostate 1990;16:173-184.

Skowronski RJ, Peehl DM, Feldman D: Vitamin D in prostate cancer: 1,25-hydroxyvitamin D3 receptor inaction in human prostate cancer cell lines. Endocrinology 1993;132:1952-1960.

Small EJ, Prins GS: Physiology and endocrinology of the prostate. In Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS (eds): Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, pp 600-620.

Smith DF: Chaperones in progesterone receptor complexes. Semu Cell Dev Biol 2000;11:45-52.

Smith RC, Rinker-Schaeffer CW: Understanding molecular biology and carcinogenesis of genitourinary cancers. In Vogelzang NJ, Scardrno PT, Shipley WU, Coffey DS (eds): Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, pp 68-80.

Sommerfeld HS, Meeker AK, Posadas EM, Coffey DS: Frontiers in prostate cancer: Telomeres and chaos. Cancer 1995;75:2027-2035.

Stamey TA, Bushby SRM, Bragonje J: The concentration of trimethoprim in prostatic fluid: Nonionic diffusion or active transport? J Infect Dis 1973;128:686-690.

Stamey TA, Fair WR, Timothy MM, Chung HK: Antibacterial nature of prostatic fluid. Nature 1968;218:444-447.

Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med 1987;317:909-916.

Stanisic T, Sadlowski R, Lee C, Grayhack JT: Partial inhibition of castration-induced ventral prostate regression with actinomycin D and cyclohexamide. Invest Urol 1978;16:15-18.

Stauch-Slusher B, Tsai G, Yoo G, Coyle JT: Immunochemical localization of the N-acetyl-aspartyl-glutamate (NAAG) hydrolyzing enzyme N-acetylated linked dipeptidase (NAALADase). J Comp Neurol 1992;315:217-229.

Steiner JF: Finasteride: A 5-alpha-reducatse inhibitor. Clin Pharm 1993;12:15-23.

Steuler MS: Growth factors in urology: A review. Urology 1993;42:99-110.

Steiner MS, Barrack ER: Transforming growth factor-B, overproduction in prostate cancer: Effects on growth in vivo and in vitro. Mol Endocrinol 1992;6:15-25.

Stenman JH, Leinonen J, Alfthan H, et al: A complex antigen and α1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostate cancer; assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. Cancer Res 1991;51:222-226.

Stoker TE, Robinett CL, Cooper RL: Perinatal exposure to estrogenic compounds and the subsequent effects on the prostate of the adult rat: Evaluation of inflammation in the ventral and lateral lobes. Reprod Toxicol 1999;13:463-472.

Stone NN, Fair WR, Fishman J: Estrogen formation in human prostatic tissue from patients with and without benign prostatic hyperplasia. Prostate 1986;9:311-318.

Story MT, Jacobs SC, Lawson RK: Epidermal growth factor is not the major growth-promoting agent in extracts of prostatic tissues. J Urol 1983;130: 175-179.

Story MT: Regulation of prostate growth by fibroblast growth factors. World J Urol 1995;13:297-305.

Sudarsanam P, Winston F: The Swi/Snf family nucleosome-remodeling complexes and transcriptional control. Trends Genet 2000;16:345-351.

Sufrin G, Coffey DS: A new model for studying the effects of drugs on prostatic growth: I. Antiandrogens in DNA synthesis. Invest Urol 1973;11:45-54.

Sugimura Y, Cunha GR, Donjacour AA, et al: Whole mount autoradiography studies of DNA synthetic activity during postnatal development and androgen-induced regeneration in the mouse prostate. Biol Reprod 1986;34:985-995.

Sun X, Zhang Y, Cho H, et al: NAT, a human complex containing Srb polypeptides that functions as a negative regulator of activated transcription. Mol Cell 1998;2:213-222.

Suzuki T, Nakajima K, Yamamoto A, Yamanaka H: Metallothionein binding zinc inhibits nuclear chromatin decondensation of human spermatozoa. Andrologia 1995;27:161-164.

Suzuki T, Suzuki K, Nakajima K, et al: Metallothionein in human seminal plasma. Int J Urol 1994;1:345-348.

Swain A, Lovell-Badge R: Mammalian sex differentiation: A molecular drama. Genes Dev 1999;13:755-767.

Swanson HE, Vanderwer FF, Werff ten Bosch JJ: Sex differences in growth of rats and their modification by a single injection of testosterone propionate shortly after birth. J Endocrinol 1963;26:197-207.

Syner FN, Moghissi KS, Yanez J: Isolation of a factor from normal human semen that accelerates dissolution of abnormally liquefying semen. Fertil Steril 1975;26:1064-1069.

Tan JA, Marschkek B, French FS: Androgen receptor stimulated transcripional activation mediated by GRE/PRE-like sequences within the prostatein C3 subunit gene. (Abstract.) Presented before the Endocrine Society Meeting, June 1990.

Tanabe E, Lee C, Grayhack JT: Activities of cathepsin D in rat prostate during castration-induced involution. J Urol 1982;127:826-828.

Tanaka M, Komuro I, Inagaki H, et al: Nkx3.1, a murine homolog of Drosophila bagpipe, regulates epithelial ductal branching and proliferation of the prostate and palatine glands. Dev Dyn 2000;219:248-260.

Tauber PF, Zaneveld LJD, Propping D, Schumacher GFB: Components of human split ejaculate. J Reprod Fertil 1975;43:249-267.

Tauber PF, Zaneveld LJD, Propping D, Schumacher GFB: Components of human split ejaculates: II. Enzymes and proteinase inhibitors. J Reprod Fertil 1976;46:165-171.

Tauber PF, Zaneveld LJD: Coagulation and liquefaction of human semen. In Hafez ESE (ed): Human Semen and Fertility Regulation in Men. St. Louis, CV Mosby, 1976.

Tawfic S, Goueli SA, Olson MOJ, Ahmed K: Androgen regulation and expression and phosphorylation of prostatic nucleolar protein B23. Cell Mol Biol Res 1993;39:43-51.

Tawfic S, Goueli SA, Olson MOJ, Ahmed K: Androgenic regulation of phosphorylation and stability of nucleolar protein nucleolin in rat ventral prostate. Prostate 1994;24:101-106.

Tenniswood MP: Role of epithelial-stromal interactions in the control of gene expression in the prostate: An hypothesis. Prostate 1986;9:375-385.

Tenniswood MP, Guenette RS, Lakins J, et al: Active cell death in hormone-dependent tissues. Cancer Metastas Rev 1992;11:197-220.

Thalmann GN, Anizinis PE, Chang SM, et al: Androgen independent cancer progression in bone metastasis in the LNCaP model of human prostate cancer. Cancer Res 1994;54:2576-2581.

Thompson TC, Chung LWK: Regulation of overgrowth and expression of prostatic binding protein in rat chimeric prostate gland. Endocrinology 1986; 118:2437-2444.

Thompson TC, Zhau H, Chung LWK: Catecholamines are involved in the growth and expansion of prostatic binding protein by the rat ventral prostatic tissue. Prog Clin Biol Res 1987;239:239-248.

Thomson AA, Cunha GR: Prostatic growth and development are regulated by FGF 10. Development 126:3693-3701, 1999.

Thornton MO, Frederickson R, Matal J, Mawhinney M: Preliminary studies on the relationship between collagen and the growth of the male accessory sex organ epithelial cells. In Kimball FA, Buehl AE, Carter DP (eds): New Approaches to the Study of Benign Prostatic Hyperplasia, New York, Alan R Liss, 1984, p 143.

Tilley WD, Marcelli M, McPhaul MJ: Recent studies of the androgen receptor: New insights into old questions. Mol Cell Endocrinol 1990;68:C7-C10.

Tilley WD, Marcelli M, Wilson JD, McPhaul MJ: Characterization and expression of cDNA in coding the human androgen receptor. Proc Natl Acad Sci U S A 1989;86:327-331.

Timms BG, Petersen SL, vonSaal FS: Prostate gland growth during development is stimulated in both male and female rat fetuses by intrauterine proximity to female fetuses. J Urol 1999;161:1694-1701.

Tisell LE: Effect of cortisone on the growth of the ventral prostate, the dorsolateral prostate, the coagulating gland and the seminal vesicles in castrated adrenalectomized and in castrated non-adrenalectomized rats. Acta Endocrinol 1970;64:637-655.

Tisell LE, Saiander H: The lobes of the human prostate. Scand J Urol Nephrol 1975;9:185-191.

Trachtenberg J, Hicks LL, Waish PC: Methods for the determination of androgen receptor concentration in human prostatic tissue. Invest Urol 1981;18:349-354

Tsai YC, Harrison HH, Lee C, et al: Systematic characterization of human prostatic proteins with 2-dimensional electrophoresis. Clin Chem 1984;30:2026-2030.

Tullner WW: Hormonal factors in the adrenal dependent growth of the rat ventral prostate. In Vollmer EP (ed): Biology of the Prostate and Related Tissues (NCI Monograph 12). Bethesda, Md, National Cancer Institute, 1963, p 211.

Tunn S, Senge T, Schenck B, Neumann F: Biochemical and histological studies on prostates in castrated dogs after treatment with androstanediol, estradiol and cyproterone acetate. Acta Endocrinol 1979;91:373-384.

Tut TG, Ghadessy FJ, Trifiro MA, et al: Long polyglutamine tracts in the androgen receptor are associated with reduced trans-activation, impaired sperm production, and male infertility. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:3777-3782.

Ulvsback M, Lindstrom C, Weiber H, et al: Molecular cloning of a small prostate protein, known as β-microsemenoprotein, PSP 90 or β-inhibin, and demonstration of transcripts in nongenital tissues. Biochem Biophys Res Commun 1989;164:1310-1315.

Umbas R, Schalken JA, Aalders TW, et al: Expression of the cellular adhesion E-cadherin is reduced or absent in high grade prostate cancer. Cancer Res 1992;52:5104-5109.

Vafa AZ, Grover PK, Pretlow TG, Resnick ML: Study of activities of arginase, hexosaminidase, and leucine aminopeptidase in prostate fluid. Urology 1993;42:138-143.

Van Waes C, Surh DM, Chen Z, et al: Increase in suprabasilar integrin adhesion molecule expression in human epidermal neoplasms accompanies increased proliferation occurring with immortalization and tumor progression. Cancer Res 1995;55:5434-5444.

van der Graaf M, Schipper RG, Oosterhof GO, et al: Proton MR spectroscopy of prostatic tissue focused on the detection of spermine, a possible biomarker of malignant behavior in prostate cancer. MAGMA 2000;10:153-159.

Vane JR, Botting RM: Pharmacodynamic profile of prostacyclin. Am J Cardiol 1995;75:3A-10A.

Verhoeven G, Swinnen K, Cailleau J, et al: The role of cell-cell interactions in androgen action. J Steroid Biochem Mol Biol 1992;41:487-494.

Vemneulen A: The physical state of testosterone in plasma. In James VHT, Serio M, Maratini L (eds): The Endocrine Function of the Human Testis, vol I. New York, Academic Press, 1973, pp 157-170.

Vermeulen A: Testicular hormonal secretion and aging in males. In Grayhack JT, Wilson JD, Scherbenske MJ (eds): Benign Prostatic Hyperplasia. Proceedings of a workshop sponsored by the Kidney Disease and Urology Program of the NIAMDD, February 20-21, 1975. Washington, DC, U.S. Goverment Printing Office, 1976, pp 77-182.

Vermeulen A, Verdonck L, Van der Straeten M, Orie N: Capacity of the TeBG in human plasma and influence of specific binding of testosterone on its metabolic clearance rate. J Clin Endocrinol 1969;29:1470-1480.

Vessella RL, Lange PH: Issues in the assessment of PSA immunoassays. Urol Clin North Am 1993;20:607-619.

Vignon F, Clavert A, Koll-Back MH, Reville P: On the glandular origin of seminal plasma lipids in man. Andrologia 1992;24:341-343.

Villoutreix BO, Getzoff ED, Griffin JH: A structural model for the prostate disease marker, human prostate-specific antigen. Protein Science 1994;3:2033-2044.

Vogelstein B, Pardoll DM, Coffey DS: Supercoiled loops in eukaryotic DNA replication. Cell 1980;22:79-85.

von Euler US: Zur Kenntnis der pharmakologischen Wirkungen von Natirsekreten und Extrackten männlicher accessorischer Geschlechtsdrusen. Arch Pathol Pharmakol 1934;175:78-84.

Waldman T, Kinzler KW, Vogelstein B: P21 is necessary for the p53 mediated g1 arrest in human cancer cells. Cancer Res 1995;55:5187-5190.

Walensky LD, Coffey DS, Chen T-H, et al: A novel Mr 32,000 nuclear phosphoprotein is selectively expressed in cells competent for self-renewal. Cancer Res 1993;53:4720-4726.

Walsh PC, Gittes RF: Inhibition of extratesticular stimuli to prostatic growth in the castrate rat by antiandrogens. Endocrinology 1970;87:624-627.

Walsh PC, Wilson JD: The induction of prostatic hypertrophy in the dog with androstanediol. J Clin Invest 1976;57:1093-1097.

Wang LG, Liu XM, Kreis W, Budman DR: Phosphorylation/dephosphorylation of androgen receptor as a determinant of androgen agonistic or antagonistic activity. Biochem Biophys Res Commun 1999;259: 21-28.

Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM: Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol 1979;17:159-163.

Wamer TN, Dohm G: Immunohistochemistry of the prostate and diverse prostate carcinomas. In Aumuller G, Krieg K, Senge T (eds): New Aspects in the Regulation of Prostatic Function, Cansteiner Colloquium, Schloss Canstein. Munich, Zuckschwerdt, 1989, pp 69-81.

Watt KWK, Lee PJ, Tinkulu TM, et al: Human prostatic specific antigen: Structural and functional similarities with serum proteases. Proc Natl Acad Sci U S A 1986;83:3166-3170.

Wheeler TM, Rogers E, Aihara M, et al: Apoptotic indexes of biomarker in prostatic interepithelial neoplasia. J Cell Biochem Suppl 1994;19: 202-207.

White IG, Darin-Bennett A, Poulos A: Lipids of human semen. In Hafez SE (ed): Human Semen and Fertility Regulation in Men. St. Louis, CV Mosby, 1976, pp 144-152.

White MA: Changes in pH of expressed prostatic secretion during the course of prostatitis. Proc R Soc Med 1975;68:511-513.

Whitfield GK, Jurutka PW, Haussler CA, Haussler MR: Steroid hormone receptors: Evolution, ligands, and molecular basis of biologic function. J Cell Biochem Suppl 1999;(32-33):110-122.

Wilding G, Valvaerius E, Knaboe C, Gelman EP: The role of transforming growth factor in human prostate cancer cell growth. Prostate 1989;15:1-12.

Williams-Ashman HG: Regulatory features of the seminal vesicle development and function. Curr Topics Cell Reg 1983;22:201-275.

Williams-Ashman HG, Corti A, Sheth AR: Formation and functions of aliphatic polyamines in the prostate gland and its secretions. In Goland M (ed): Normal and Abnormal Growth of the Prostate. Springfield, III, Charles C Thomas, 1975, pp 222-239.

Williams-Ashman HG, Janne J, Coppoc GC, et al: New aspects of polyamine biosynthesis in eukaryotic organisms. Adv Enzyme Regul 1972;10:225-245.

Williams-Ashman HG, Pegg AE, Lockwood DH: Mechanisms and regulation of polyamine and putrescine biosynthesis in male genital glands and other tissues of mammals. Adv Enzyme Regul 1969;7:291-323.

Williams-Ashman HG, Wilson J, Beil R, Lorand L: Transglutaminase reactions associated with the rat semen clotting system. Biochem Biophys Res Commun 1977;79:1192-1198.

Wilson EM, Colvard DS: Factors that influence interaction of the androgen receptor with nuclei and nuclear matrix. Ann N Y Acad Sci 1984; 438:85-99.

Witorsch RJ, Smith JP: Evidence for androgen-independent intracellular binding of prolactin in the rat ventral prostate gland. Endocrinology 1977;101:929-938.

Wojno KJ, Epstein JI: The utility of basal cell-specific anti-cytokeratin antibody (3413 E12) in the diagnosis of prostate cancer: A review of 228 cases. Am J Surg Pathol 1995;19:251-260.

Wolff H, Bezold G, Zebhauser M, Meurer M: Impact of clinically silent inflammation on male genital tract organs as reflected by biochemical markers in semen. J Androl 1991a;12:331-334.

Wolff H, Neubert U, Zebhäuser M, et al: Chlamydia trachomatis induces an inflammatory response in the male genital tract and is associated with altered semen quality. Fertil Steril 1991b;55:1017-1019.

Wright GL Jr, Grobb M, Haley C, et al: Up regulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy. Urology 48:326-334, 1996.

Wright GL, Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF: Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. Urol Oncol 1995;1:18-28.

Wu HC, Hsieh JT, Gleave ME, et al: Derivation of androgen independent human LCNaP prostate cancer cell sublines: Role of bone stromal cells. Int J Cancer 1994;57:406-417.

Xue Y, van der Lak KJ, Smedts F, et al: Neuroendrocrine cells during human prostate development: Does neuroendocrine cell density remain constant during fetal as well as postnatal life? Prostate 2000;42:116-123.

Xue Y, Smedts F, Verhofsta DA, et al: Cell kinetics of exocrine and neuroendocrine epithelium and their differential intra-relationship: New perspectives. Prostate 1998;8:62-73.

Yacoe ME, Sommer G, Peehl D: In vitro proton spectroscopy of normal and abnormal prostate. Magn Reson Med 1991;19:429-438.

Yan G, Fukabori Y, Nikolaropoulos S, et al: Heparin-binding keratinocyte growth factor is a candidate stromal to epithelial cell andromedin. Mol Endocrinol 1992;6:2123-2128.

Ylikomi T, Bocquel MT, Berry M, et al: Cooperation of proto-signals for nuclear accumulation of estrogen and progesterone receptors. EMBO J 1992; 11:3681-3694.

Yoshiura K, Kanai Y, Ochiai A, et al: Balance of E-cadherin invasion suppressor gene by CpG methylation in human carcinoma. Proc Natl Acad Sci U S A 1995;92:7416-7419.

Young C, Andrews PE, Montgomery BT, Tindall DJ: Tissue-specific and hormonal regulation of human prostate-specific glandular kallikrein. Biochemistry 1992;31:818-824.

Young C, Murtha P, Andrews P, et al: Antagonism of androgen action in prostate tumor cells by retinoic acid. Prostate 1994;25:39-45.

Young HH: Young's Practice of Urology, vol I. Philadelphia, WB Saunders, 1926, p 419.

Yousef GM, Obiezu CV, Luo LY, et al: Prostase/KLK-LI is a new member of the human kallikrein gene family, is expressed in prostate and breast tissue, and is hormonally regulated. Can Res 1999;59:4252-4256.

Yu H, Diamandis EP: Measurement of prostate-specific antigen level in the serum of females and prostatectomized males with an ultrasensitive immunoassay technique. J Urol 1995a;153:1004.

Yu H, Diamandis EP: Prostate-specific antigen in milk of lactating women. Clin Chem 1995b;41:54.

Yu H, Diamandis EP, Levesque MA, et al: Ectopic production of prostate-specific antigen by a breast tumor metastatic to the ovary. J Clin Lab Analysis 1994b;8:251-255.

Yu H, Diamandis E, Sutherland DJA: Immunoreactive prostate-specific antigen levels un female and male breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patient age. Clin Biochem 1994a;27:75-79.

Yu H, Diamandis EP, Zarghami N, Grass L: duction of prostate specific antigen production by steroids and tamoxifen in breast cancer cell lines. Breast Cancer Res Treat 1994c;32:301-305.

Zaneveld LJD, Chatterton RT: Biochemistry of Mammalian Reproduction. New York, John Wiley & Sons, 1982.

Zaneveld LJD, Tauber PF: Contributions of prostatic fluid components to the ejaculate. In The Prostate Cell: Structure and Function. New York Alan R Liss, 1981, pp 255-277.

Zhau HYE, Wan DS, Zhou J, et al: Expression of c-erb B-2/neu protooncogene in human prostatic cancer tissue and cell lines. Mol Carcinog 1992;5:320-327.

38

ETIOLOGÍA, FISIOPATOLOGÍA, EPIDEMIOLOGÍA Y EVOLUCIÓN NATURAL DE LA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

Claus G. Roehrborn
y John D. McConnell

Etiología
- Hiperplasia
- El papel de los andrógenos
- El papel de los estrógenos
- Regulación de la muerte celular programada
- Interacción entre la estroma y el epitelio
- Factores de crecimiento
- El posible papel de las células inflamatorias prostáticas
- Factores genéticos y familiares
- Otros factores etiológicos

Fisiopatología
- Anatomía patológica
- Importancia del músculo liso prostático
- Respuesta vesical a la obstrucción

Epidemiología y evolución natural
- Definiciones
- Estudios epidemiológicos descriptivos
- Estudios epidemiológicos analíticos
- Correlaciones entre parámetros
- Evolución natural de la hipertrofia prostática benigna
- Estudios con observación expectante
- Grupos placebo y control con tratamiento simulado en ensayos aleatorizados
- Efecto placebo/tratamiento simulado y severidad de los síntomas iniciales
- Estudios longitudinales basados en la población
- Complicaciones de la hipertrofia prostática benigna

La hipertrofia prostática benigna (HPB) es un proceso patológico que contribuye con el desarrollo de síntomas del tracto urinario inferior (STUI) (aunque no es la única causa posible) en hombres de edad avanzada. A pesar de la investigación exhaustiva para elucidar la etiología del crecimiento prostático en este grupo iniciada a principios de la década de 1960, hasta el presente ha sido imposible establecer una relación causa-efecto. Por ejemplo, los andrógenos son necesarios para el desarrollo de HPB, pero aún no se logró demostrar una relación etiológica entre los andrógenos y la HPB. **Antes se pensaba que los síntomas clínicos de la HPB (prostatismo) se debían solo al aumento de la resistencia uretral secundario a un efecto de masa, pero en la actualidad este concepto se considera demasiado simplista.** En el presente sabemos que **una gran parte de los STUI se deben a una disfunción del detrusor relacionada con la edad.** Además, la obstrucción del tracto de salida vesical en sí puede provocar una diversidad de trastornos neurales de la vejiga que contribuyen con el desarrollo de los síntomas. Es indudable que la constelación de procesos patológicos celulares que originan los STUI es mucho más compleja de lo que permiten suponer nuestros conocimientos actuales. Sin embargo, hasta que no se eluciden estos mecanismos complejos será imposible desarrollar una estrategia exitosa para el tratamiento (y tal vez la prevención) de las consecuencias adversas de la HPB sobre la función del tracto urinario inferior.

ETIOLOGÍA

La HPB es solo una de las causas de STUI en los hombres de edad avanzada y el cuadro sintomático asociado en general se conoce con el nombre de prostatismo, aunque es probable que esta denominación

sea incorrecta. Desde una perspectiva histopatológica, la HPB se caracteriza por el aumento de las células epiteliales y estromales en el área periuretral de la próstata. En condiciones normales la neoformación de glándulas epiteliales solo se observa durante el desarrollo fetal y es el fundamento racional del concepto del despertar del potencial inductivo de las células estromales (Cunha y col., 1983). El fundamento molecular preciso de este proceso hiperplásico se desconoce. **Es posible que el aumento sea consecuencia de la proliferación de las células epiteliales y estromales, o de una alteración del proceso de muerte celular programada que conduzca a una acumulación de células.** Es posible que en la etiología de este proceso hiperplásico participen andrógenos, estrógenos, interacciones entre la estroma y el epitelio, factores de crecimiento y neurotransmisores, ya sea en forma aislada o mediante acciones conjuntas.

Hiperplasia

En un órgano dado, la cantidad de células (y por lo tanto el volumen del órgano) depende del equilibrio entre la proliferación y la muerte celulares (Isaacs y Coffey, 1987). Un órgano aumenta de tamaño no solo debido a la proliferación celular sino también por la disminución de la muerte celular. **Aunque los andrógenos y los factores de crecimiento estimulan la proliferación celular en modelos experimentales, el papel de la proliferacón celular en el desarrollo de la HPB del ser humano se cuestionó debido a la ausencia de evidencias indudables de un proceso de proliferación activa en este trastorno.** Si bien es posible que las fases tempranas de la HPB se asocien con una proliferación acelerada de las células, la enfermedad establecida parece mantenerse en presencia de una tasa de replicación celular estable o reducida. **Los andrógenos no solo son necesarios para los procesos de proliferación y diferenciación celulares normales de la próstata sino que además inhiben en forma activa el proceso de muerte celular** (Isaacs, 1984). En el perro es posible la inducción experimental de una HPB mediante la administración de andrógenos combinados con estradiol (Berry y col., 1986a; Juniewicz y col., 1994; Walsh y Wilson, 1976; DeKlerk y col., 1979). En este modelo, a pesar del aumento significativo del tamaño glandular, la síntesis de DNA en realidad es menor que la observada en controles no tratados (Barrack y Berry, 1987), lo que indica que tanto los andrógenos como los estrógenos son inhibidores de la muerte celular.

La HPB puede considerarse una enfermedad de las "células troncales" (Isaacs y Coffey, 1987). Se presume que las células troncales latentes de la próstata normal rara vez se dividen, pero cuando ello sucede darían origen a un segundo tipo de célula de proliferación transitoria capaz de sintetizar DNA y proliferar, lo que mantendría constante la cantidad de células en la próstata. Una vez que las células proliferativas maduran mediante un proceso de diferenciación terminal se mantienen viables durante un lapso determinado y luego experimentan un proceso de muerte celular programada. Según este paradigma, **el proceso de envejecimiento bloquearía este proceso de maduración con una reducción de la progresión hacia el estadio de diferenciación terminal y la disminución resultante de la tasa de muerte celular global.** Algunas evidencias indirectas que sustentan esta hipótesis derivan del hallazgo de que la secreción, un parámetro de diferenciación de las células epiteliales, disminuye con la edad, lo que sugiere una declinación de la cantidad de células diferenciadas capaces de desempeñar la actividad secretora (Isaacs y Coffey, 1987). En un estudio de muestras de HPB humana con la finalidad de evaluar la presencia de un marcador de senectud celular (SA-beta-gal) se reveló un mayor porcentaje de células seniles en hombres con próstatas de gran tamaño, lo que sugiere que la acumulación de estas células podría desempeñar un papel en el aumento del tamaño glandular (Choi y col., 2000).

Las hormonas pueden ejercer sus efectos sobre la población de células troncales no solo durante la edad avanzada sino también en las fases de desarrollo embrionario y neonatal (Naslund y Coffey, 1986). El tamaño de la próstata puede estar determinado por la cantidad absoluta de células troncales presentes en la glándula, que, a su vez, podría determinarse en el momento del desarrollo embrionario. Luego de estudios en modelos animales se sugirió que **la impronta temprana del tejido prostático por los picos secretorios de andrógenos posnatales podría ser un factor determinante principal del crecimiento prostático ulterior inducido por hormonas** (Naslund y Coffey, 1986 Juniewicz y col., 1994).

El papel de los andrógenos

Aunque los andrógenos no son la causa de la HPB, su desarrollo requiere la presencia de andrógenos testiculares durante la formación de la próstata, la pubertad y el envejecimiento (McConnell, 1995; Marcelli y Cunningham, 1999). Las personas castradas antes de la pubertad o los pacientes afectados por una diversidad de trastornos genéticos que interfieren con la producción o la acción de los andrógenos no desarrollan HPB. También se sabe que los niveles prostáticos de dihidrotestosterona (DHT) y receptores para andrógenos (RA) permanecen elevados durante la edad avanzada a pesar de la disminución progresiva de los niveles periféricos de testosterona. Además, la supresión de los andrógenos conduce a la involución parcial de una HPB establecida (Peters y Walsh, 1987; McConnell y col., 1994).

En el cerebro, el músculo esquelético y el epitelio de los túbulos seminíferos, la testosterona estimula en forma directa los procesos dependientes de los andrógenos. **En la próstata la enzima esteroide 5α-reductasa convierte la testosterona en DHT, que representa el andrógeno prostástico principal** (fig. 38-1) (McConnell, 1995). Un 90% de los andrógenos prostáticos totales se encuentra presente en la forma de DHT, que deriva en primer término de los andrógenos testiculares. Los andrógenos suprarrenales pueden representar el 10% de la cantidad total de andrógenos prostáticos, aunque la importancia de esta fuente hormonal en la etiología de la HPB es insignificante. En el interior de las células, la testosterona y la DHT se fijan a los mismos RA de alta afinidad. La DHT es un andrógeno más potente que la testosterona debido a su

mayor afinidad por los RA. Además, el complejo DHT/RA puede ser más estable que el testosterona/RA. Con ulterioridad los RA se une a sitios fijadores de DNA específicos del núcleo, lo que determina un aumento de la transcripción de genes dependientes de andrógenos y, en última instancia, la estimulación de la síntesis de proteínas. Por el contrario, la eliminación de los andrógenos de tejidos sensibles a ellos determina la disminución de la síntesis de proteínas y la involución del tejido. **Además de inactivar genes dependientes de andrógenos clave (p. ej., antígeno prostático específico [PSA]), la eliminación de los andrógenos se asocia con la activación de genes específicos implicados en la muerte celular programada** (Kyprianou e Isaacs, 1989).

A pesar de la importancia de los andrógenos en el desarrollo y la fisiología secretora de la próstata normal, no se cuenta con evidencias que indiquen que la testosterona o la DHT actúen como mitógenos directos del crecimiento de la próstata en hombres de edad avanzada. En realidad, ninguna de estas hormonas ejerce efectos mitogénicos en células epiteliales prostáticas cultivadas (McKeehan y col., 1984). En la próstata ventral de la rata, en estudios experimentales basados en la expresión genética diferencial no se demostró la activación directa de vías mitogénicas (Wang y col., 1997). Sin embargo, muchos factores de crecimiento y sus receptores son regulados por andrógenos (véase más adelante). En consecuencia, los efectos prostáticos de la testosterona y la DHT se median por vías autocrinas y paracrinas indirectas.

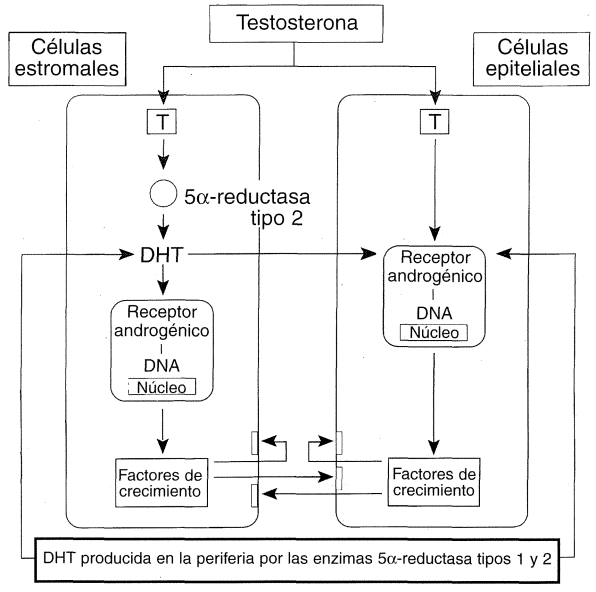


Fig. 38-1. La testosterona (T) se difunde hacia el interior de las células epiteliales y estromales de la próstata. La T puede interactuar en forma directa con los receptores para andrógenos (esteroides) unidos a la región promotora de los genes regulados por andrógenos. En las células estromales la mayor parte de la T se convierte en dihidrotestosterona (DHT), un andrógeno mucho más potente que la T, que puede actuar en forma autocrina en las células estromales o en forma paracrina mediante la difusión hacia el interior de las células epiteliales circundantes. La DHT producida en la periferia, sobre todo en la piel y el hígado, puede difundirse hacia el interior de la próstata desde la circulación y actuar mediante un mecanismo endocrino verdadero. En algunos casos, las células basales prostáticas pueden producir DHT en forma similar a las células estromales. También es posible que factores de crecimiento autocrinos y paracrinos participen en procesos intraprostáticos dependientes de los andrógenos.

Receptores para andrógenos

A diferencia de otros órganos dependientes de los andrógenos, la próstata mantiene la capacidad de responder a estas hormonas durante toda la vida. En el pene, la expresión de RA disminuye hasta tornarse virtualmente nula al final de la pubertad (Roehrborn y col., 1987; Takane y col.). Por lo tanto, a pesar de un nivel elevado circulante de andrógenos, el pene adulto ya no posee capacidad de crecimiento dependiente de andrógenos. Si el nivel peniano de RA se mantuviese elevado durante toda la vida es posible que el crecimiento del órgano durara hasta el momento de la muerte. Por el contrario, los niveles prostáticos de RA se mantienen elevados durante la edad avanzada (Barrack y col., 1983; Rennie y col., 1988). En realidad, se cuenta con evidencias que sugieren que los niveles nucleares de RA podrían ser mayores en los tejidos hiperplásicos que en controles normales (Barrack y col., 1983). Es posible que, entre otros factores, el aumento del nivel de estrógenos relacionado con la edad incremente la expresión prostática de RA en la edad avanzada y que este fenómeno conduzca al crecimiento de la próstata (o reduzca la tasa de muerte celular) a pesar de la disminución progresiva del nivel de andrógenos en la circulación periférica y la presencia de niveles "normales" de DHT en la próstata.

Un polimorfismo en la cantidad de repeticiones CAG del gen del RA se asoció con mayor tamaño prostático (Giovanucci y col., 1999a) y aumento del riesgo de cirugía (Giovanucci y col., 1999b). Sin embargo, en otro estudio realizado en Holanda no se reveló relación alguna entre la cantidad de repeticiones CAG y la HPB (Bousema y col., 2000). En este último ensayo tampoco se observó relación alguna entre la HPB y polimorfismos de los receptores para la vitamina D, aunque los resultados de un estudio realizado en Japón (Habuchi y col., 2000) habían sugerido esta asociación.

Dihidrotestosterona y esteroide 5α-reductasa

En la HPB la concentración intraprostática de DHT se mantiene estable pero no se encuentra elevada. En estudios tempranos efectuados en tejido prostático resecado se sugirió que el nivel prostático de DHT era mayor en la glándula hiperplásica que en los tejidos prostáticos normales utilizados como controles. Sin embargo, los controles utilizados en estos estudios iniciales eran sobre todo víctimas de accidentes. El metabolismo persistente de la DHT después de la muerte determina que el nivel de este andrógeno disminuya en los tejidos cadavéricos. En un estudio en el que se utilizaron como controles piezas quirúrgicas prostáticas obtenidas en hombres sin HPB Walsh y col. demostraron este fenómeno con claridad (Walsh y col., 1983). Estos investigadores comprobaron que el nivel de DHT es similar en glándulas hi-

perplásicas y en próstatas normales. No obstante, en la edad avanzada la próstata preserva un nivel elevado de DHT y RA, lo que implica que también está preservado el mecanismo de crecimiento celular dependiente de los andrógenos. Es indudable que los andrógenos desempeñan como mínimo un papel permisivo en el desarrollo de la HPB.

Se descubrieron dos tipos de enzima esteroide 5α-reductasa, cada uno de ellos codificado por un gen distinto (Russell y Wilson, 1994). La 5α-reductasa tipo 1 predomina en los tejidos extraprostáticos, como la piel y el hígado, suele expresarse con normalidad en el síndrome de deficiencia de 5α-reductasa y la finasterida la inhibe en grado escaso. La 5α-reductasa tipo 2 es la forma predominante (y tal vez excluyente) en la próstata, aunque también se expresa en tejidos extraprostáticos. Las mutaciones de la enzima tipo 2 son responsables del fenotipo clínico observado en el síndrome de deficiencia de 5α-reductasa. Esta enzima es muy sensible al efecto inhibidor de la finasterida. Es indudable que **la 5α-reductasa tipo 2 es esencial para el desarrollo normal de la próstata y el crecimiento hiperplásico de la glándula en una fase ulterior de la vida.** El papel desempeñado por la 5α-reductasa tipo 1 en el crecimiento normal y anormal de la próstata no se conoce con certeza. Dado que la finasterida produce reducción del tamaño prostático igual que el observado con los agentes que inhiben los tipos 1 y 2 de la enzima, y aproximadamente igual al observado en la castración, es improbable que la DHT derivada de la enzima tipo 1 sea esencial para el crecimiento hiperplásico de la próstata.

En estudios inmunohistoquímicos con anticuerpos específicos contra 5α-reductasa tipo 2 se reveló que esta enzima se localiza principalmente en las células de la estroma (Silver y col., 1994b). Las células epiteliales carecen de enzima tipo 2, mientras que algunas células epiteliales basales son positivas para esta proteína. La enzima 5α-reductasa tipo 1 no es detectable en la HPB ni en el cáncer de próstata (Silver y col., 1994a), aunque en próstatas normales se detectaron niveles ínfimos de RNA mensajero tipo 1.

Estas observaciones demuestran que **las células estromales desempeñan un papel central en el crecimiento prostático dependiente de los andrógenos** y sugieren un nuevo modelo paracrino para la acción de los andrógenos en la glándula prostática (véase fig. 38-1). También es posible que la **DHT circulante producida en la piel y el hígado actúe sobre las células epiteliales prostáticas mediante un mecanismo endocrino verdadero** (McConnel, 1995). Si los inhibidores dobles de ambos tipos de 5α-reductasa resultan clínicamente superiores a los inhibidores selectivos de la enzima tipo 2 es muy probable que este efecto se deba a la inhibición de la DHT producida en la periferia.

Es posible que una parte de los efectos prostáticos de la supresión de andrógenos se deba a efectos vasculares (Buttyan y col., 2000). La castración induce una vasoconstricción aguda intensa de los vasos sanguíneos en la próstata de rata (Hayek y col., 1999; Shabisgh y col., 1999). Este efecto no parece mediado por el factor de crecimiento endotelial vascular (Burchardt y col., 2000).

El papel de los estrógenos

Algunos modelos animales sugirieron que los estrógenos desempeñan un papel patogénico en la HPB, pero no se sabe si estos hallazgos son extrapolables al ser humano. En el perro los estrógenos actúan en forma sinérgica con los andrógenos en la inducción de HPB experimental y estarían implicados en la inducción de RA (Moore y col., 1979). Es posible que los estrógenos "sensibilicen" la próstata canina envejecida a la acción de los andrógenos (Barrack y Berry, 1987). La próstata canina contiene cantidad abundante de receptores para estrógenos de alta afinidad. En el perro el tratamiento con estrógenos estimula la estroma e induce un aumento de la cantidad total de colágeno (Berry y col., 1986[a], 1986b). Se conocen por lo menos dos tipos de receptores para estrógenos: el receptor α se expresa en las células estromales de la próstata y el receptor estrogénico β, en las células epiteliales prostáticas (Prins y col., 1998). La respuesta de la próstata a los estrógenos está determinada por el tipo de receptor presente en las células prostáticas. Luego de experiencias realizadas en ratones noqueados se sugirió que los estrógenos ejercerían un "efecto restrictivo" sobre la próstata (Krege y col., 1998).

A medida que el hombre envejece se observa un aumento del nivel sérico de estrógenos, y este incremento es absoluto o se relaciona con el nivel de testosterona. También se cuenta con evidencias que sugieren un aumento del nivel intraprostático de estrógenos en hombres con HPB. Los pacientes con HPB voluminosa generalmente tienen mayores niveles de estradiol en la circulación periférica (Partin y col., 1991). Aunque la próstata de la HPB humana presenta una concentración relativamente reducida de receptores para estrógenos de alta afinidad clásicos (Sciarra y Toscano, 2000; Farnsworth, 1999), la cantidad puede ser suficiente para permitir la actividad biológica de los estrógenos.

Estudios experimentales con inhibidores de la aromatasa sugieren que la disminución del nivel intraprostático de estrógenos en modelos animales podría reducir la hiperplasia estromal inducida por fármacos (Farnsworth, 1999). No obstante, el papel desempeñado por los estrógenos en la HPB del ser humano no se ha establecido con tanta seguridad como el de los andrógenos, debido a las variaciones entre las especies y las dificultades para establecer relaciones de causa-efecto.

Los niveles de receptores para progesterona son elevados tanto en la próstata normal como en la hiperplásica, pero aún no se conoce con certeza la función que desempeña la progesterona en la fisiología prostática normal ni en la HPB.

Regulación de la muerte celular programada

La muerte celular programada (apoptosis) es un proceso fisiológico esencial para el mantenimiento de una homeostasis glandular normal (Kerr y Searle, 1973). La condensación y la fragmentación celulares preceden a la fagocitosis y la degradación de las células, procesos durante los cuales las células apoptósicas son fagocitadas por las células vecinas y degradadas por las

enzimas lisosómicas. La apoptosis no requiere la activación del sistema inmune, pero es necesaria la presencia de RNA y síntesis de proteínas (Lee, 1981). En la próstata de rata la muerte celular activa se produce en forma natural en el segmento proximal del sistema ductal prostático en presencia de concentraciones plasmáticas normales de testosterona (Lee, 1990). Los andrógenos (presuntamente la testosterona y la DHT) parecen suprimir la muerte celular programada en el resto de la glándula. **Después de la castración, el proceso de muerte celular activa se incrementa en la población de células epiteliales luminales y en la región distal de los conductos.** Tenniswood (1992) sugirió la presencia de un control regional sobre la acción androgénica y la respuesta epitelial a los andrógenos, y que los andrógenos actuarían como moduladores de la producción local de factores reguladores del crecimiento en forma diferencial en las distintas porciones de la próstata. Los candidatos más probables para este proceso regulador son los miembros de la familia del factor de crecimiento transformador-β (TGF-β) (Martikainen y col., 1990).

En la próstata de la rata la castración induce como mínimo 25 genes distintos (Montpetit y col., 1986). La homeostasis glandular normal requiere un equilibrio entre los inhibidores del crecimiento y los mitógenos, que además de limitar o inducir la proliferación celular también previenen o regulan la muerte celular. Es posible que ciertos patrones de crecimiento hiperplásico anormal, como la HPB, sean inducidos por un factor de crecimiento local o alteraciones de los receptores para factores de crecimiento que determinen el aumento de la proliferación celular o la disminución del nivel de muerte celular programada.

Interacción entre la estroma y el epitelio

Se cuenta con evidencias experimentales abundantes que indican que **las células estromales y epiteliales prostáticas mantienen una relación compleja de tipo paracrino**. El crecimiento de las células epiteliales de la próstata canina puede regularse por una interacción con la membrana basal y las células estromales. Isaacs utilizó un marcador funcional de las células epiteliales prostáticas caninas y demostró que las cultivadas en matriz plástica pierden con rapidez la capacidad de secretar la proteína indicadora (Isaacs y Coffey, 1987). Además, estas células comienzan a crecer con celeridad y muestran una alteración del patrón tintorial citoesquelético. Por otra parte, las células epiteliales cultivadas en colágeno prostático mantienen su capacidad secretora y su patrón tintorial citoesquelético normales, y no se desarrollan en forma rápida. Estas observaciones representan evidencias firmes de que **la diferenciación de las células epiteliales está regulada en parte por una clase de proteína excretora de las células estromales (la matriz extracelular). Por lo tanto, es posible que la HPB se deba a un defecto de un componente estromal que en condiciones normales inhibe la proliferación celular, lo que conduce a la desaparición de su mecanismo de "freno".** Este defecto también podría inducir la proliferación de las células estromales mediante un mecanismo autocrino.

La importancia de las interacciones entre la estroma y el epitelio prostáticos también se refleja en los resultados de los estudios evolutivos de Cunha, en los que se demostró el papel desempeñado por el mesénquima prostático embrionario en la diferenciación del epitelio del seno urogenital (Cunha y col., 1983). **El proceso de neoformación glandular en la próstata hiperplásica sugiere un "despertar" de procesos embrionarios en los que la estroma prostática subyacente induce el crecimiento de las células epiteliales** (Cunha y col., 1983; McNeal, 1990). Muchas de las interacciones entre la estroma y el epitelio prostáticos observadas durante el desarrollo normal y en la HPB podrían ser mediadas por factores de crecimiento solubles o por la matriz extracelular, que en sí misma posee propiedades similares a las de los factores de crecimiento. Los resultados observados en este modelo son aún más llamativos si se considera la localización celular de la 5α-reductasa (y, por lo tanto, de la producción de DHT) en las células estromales de la próstata (Silver y col., 1994b).

A medida que aumenten nuestros conocimientos acerca de las interacciones entre la estroma y el epitelio prostáticos es posible que puedan descubrirse nuevas modalidades terapéuticas destinadas a inducir la regresión de una HPB establecida mediante la regulación de estos mecanismos autocrinos/paracrinos.

Factores de crecimiento

Los factores de crecimiento son moléculas peptídicas pequeñas que estimulan o (en algunos casos) inhiben la división celular y los procesos de diferenciación (Steiner, 1985). Las células que responden a los factores de crecimiento poseen receptores específicos en su superficie que a su vez están ligados a una diversidad de mecanismos de señalizacón transmembrana e intracelulares. **Las interacciones entre los factores de crecimiento y las hormonas esteroides pueden alterar el equilibrio entre la proliferación y la muerte celular, e inducir el desarrollo de HPB** (fig. 38-2). El grupo de Lawson fue el primero en demostrar que los extractos de HPB estimulan el crecimiento celular. Por análisis de secuencia ulteriores se demostró que el presunto factor de crecimiento era el fibroblástico básico (bFGF) (Story y col., 1989). Con ulterioridad detalló una diversidad de factores de crecimiento en tejido prostático normal, hiperplásico y neoplásico. Además del bFGF (FGF-2), el FGF ácido (FGF-1), el INT-2 (FGF-3) y el factor de crecimiento queratinocítico (KGF, FGF-7), los factores de crecimiento transformadores (TGF-β) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF) también se implicaron en el crecimiento de la próstata. El TGF-β es un inhibidor potente de la proliferación celular en una variedad de tejidos. En modelos de cáncer de próstata se sugirió que las células malignas podrían haber escapado al efecto inhibidor del crecimiento del TGF-β (McKeehan y Adams, 1988). Es posible que en la HPB operen mecanismos similares (Salm y col., 2000) que conduzcan a la acumulación de células epiteliales (Kundu y col., 2000). Los factores de

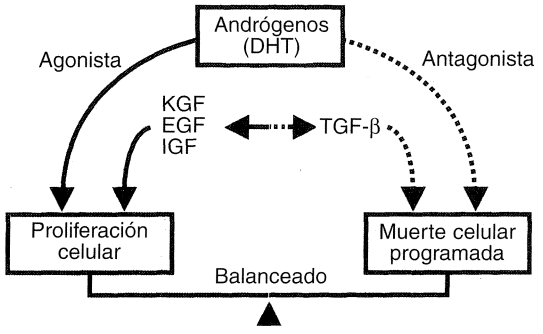


Fig. 38-2. Es probable que la hiperplasia prostática sea consecuencia de un desequilibrio entre la proliferación y la muerte celulares. Los andrógenos (DHT) desempeñan un papel necesario, aunque probablemente permisivo. Es factible que los defectos primarios se localicen en los factores de crecimiento (KGF, EGF, IGF, TGF-β). EGF, factor de crecimiento epidérmico; IGF, factores de crecimiento similares a insulina; KGF, factor de crecimiento queratinocítico; TGF-β, factor de crecimiento transformador-β.

crecimiento también pueden ser importantes en la regulación del fenotipo de las células musculares lisas de la próstata (Peehl y Sellers, 1998).

Se cuenta con evidencias crecientes que indican una interdependencia entre factores de crecimiento, receptores para factores de crecimiento y el medio hormonal esteroide de la próstata (Rennie y col., 1988). Si bien los datos comparativos relacionados con el nivel absoluto de factores de crecimiento y receptores para factores de crecimiento en los tejidos hiperplásicos y normales son contradictorios, es probable que los primeros desempeñen algún papel en la patogenia de la HPB. Sin embargo, se requieren nuevas investigaciones para establecer la función que cumplen los factores de crecimiento en procesos patológicos no asociados con una proliferación celular evidente.

Si la proliferación celular es en realidad un componente de la HPB es muy probable que ciertos factores de crecimiento estimulantes, como el bFGF, el EGF, el KGF y el factor de crecimiento similar a la insulina (UGF) desempeñen un papel en la enfermedad y que la DHT estimule o regule los efectos de los factores de crecimiento. Por otra parte, es posible que el TGF-β (que inhibe la proliferación de las células epiteliales) en condiciones normales ejerza un efecto restrictivo sobre la proliferación de las células epiteliales que en la HPB desaparecería o se regularía en menos (Sporn y Roberts, 1990; Sporn y Roberts, 1991; Wilding y col., 1989; Peehl y col., 1995). El TGF-β_1 es un mitógeno potente para los fibroblastos y otras células mesenquimáticas, pero también es un inhibidor importante de la proliferación de las células epiteliales (Roberts y Sporn, 1993). El TGF-β_1 también regula la síntesis y la degradación de la matriz extracelular y puede inducir la apoptosis. Asimismo, regula en más la producción de bFGF-2, que se sabe actúa como un factor de crecimiento autocrino para las células estromales de la próstata (Story y col., 1993). Por lo tanto, la regulación en más del TGF-β_1 (que se expresa en las células estromales prostáticas) durante la HPB promovería la expansión del compartimiento celular estromal. Ciertas evidencias que sustentan esta hipótesis en forma indirecta derivan de estudios en próstatas de ratón reconstituidas (Yang y col., 1997). Cabe señalar que la posible regulación de la expresión de proteína contráctil del músculo liso por parte de TGF-β_1 sugiere que diversas isoformas de TGF-β podrían actuar como reguladores fisiológicos de la función del músculo liso prostático (Orlandi y col., 1994). Cohen y col. observaron que células estromales aisladas de piezas quirúrgicas de HPB se asociaron con menor grado de inhibición del crecimiento por el TGF-β que las células estromales normales, y que esta atenuación de la respuesta al TGF-β pareció deberse a la disminución de la estimulación de la expresión de proteína 3 fijadora de IGF mediada por el TGF (Cohen y col., 2000).

El KGF, un miembro de la familia FGF (FGF-7), es producido por las células estromales prostáticas normales (Yan y col., 1992). Sin embargo, los receptores de superficie celular para el KGF derivado de la estroma se expresan con exclusividad en las células epiteliales. En consecuencia, **es muy probable que el KGF (o un homólogo de este factor) sea el mediador de la regulación hormonal derivada de las células estromales del epitelio prostático**. Se cuenta con evidencias directas de que el KGF desempeña este papel en las interacciones entre el mesénquima y el epitelio dependientes de los andrógenos asociadas con el desarrollo de la vesícula seminal (Alarid y col., 1994). Es posible que las alteraciones de la producción estromal de KGF o la expresión de receptores para KGF en las células epiteliales promuevan la proliferación de las células epiteliales prostáticas. Esta hipótesis se sustenta por evidencias indirectas derivadas de un estudio en ratones transgénicos con sobreexpresión de KGF que desarrollaron hiperplasia prostática atípica (Kitsberg y Leder, 1996). En época más reciente, en el laboratorio de McKeehan se demostró que el FGF-10, un factor homólogo del FGF-7, se expresa con niveles elevados en la próstata de la rata y de manera específica en las células estromales de origen muscular liso (Lu y col., 1999; Nakano y col., 1999). La expresión de FGF-10 se estimula por acción de los andrógenos y podría ejercer un efecto mitogénico sobre el epitelio prostático.

Un modelo animal singular aportó otras evidencias del posible papel de factores de crecimiento similares a FGF en la etiopatogenia de la HPB. Una estirpe de células de ratón transgénico que expresa el factor de crecimiento 2\FGF-3 se asoció con hiperplasia epitelial sensible a los andrógenos de la próstata del ratón macho, que presentó similitudes histopatológicas con la HPB humana y canina (Tutrone y col., 1993). Otras evidencias del papel desempeñado por el bFGF en la HPB provienen de los estudios realizados por Begun y col., quienes demostraron que en la HPB el nivel de bFGF es dos a tres veces mayor que en próstatas histológicamente normales (Begun y col., 1995). Hasta el presente este estudio fue el único en el que se demostró una alteración del nivel de un polipéptido regulador específico en la HPB.

El posible papel de las células inflamatorias prostáticas

Es factible que los infiltrados de células inflamatorias detectados en numerosas muestras prostáticas re-

presenten una fuente adicional de factores de crecimiento en la HPB del ser humano. Theyer y col. comunicaron una infiltración densa de los tejidos de la HPB por células T activadas (Theyer y col., 1992). Se sabe que las células T periféricas e infiltrantes tumorales expresan un factor de crecimiento endotelial vascular que ejerce un efecto mitogénico potente sobre las células epiteliales (Blotnik y col., 1994, Freeman y col., 1995). Además, se sabe que las células T producen y liberan una diversidad de otros factores de crecimiento, incluidos el HB-EGF y el bFGF\FGF-2 (Blotnik y col., 1994). Por lo tanto, las células T presentes en el medio prostático local podrían secretar mitógenos epiteliales y estromales potentes que promuevan la hiperplasia estromal y glandular.

Factores genéticos y familiares

Se cuenta con evidencias significativas de que **la HPB posee un componente genético hereditario**. Sanda y col. condujeron un análisis retrospectivo de control de casos de pacientes con HPB tratados con cirugía y controles en el hospital Johns Hopkins (Sanda y col., 1994). Los pacientes con HPB eran hombres en quienes el peso de la próstata extirpada se encontraba dentro de los valores máximos (> 37 g) y la edad en el momento de la prostatectomía se hallaba dentro de los valores más bajos. **La relación riesgo-función entre los parientes varones de primer grado de los pacientes tratados mediante cirugía por una HPB en comparación con los parientes varones de primer grado de los controles fue de 4,2 (IC del 95%: 1,7 a 10,2), lo que revela una correlación muy firme** (cuadro 38-1). Este resultado no pareció deberse a una diferencia de la conducta relacionada con aspectos de la salud entre ambos grupos. En un análisis de segregación se demostró que estos resultados eran más compatibles con un **patrón de herencia dominante autosómico**. Sobre la base de este modelo, **en alrededor de un 50% de los hombres tratados con una prostatectomía por una HPB antes de los 60 años es posible que el trastorno represente una forma hereditaria de la enfermedad**. Por otra parte, **la posibilidad de riesgo familiar en hombres tratados con prostatectomía por HPB después de los 60 años es de solo alrededor del 9%**. Además, los gemelos monocigotos se asocian con mayor tasa de concordancia de HPB que los dicigotos (Partin y col., 1994).

En un estudio de cohorte basado en la comunidad que incluyó a más de 2.000 hombres, Roberts halló un riesgo elevado de síntomas urológicos moderados a severos en hombres con antecedentes familiares de aumento del tamaño prostático y HPB, en comparación con controles sin antecedentes familiares (Roberts y col., 1997). El análisis de los sujetos que participaron en el ensayo clínico con finasterida realizado en los Estados Unidos permitió identificar 69 hombres con tres o más parientes que padecían HPB, incluido el probando (Sanda, 1996). En el análisis de regresión se demostró que **la HPB familiar se caracterizaba por un tamaño prostático significativo, con volumen prostático medio de 82,7 mL en hombres con HPB hereditaria y volumen prostático de 55,5 mL en los que presentaban una HPB esporádica.** Los niveles séricos de andrógenos y la respuesta a la inhibición de la 5α-reductasa fueron similares en ambos grupos.

En estos estudios se demostró sin dudas la presencia de una forma familiar de HPB y se sugirió que hay un gen que contribuye con la patogenia de la enfermedad. En los ensayos realizados por Meikle y col. también se sustentó la hipótesis de una base genética en la HPB (Meikle y col., 1997; Meikle y col., 1999). En estudios preliminares se revelaron evidencias de mutaciones del DNA (White y col., 1990), hipometilación del DNA (Bedford y van Helded, 1987), anormalidades de la expresión de proteína de matriz nuclear (Partin y col., 1993), polimorfismos genéticos diversos (Habuchi y col., 2000a; Konishi y col., 1997; Werley y col., 1996) y una expresión anormal del gen para el tumor del Wilms *(WT-1)* (Dong y col., 1997) en la HPB humana. Sin embargo, aún no se conocen con certeza el gen o los genes específicos asociados con la HPB familiar o con mayor riesgo de aumento significativo del tamaño prostático en la enfermedad esporádica.

Otros factores etiológicos

Es evidente que los andrógenos y los factores de crecimiento solubles no son los únicos elementos determi-

Cuadro 38-1. *Los antecedentes familiares de HPB de instalación temprana aumentan el riesgo de HPB clínicamente significativa*

Parientes	Frecuencia de HPB clínica (%)*		Odds ratio (no corregido)†	Riesgo relativo de HPB clínica corregido para la edad‡	Significación‡	
	Parientes con HPB	Parientes controles			χ^2	Valor de p
Todos los parientes varones de primer grado	28,3	8,6	4,2 (1,7-10,2)	4,4 (1,9-9,9)	13,36	0,0003
Padre del probando	33,3	13,2	3,3 (1,1-10,2)	3,5 (1,3-9,5)	5,94	0,0148
Hermanos del probando	24,2	3,9	8,0 (1,6-40,5)	6,1 (1,3-29,7)	6,85	0,0089

* Porcentaje de parientes varones con antecedentes de prostatectomía (a cielo abierto o transuretral) por HPB (60 parientes casos y 105 parientes controles).
† Análisis por la prueba de la χ^2 de los porcentajes. Los valores entre paréntesis indican los intervalos de confianza del 95% de Taylor.
‡ Modelo de supervivencia de riesos proporcionales de Cox. Parámetro utilizado: prostatectomía; variable cronológica: edad en el momento de la muerte o edad actual. Los valores entre paréntesis indican los intervalos de confianza del 95%.
HPB, hiperplasia prostática benigna.
De Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE et al. Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia. J Urol 1994;152:115-119.

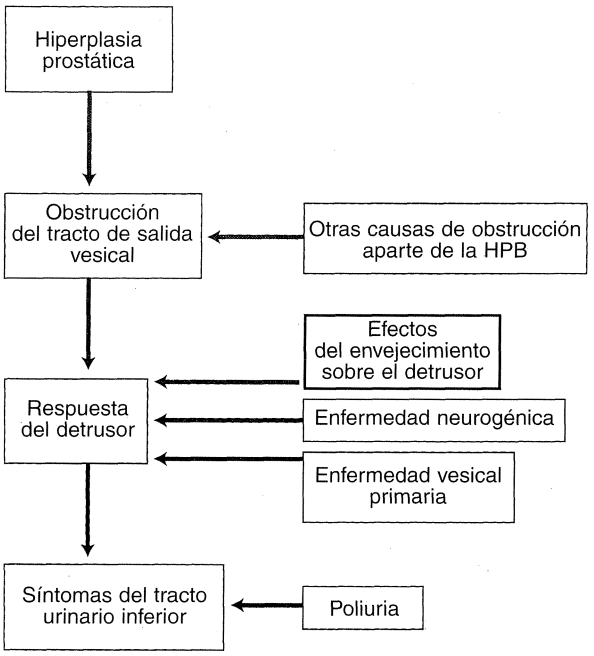


Fig. 38-3. La fisiopatología de la hiperplasia prostática benigna (HPB) comprende interacciones complejas entre la obstrucción uretral, la función del detrusor y la producción de orina.

nantes del desarrollo de HPB. Todas las próstatas de mamíferos estudiadas poseen testosterona, DHT y RA, además de la mayoría de los factores de crecimiento señaladores de vías celulares conocidos; a pesar de ello, la HPB solo se observa en el perro y en el hombre. Es interesante señalar que la hiperplasia glandular no se observa en la vesícula seminal, otro órgano glandular que conserva la capacidad de respuesta a los andrógenos durante toda la vida. Es indudable que en estas dos únicas especies afectadas por la HPB debe haber otros mecanismos o cofactores que las convierten en susceptibles a la enfermedad. Es posible que contribuyan sustancias no androgénicas derivadas de los testículos, tal vez vehiculizadas por el conducto deferente o los vasos sanguíneos deferentes (Darras y col., 1992; Dalton y col., 1990). Las ratas con testículos indemnes tratadas con andrógenos exógenos tuvieron mayor grado de crecimiento prostático que las ratas castradas tratadas con andrógenos. Sutkowski y col. demostraron que el líquido recolectado de un espermatocele de ser humano es mitogénico para las células epiteliales y estromales de la próstata humana en cultivo (Sutkowski y col., 1993). Se documentaron resultados similares en perros castrados comparados con perros con testículos indemnes tratados con andrógenos exógenos y una combinación de testosterona y estradiol exógena (Juniewicz y col., 1994). Además de observarse un aumento del peso de la próstata, en los perros con testículos indemnes se comprobó una incidencia significativamente mayor de HPB histológica. Grayhack y col. identificaron una sustancia que podría ser responsable de este hallazgo (Grayhack y col., 1998).

Desde hace tiempo se piensa que la prolactina podría desempeñar un papel en el desarrollo de HPB debido a los efectos conocidos de esta hormona sobre las células prostáticas in vitro. En ratones transgénicos con sobreexpresión del gen de la prolactina se observó un aumento significativo del tamaño prostático (Wennbo y col., 1997). Sin embargo, a pesar de la presencia bien documentada de receptores para prolactina en la próstata humana y los bajos niveles circulantes de esta hormona, el papel desempeñado por la prolactina en la HPB humana no se conoce con certeza.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la HPB es compleja (fig. 38-3). **La hiperplasia prostática determina un aumento de la resistencia uretral que conduce a alteraciones compensadoras de la función vesical.** Sin embargo, el aumento de la presión del detrusor necesario para mantener el flujo de orina en presencia de un incremento de la resistencia al flujo de salida se genera a expensas de la función de almacenamiento normal de la vejiga. **La disfunción del detrusor inducida por la obstrucción, junto con alteraciones de la función del sistema nervioso y la vejiga relacionadas con el envejecimiento, determinan la instalación de polaquiuria, sensación de micción inminente y nocturia, o sea, los síntomas más preocupantes de la HPB.** En consecuencia, la comprensión cabal de la fisiopatología de la HPB requiere un estudio pormenorizado de la disfunción vesical secundaria a la obstrucción.

Anatomía patológica

Características anatómicas

McNeal demostró que **la HPB comienza en la *zona de transición* periuretral de la próstata** (McNeal, 1978). Esta zona está compuesta por dos glándulas separadas inmediatamente externas en relación con el esfínter preprostático. Los conductos principales de la zona de transición nacen en la parte lateral de la pared uretral en el punto de angulación uretral cerca del verumontanum. En un área proximal al nacimiento de los conductos de la zona de transición se encuentran las glándulas de la *zona periuretral*, que están confinadas en el esfínter preprostático y corren paralelas al eje longitudinal de la uretra. Todos los nódulos de la HPB se desarrollan en la zona de transición o en la región periuretral (McNeal, 1978; McNeal, 1990).

Aunque los primeros nódulos de la zona de transición se localizan en el esfínter preprostático o en su vecindad inmediata, a medida que la enfermedad progresa y la cantidad de nódulos pequeños aumenta, los nódulos pueden observarse en casi cualquier parte de las zonas de transición o periuretral. No obstante, **la zona de transición también aumenta de tamaño con la edad más allá del desarrollo de nódulos** (McNeal, 1990).

Uno de los rasgos singulares de la próstata del ser humano es **la presencia de una cápsula prostática, que desempeña un papel importante en el desarrollo de síntomas del tracto urinario inferior** (Caine y Schuger,

1987). En el perro, la única especie que desarrolla naturalmente una HPB aparte del ser humano, rara vez aparecen síntomas de obstrucción del tracto de salida y del tracto urinario inferior debido a la ausencia de cápsula prostática. Es posible que la cápsula transmita la "presión" generada por la expansión tisular a la uretra y determine el aumento de la resistencia uretral. Por lo tanto, los síntomas clínicos de la HPB en el hombre podrían deberse no solo al aumento del tamaño prostático relacionado con la edad sino también a la estructura anatómica singular de la próstata. **Las evidencias clínicas de la importancia de la cápsula prostática derivan de series en las que se observó en forma indudable que la incisión de la cápsula (incisión transuretral de la próstata) produce una mejoría significativa de la obstrucción al flujo de salida urinario, a pesar de que el volumen de la próstata se mantenga inalterado.**

El tamaño de la próstata no se correlaciona con el grado de obstrucción. Por ende, la aparición de síntomas clínicos depende de otros factores, como la resistencia uretral dinámica, la cápsula prostática y el pleomorfismo anatómico, que son más importantes que el tamaño absoluto de la glándula. En algunos casos el crecimiento predominante de nódulos periuretrales en el área del cuello vesical origina el "lóbulo medio" de la próstata (fig. 38-4). Éste debe ser de origen periuretral en la medida en que en esta región no hay tejido correspondiente a la zona de transición. No se sabe si el crecimiento del lóbulo medio es aleatorio en los hombres con HPB o si este patrón de crecimiento es consecuencia de una predisposición genética subyacente.

Características histológicas

La HPB es un proceso **hiperplásico** verdadero. En estudios histopatológicos se documentó un incremento de la cantidad de células (McNeal, 1990). Además, los ensayos con captación de timidina en el perro indican claramente un aumento de la síntesis del DNA en casos de HPB inducidos en forma experimental (Barrack y Berry, 1987). El término ***hipertrofia*** prostática benigna es incorrecto desde una perspectiva anatomopatológica.

En los estudios de McNeal se demostró que **la mayoría de los nódulos periuretrales tempranos están compuestos exclusivamente por estroma** (McNeal, 1990). Estos nódulos estromales pequeños se asemejan al mesénquima embrionario con abundante sustancia fundamental clara y mínima cantidad de colágeno. No se sabe con certeza si estos nódulos estromales tempranos contienen sobre todo células semejantes a fibroblastos o si tiene lugar la diferenciación hacia un tipo de célula muscular lisa. Por otra parte, **los nódulos tempranos de la**

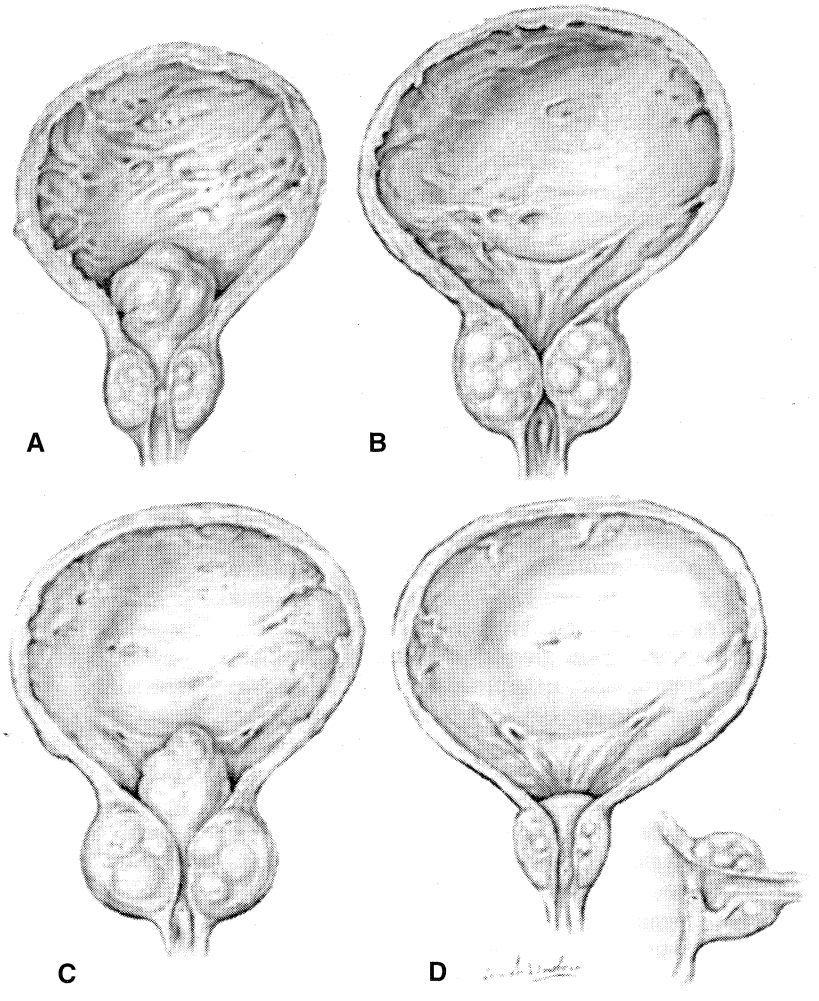


Fig. 38-4. Aspecto macroscópico del tejido prostático hiperplásico que obstruye la uretra prostática y conduce a la formación de "lóbulos". **A.** Aumento de tamaño aislado del lóbulo medio. **B.** Incremento de tamaño aislado del lóbulo lateral. **C.** Aumento de tamaño de los lóbulos lateral y medio. **D.** Hiperplasia de la comisura posterior (*barra intermedia*). (**A-D**, De Randall A. Surgical Pathology of Prostatic Obstruction. Baltimore, Williams and Wilkins, 1931.)



Fig. 38-5. Nódulo glandular de mayor tamaño (*imagen superior izquierda)* con un foco de hiperplasia de la estroma. Los conductos tangenciales que rodean el nódulo presentan hipertrofia epitelial y la formación de brotes glandulares nuevos que se observan exclusivamente en la pared del conducto que enfrenta al nódulo. Hematoxilina y eosina, 70×. (De Bostwick DG. Pathology of the Prostate. New York, Churchill Livingstone, 1990.)

zona de transición representan una proliferación de tejido glandular que puede asociarse con una reducción real de la cantidad relativa de estroma (fig. 38-5). La cantidad mínima de estroma observada en la fase inicial está representada sobre todo por músculo liso maduro similar al presente en la zona de transición no afectada. Estos **nódulos glandulares parecen derivar de ramas ductales pequeñas neoformadas** que brotan de conductos preexistentes y determinan la formación de un sistema ductal totalmente nuevo en el interior de los nódulos. Este tipo de **neoformación glandular es muy raro** fuera del período embrionario. Este proceso proliferativo conduce al hacinamiento apretado de glándulas en el interior de una zona dada y al aumento de la altura del epitelio de revestimiento. También se observó hipertrofia de células epiteliales individuales. También en este caso el aumento del volumen de la zona de transición asociado con la edad no se relacionaría con exclusividad con el incremento de la cantidad de nódulos, sino con un aumento del tamaño global de esta zona.

Durante los primeros 20 años del desarrollo de una HPB la enfermedad puede caracterizarse sobre todo por el incremento de la cantidad de nódulos, con crecimiento en general lento de cada nuevo nódulo (McNeal, 1990). Luego se instala una segunda fase evolutiva en la que se observa crecimiento significativo de los nódulos de mayor tamaño. En la primera de estas fases los nódulos glandulares suelen ser mayores que los estromales. En la segunda fase, durante la que los nódulos individuales aumentan de tamaño con mayor rapidez, los glandulares son claramente más grandes que los estromales.

En piezas quirúrgicas se observa un grado significativo de pleomorfismo de las relaciones entre la estroma y el epitelio. En estudios realizados en **próstatas pequeñas extirpadas se reveló un predominio de estroma fibromuscular** (Shapiro y col., 1992b). Las glándulas de mayor tamaño, sobre todo las extirpadas por enucleación, revelan un predominio de nódulos epiteliales (Franks, 1976). Sin embargo, el aumento de la relación estroma-epitelio no implica necesariamente que la HPB sea una "enfermedad estromal", dado que es perfectamente posible que la proliferación de la estroma sea consecuencia de la "enfermedad epitelial".

Importancia del músculo liso prostático

Más allá de las proporciones exactas de células epiteliales o estromales en la próstata hiperplásica, es indudable que **el músculo liso prostático es responsable de gran parte del volumen glandular** (Shapiro y col., 1992a) (fig. 38-6). Aunque las células musculares lisas prostáticas no se describieron con detalles, es posible que sus propiedades contráctiles sean similares a las de las células musculares lisas de otros órganos. La disposición espacial de las células musculares lisas prostáticas no es la óptima para la generación de fuerza; no obstante, es indudable que **las fuerzas pasivas y activas en el tejido prostático desempeñan un papel principal en la fisio-**

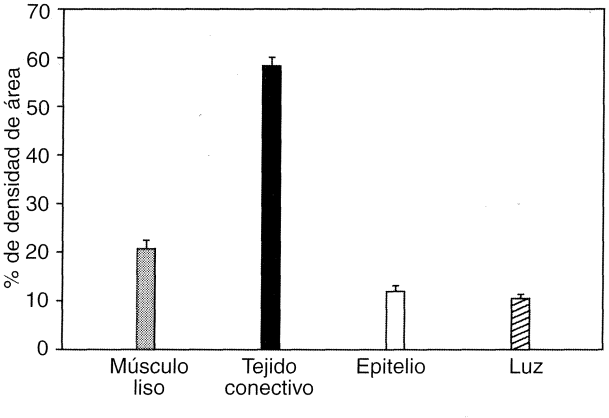


Fig. 38-6. Cortes prostáticos obtenidos en hombres con hiperplasia prostática benigna (HPB) sintomática se analizaron con técnicas de tinción inmunoenzimática doble y estudios por imágenes cuantitativos. La densidad de área correspondiente al músculo liso y al tejido conectivo es significativamente mayor que las densidades de área correspondientes al epitelio glandular y la luz glandular (media ± DE). (De Shapiro E, Hartanto V, Lepor H. Anti-desmin vs. anti-actin for quantifying the area density of prostate smooth muscle. Prostate 1992;20:259. Copyright 1992, Wiley-Liss, Inc. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., una división de John Wiley and Sons, Inc.)

patología de la HPB (Shapiro y col., 1992a). Los factores determinantes del tono pasivo de la próstata no se conocen con certeza. La serie de elementos elásticos en las células estromales y epiteliales, así como (más importante aun) la matriz extracelular, contribuyen con la generación de fuerza pasiva tisular, con independencia de la contracción activa de las células musculares lisas. Sin embargo, **la estimulación del sistema nervioso adrenérgico sin duda determina un incremento dinámico de la resistencia de la uretra prostática. La inhibición de esta estimulación mediante la administración de agentes bloqueantes de los receptores α atenúa de modo significativo esta respuesta.** No obstante, el bloqueo de los receptores α no reduce la tensión pasiva de la próstata, que puede ser un factor determinante de resistencia uretral tan importante como el mecanismo mencionado antes.

Hay otras observaciones importantes relacionadas con las células estromales/musculares lisas prostáticas. En general se presume que las células estromales son resistentes a las consecuencias de la supresión de los andrógenos. En estudios a corto plazo se demostró que la abolición de los andrógenos afecta sobre todo la población de células epiteliales. En general, las células estromales se asocian con una velocidad de recambio mucho menor que la de las células epiteliales. Si el efecto primario de la abolición de andrógenos es el aumento de las tasas de muerte celular, es posible que la disminución de la cantidad de células estromales no pueda apreciarse antes de que transcurra un año o más de tratamiento. Por lo tanto, es necesario realizar nuevos estudios para establecer si las células estromales son en realidad "resistentes" a la supresión de andrógenos. Asimismo, no es correcto suponer que el tratamiento hormonal no ejerce efectos sobre la estroma aun cuando no disminuya el volumen de células estromales. En una variedad de sistemas compuestos por células musculares lisas (p. ej., los vasos sanguíneos y el miometrio), las proteínas contráctiles, los neurorreceptores y las proteínas de la matriz extracelular son reguladas por una diversidad de hormonas y factores de crecimiento. En estudios in vitro se observó que los andrógenos regulan los efectos de los agonistas alfaadrenérgicos sobre las células musculares lisas prostáticas (Smith y col., 2000). En consecuencia, es posible que un tratamiento dado afecte la función de las células estromales sin reducir la cantidad absoluta de estas células.

El tono activo del músculo liso en la próstata del ser humano lo regula el sistema nervioso adrenérgico (Schwinn, 1994). Se ha estandarizado la nomenclatura para designar los receptores α_1-adrenérgicos (Hieble y col., 1995) con el fin de conciliar las diferencias derivadas de estudios farmacológicos y moleculares. **En los ensayos para evaluar la fijación a receptores se demostró con claridad que el subtipo α_{1A} es el subtipo de receptores suprarrenales predominante en la próstata del ser humano** (Lepor y col., 1993a y 1993b; Price y col., 1993). **Además, los receptores α_{1A} median la tensión activa del músculo liso prostático humano** (Lepor y col., 1993a). Aún no se sabe si hay otros factores que regulan la contracción del músculo liso. En la próstata del ser humano se comprobó la presencia de endotelina y receptores para endotelina (Koyayashi y col., 1994a y 1994b; Walden y col., 1998 y 1999), pero aún se desconoce el papel fisiológico desempeñado por este estimulante potente de la contracción sobre el músculo liso de la próstata. Es posible que diversos componentes del sistema calicreína-cinina (p. ej., la bradicinina) participen en la regulación de la proliferación del músculo liso prostático y la contracción prostática (Walden y col., 1999).

Es probable que la estimulación adrenérgica de la próstata cumpla funciones que exceden la mera contracción del músculo liso. Se sabe que los neurotransmisores adrenérgicos regulan la expresión de genes de proteínas contráctiles en los miocitos cardíacos (Kariya y col., 1993) y que participan en la patogenia de la hipertrofia cardíaca (Matsui y col., 1994). Además, evidencias obtenidas en época más reciente sugirieron que la testosterona podría regular la expresión de receptores adrenérgicos, por lo menos en los riñones (Gong y col., 1995). Es posible que los neurotransmisores adrenérgicos desempeñen un papel en la *regulación* de las células musculares lisas prostáticas además de participar en la contracción muscular (Smith y col., 2000).

Respuesta vesical a la obstrucción

Las evidencias disponibles en la actualidad sugieren que la respuesta vesical a la obstrucción es en esencia de adaptación (véase cap. 26, Disfunción neuromuscular del tracto urinario inferior y su manejo). Sin embargo, también es evidente que muchos de los síntomas clínicos del prostatismo se relacionan con alteraciones funcionales vesicales inducidas por la obstrucción más que con la obstrucción al flujo urinario en sí. Alrededor de un tercio de los hombres con obstrucción del tracto de salida siguen padeciendo disfunción miccional significativa después de eliminada la causa de obstrucción (Abrams y col., 1979). Las alteraciones obstructivas de la vejiga son en esencia de dos tipos fundamentales: 1) **las que conducen a inestabilidad del detrusor o disminución de la distensibilidad vesical y se asocian clínicamente con polaquiuria y sensación de micción inminente, y** 2) **las asociadas con una reducción de la contractilidad del detrusor que se manifiesta clínicamente con una disminución más pronunciada de la fuerza del chorro urinario, dificultad para iniciar la micción, chorro intermitente, aumento del volumen residual de orina** y, en un pequeño subgrupo de pacientes, falla del detrusor. La retención urinaria aguda no debe considerarse una consecuencia inevitable de esta situación. Muchos pacientes con retención urinaria aguda tienen aceptable función del detrusor y presentan un factor desencadenante que condujo a la obstrucción.

Gran parte de los conocimientos relacionados con la respuesta del detrusor a la obstrucción deriva de estudios en animales de experimentación. Se dispone de escasa información acerca de la evolución natural de la respuesta vesical humana a la obstrucción. Gosling demostró que **la alteración endoscópica principal del detrusor, o sea, la trabeculación, se debe a un incremento de la cantidad de colágeno en el músculo detrusor** (Gosling y Dixon, 1980; Gosling y col., 1980). La trabeculación severa se acompaña de un volumen urinario residual sig-

Cuadro 38-2. *Valores medios de varios indicadores de severidad de la HPB para distintos niveles de trabeculación vesical documentados durante la cistoscopia*

Grado de trabeculación vesical (cantidad de puntos)	*Puntaje AUA*	*Velocidad de flujo (mL/seg)*		*Volumen residual posmiccional (mL)*	*Tamaño en la ecografía (g)*
		Máxima	*Promedio*		
Nulo (11)	17,7	9,4	5,1	111	41,4
Leve (81)	15,8	10,9	5,6	90	44,6
Moderado (88)	17,8	10	4,8*	101	56,2*
Severo (15)	15,9	7,5*	3,5*	245*	72,1*

* $p < 0,05$ utilizando la trabeculación leve como categoría de referencia.
AUA, American Urological Association; HPB, hiperplasia prostática benigna.
De Barry MJ, Cockett ATK, Holtgrewe HL et al. Relationship of symptoms of prostatism to commonly used physiological and anatomical measures of the severity of benign prostatic hyperplasia. J Urol, 1993; 150:351-358.

nificativo (Barry y col., 1993) (cuadro 38-2), lo que sugiere que la causa del vaciamiento vesical incompleto podría ser el aumento del colágeno y no la disfunción muscular. Sin embargo, la trabeculación severa se observa en una fase relativamente avanzada de la enfermedad. En modelos con animales de experimentación, **la respuesta inicial del detrusor a la obstrucción es la hipertrofia del músculo liso** (Levin y col., 1995). Es probable que **este incremento de la masa muscular, si bien representa una respuesta de adaptación al aumento de la presión intravesical y la preservación del flujo urinario, se asocie con alteraciones intracelulares y extracelulares significativas de las células musculares lisas que conduzcan a una inestabilidad del detrusor**. La obstrucción también induce alteraciones de la expresión de proteínas contráctiles en las células musculares lisas, la producción de energía y la comunicación intercelular (Levin y col., 1995).

En modelos con animales de experimentación, la obstrucción no tratada se asocia con aumento significativo de la matriz extracelular (colágeno) del detrusor (Levin y col., 1995). Esta observación también parece ser válida en los seres humanos, aunque aún no se estableció una relación causa-efecto (Gosling y Dixon, 1980). Por evidencias crecientes se indicó que además de inducir alteraciones de las células musculares lisas y la matriz extracelular de la vejiga **la obstrucción también podría modular respuestas nerviosas del detrusor** (Steers y col., 1990; Clemow y col., 2000; Steers y col., 1999; Clemow y col., 1999). En ratas de edad avanzada se observaron trastornos del control nervioso de la micción, como disminución de la contractilidad vesical, defectos del procesamiento central y alteraciones de la sensibilidad (Chai y col. 2000).

EPIDEMIOLOGÍA Y EVOLUCIÓN NATURAL

Definiciones

El estudio de la epidemiología se relaciona con la distribución y los factores determinantes de la enfermedad en el ser humano. De este enfoque derivan las categorías *epidemiología descriptiva* (descripción de la incidencia, la mortalidad y la prevalencia de la enfermedad por individuo, lugar y tiempo) y *epidemiología analítica* (investigación de los determinantes del riesgo de enfermedad que puede contribuir con una mejor prevención) (Oishi y col., 1998). Los epidemiólogos estiman y comparan las tasas de enfermedad en el seno de una población estratificada por sexo, edad y otros parámetros demográficos y socioeconómicos, y entre poblaciones de diferentes culturas, etnias, estilos de vida y hábitos dietéticos.

Es conveniente definir las siguientes tasas:

- ***De incidencia:*** **cantidad de personas afectadas por 100.000 habitantes por año.**
- ***De prevalencia:*** **cantidad de casos por 100.000 habitantes en una fecha objetivo determinada.**
- ***De mortalidad:*** **cantidad de muertes por 100.000 habitantes por año.**
- ***De letalidad:*** **cantidad de muertes por cantidad de enfermos.**

Mientras que en el caso de los trastornos sumamente fatales, esto es, los asociados con tasas de letalidad y mortalidad elevadas, la incidencia (cantidad de personas que desarrollan la enfermedad en un año) es la que reviste mayor interés, en trastornos con evolución relativamente benigna, como la HPB, el parámetro más importante es la prevalencia (cantidad de hombres que padecen la afección en un punto cronológico determinado).

No se cuenta con una definición epidemiológica universalmente aceptada de la HPB, lo que implica que las tasas de prevalencia e incidencia deben considerarse en el contexto de las definiciones preferidas por el investigador que comunique los datos (Barry y col., 1990a, 1990b). Por lo tanto, la prevalencia de HPB puede estimarse sobre la base de criterios histológicos (prevalencia en los estudios de autopsia) o clínicos (prevalencia clínica). Dado que las definiciones clínicas son muy variables, es más fácil comparar la prevalencia post mortem o histológica de la HPB. Si bien en las series contemporáneas las tasas de mortalidad y letalidad asociadas con la HPB son reducidas, la revisión de estos datos en el curso del tiempo reviste interés.

Por último, los estudios epidemiológicos descriptivos pueden dividirse en transversales (una población estratificada según parámetros basales se evalúa una sola vez para establecer la modificación de ciertos parámetros según el indicador de interés) o longitudina-

les (una población dada se evalúa en condiciones basales y con intervalos regulares para determinar la modificación de los parámetros de interés según la edad u otros criterios demográficos). Es evidente que es más fácil realizar estudios transversales debido al mayor costo y los problemas logísticos relacionados con el seguimiento longitudinal de una cohorte en el curso del tiempo. La mayoría de los estudios dedicados a la evaluación de los STUI y la HPB clínica es transversal y se comentará más adelante. Además, por definición, no hay estudios longitudinales post mortem y los basados en hallazgos histológicos son muy difíciles de realizar debido a la necesidad de obtener varias muestras tisulares en el transcurso del tiempo.

Estudios epidemiológicos descriptivos

Prevalencia histológica o en la necropsia

La HPB se define por la presencia de hiperplasia estromal y glandular en una pieza quirúrgica o, en el caso de series de necropsia, en próstatas enteras extirpadas en hombres que no fallecieron por una enfermedad prostática. En el estudio clave realizado por Berry y col. en 1984 se resumieron los datos derivados de cinco estudios que indicaban que ningún hombre menor de 30 años presentaba indicios de HPB y que la prevalencia de la enfermedad aumentaba en cada grupo de edad hasta alcanzar un valor máximo del grupo entre los 80 y los 90 años. En la figura 38-7 se ilustra la prevalencia por edad sobre la base de varios estudios post mortem rigurosos realizados en Estados Unidos, Inglaterra, Austria, Noruega, Dinamarca, China, Japón y la India. La prevalencia de HPB aumenta con rapidez a partir de la cuarta década de la vida y llega a casi un 100% en la novena década. Es muy interesante notar que la prevalencia post mortem de HPB específica para la edad es notablemente similar en todas las poblaciones estudiadas más allá de los factores étnicos y geográficos (Moore, 1943; Swyer, 1944; Franks, 1954; Karube, 1961; Harbitz y Haugen, 1972; Pradhan y Chandra, 1975; Holund, 1980; Berry y col., 1984; Carter y Coffey, 1990).

Estudios transversales de prevalencia clínica

La epidemiología descriptiva se basa en la presencia de una sola definición de "enfermedad" aceptada universalmente. Sin embargo, la definición de "HPB" experimentó numerosas modificaciones desde alrededor de 1990, y en el presente no es posible aplicar un criterio único. En épocas pasadas se utilizaba en forma incorrecta el término *prostatismo* para referirse a la próstata como única causa de los típicos STUI presentes en los hombres de edad avanzada. Tage Hald señaló que hay por

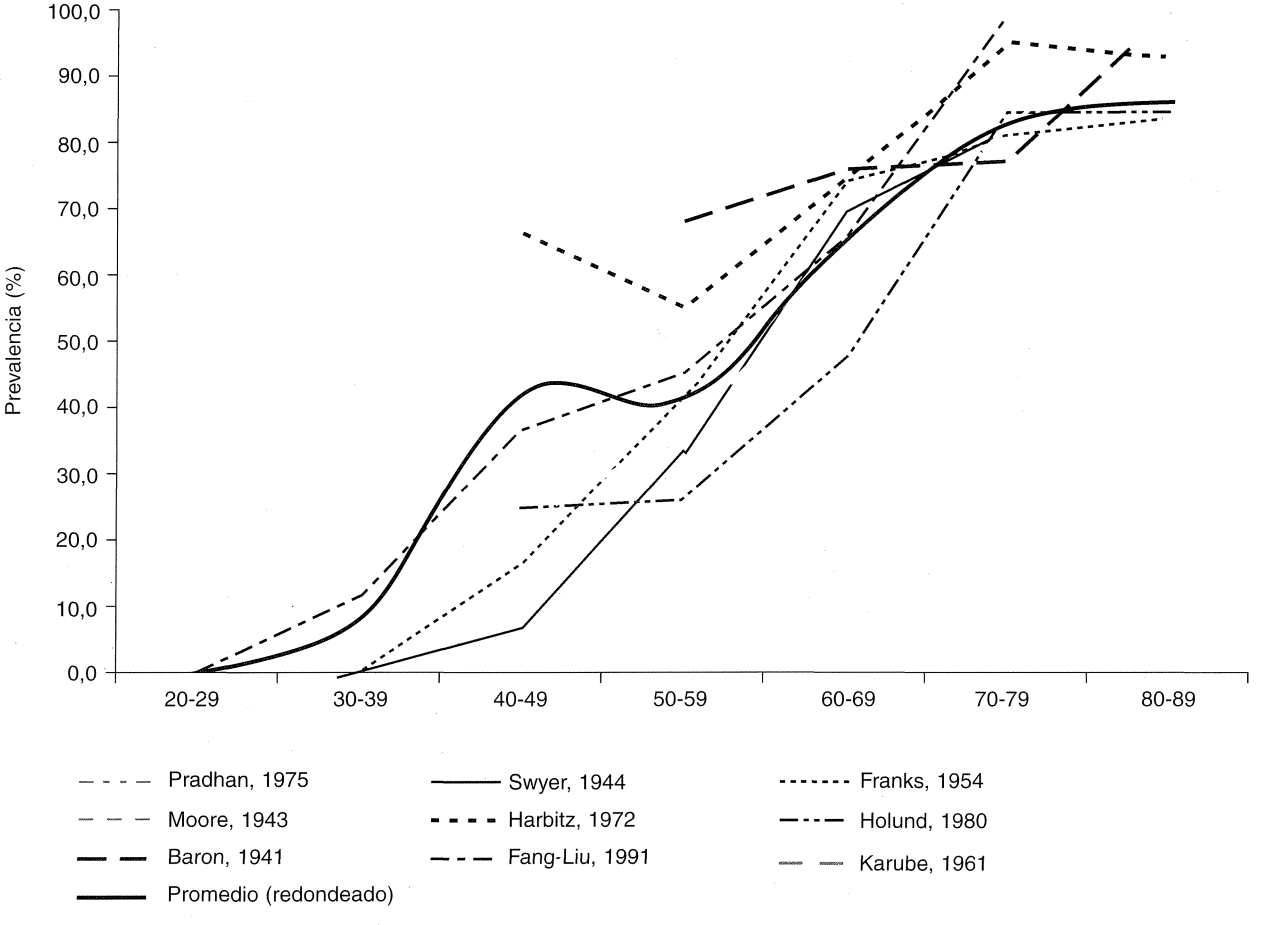


Fig. 38-7. Prevalencia de la hiperplasia prostática benigna (HPB) en diferentes series de autopsia, estratificada por edades y promediada.

lo menos tres fenómenos interrelacionados que pueden evaluarse en forma independiente: los síntomas (antes englobados con el nombre de "prostatismo"), el aumento de tamaño de la glándula prostática y la presencia de obstrucción (Nielsen y col., 1994). En un paciente dado puede haber uno o más de estos factores. **En época más reciente, Paul Abrams propuso la categoría síntomas del tracto urinario inferior para reemplazar el término obsoleto e inapropiado prostatismo** (Reynard y col., 1995). **Durante la evaluación de hombres de edad avanzada es posible estratificarlos según el nivel de STUI en leve, moderada y severamente sintomáticos de acuerdo con un cuestionario estandarizado de severidad y frecuencia de síntomas** (Barry y col., 1992[a]). **Estos mismos pacientes pueden subclasificarse según el grado de aumento de tamaño prostático determinado por tacto rectal, ecografía transrectal (ETR) o RM y, por último, según la presencia y el grado de obstrucción del tracto de salida vesical determinados por registros de velocidad de flujo o estudios invasivos para evaluar la presión de flujo. Además de la mera enumeración de los síntomas de acuerdo con su severidad o incidencia, también es importante consignar el grado de molestia asociado con los síntomas, el grado de interferencia con las actividades cotidianas y la repercusión de los síntomas sobre la calidad de vida.**

Por lo tanto, cuando se evalúa la prevalencia de "HPB clínica" puede utilizarse una clasificación útil, aunque imprecisa, que incluya la constelación de STUI descrita antes, el grado de molestia e interferencia asociado, el efecto sobre la calidad de vida, la presencia o la ausencia de aumento de tamaño prostástico, el grado de obstrucción, etc., que tome en cuenta uno o varios de estos parámetros. Con ulterioridad es importante tener presente que no se cuenta con parámetros precisos que permitan establecer diferencias entre la presencia y la ausencia de enfermedad (p. ej., puede argumentarse que el volumen prostático mayor que 30 mL representa una "HPB clínica", pero otros pueden utilizar un umbral más alto o más bajo; esta misma advertencia es válida para los síntomas y el grado de obstrucción). **En consecuencia, más que describir la prevalencia verdadera de la "enfermedad" en diversas poblaciones es posible establecer la distribución de ciertos atributos de la afección en distintas poblaciones estratificadas por edades.** En la figura 38-8 se ilustran las diferentes estimaciones de prevalencia de "enfermedad" cuando se aplican distintas definiciones dentro de un espectro que abarca desde la prevalencia en los estudios de necropsia hasta una combinación de parámetros umbrales clínicos y datos derivados de las compañías aseguradoras (Berry y col., 1984; Garraway y col., 1991; Jolleys y col., 1994; Bosch y col., 1995a; Chute y col., 1993; Gu y col., 1994; Guess, 1995; Moon y col., 1995; Overland y col., 2001).

Severidad y frecuencia de los síntomas

Desde una perspectiva pragmática, los estudios de la severidad y la frecuencia de los síntomas revisten suma importancia en el caso de una enfermedad que

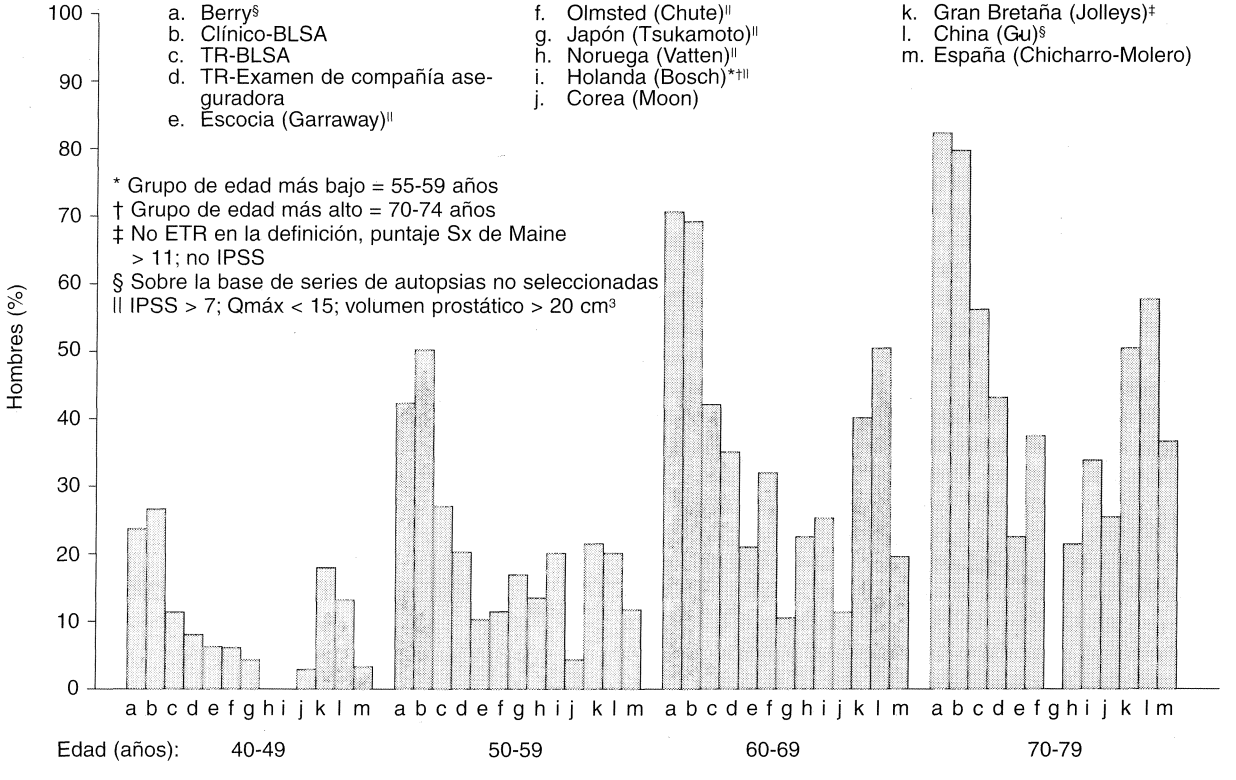


Fig. 38-8. Prevalencia de la enfermedad derivada en series de autopsia, el diagnóstico clínico, la reducción de la velocidad máxima de flujo, el aumento del tamaño prostático palpable durante el tacto rectal (TR) y los resultados de estudios basados en la comunidad. BLSA, Baltimore Longitudinal Study of Aging; IPPS, International Prostate Sympton Score; Sx, síntomas; ETR, ecografía transrectal.

rara vez es fatal y se caracteriza por su repercusión sobre la calidad de vida. El desarrollo, la convalidación y la traducción con una convalidación cultural y lingüística del índice de síntomas de siete ítem establecido por la American Urological Association (AUA) (también conocido como puntaje internacional de síntomas prostáticos [IPSS]) revisten importancia fundamental en la investigación de los STUI y la HPB (Barry y col., 1992[a], 1992b; O'Leary y col., 1992). Dentro de una escala de puntos que abarca desde 0 hasta 35, los pacientes con 0 a 7 puntos se clasifican como levemente sintomáticos, los que reciben 8 a 19 puntos, moderadamente sintomáticos, y los sujetos con 20 a 35 puntos, severamente sintomáticos. Esta herramienta forma parte integral de virtualmente cualquier estudio epidemiológico y terapéutico de la HPB, y la disponibilidad de traducciones convalidadas en varias lenguas permite comparaciones de gran utilidad. Los factores socioeconómicos no parecen afectar las respuestas al cuestionario (Moon y col., 1994) y éstas son similares más allá de que el cuestionario lo lea el propio paciente, un tercero, se envíe por correo o se presente de alguna otra manera (Barry y col., 1995a). Sin embargo, es indudable que diferencias sutiles de la comprensión del cuestionario traducido y disimilitudes en la percepción de los síntomas, la capacidad de admitir los propios síntomas y otros factores son las causas subyacentes a las discrepancias de la severidad de los síntomas comunicadas en la literatura proveniente de distintos países.

En la figura 38-9 se ilustra la prevalencia de los síntomas moderados a severos estratificada según la década de la vida en la que se manifiestan, derivados de 11 estudios poblacionales cruzados realizados en diversas partes del mundo (Garraway y col., 1991; Chute y col., 1993; Hunter y col., 1994, 1996; Norman y col., 1994; Bosch y col., 1995a; Moon y col., 1995; Tsukamoto y col., 1995; Sagnier y col., 1996; Overland y col., 2001). Homma y col. (1997) realizaron un estudio internacional de envergadura para evaluar los STUI en hombres asiáticos que incluyó 7.588 hombres de Japón, China, Taiwán, Corea, Filipinas, Tailandia, Singapur, Paquistán, India y Australia. El hallazgo de 18%, 29%, 40% y 56% de hombres en la 5[a], 6[a], 7[a] y 8[a] décadas de la vida, respectivamente, con síntomas moderados a severos es compatible con los resultados de otros estudios realizados en Asia, Europa y Norteamérica. Además de los principales estudios comunitarios mencionados, se publicaron otros con resultados similares, pero realizados en condiciones menos rigurosas (Nacey y col., 1995; Tay y col., 1996). **A pesar de las diferencias significativas de los porcentajes de hombres que admiten padecer síntomas moderados a severos, en todos los estudios mencionados se aprecia una tendencia indudable hacia el aumento del puntaje de severidad de los síntomas con la edad.**

Grado de molestia e interferencia con la actividad cotidiana y la calidad de vida relacionada con la salud

El grado de molestia e interferencia con las actividades cotidianas provocado por los STUI son tanto o más importantes que la enumeración de la frecuencia y la severidad de los síntomas (Tsang y Garraway, 1993; Garraway col., 193b; Roberts y col., 1994b). Se observó que las molestias asociadas con los síntomas son determinantes importantes de la consulta médica (Roberts y col.,

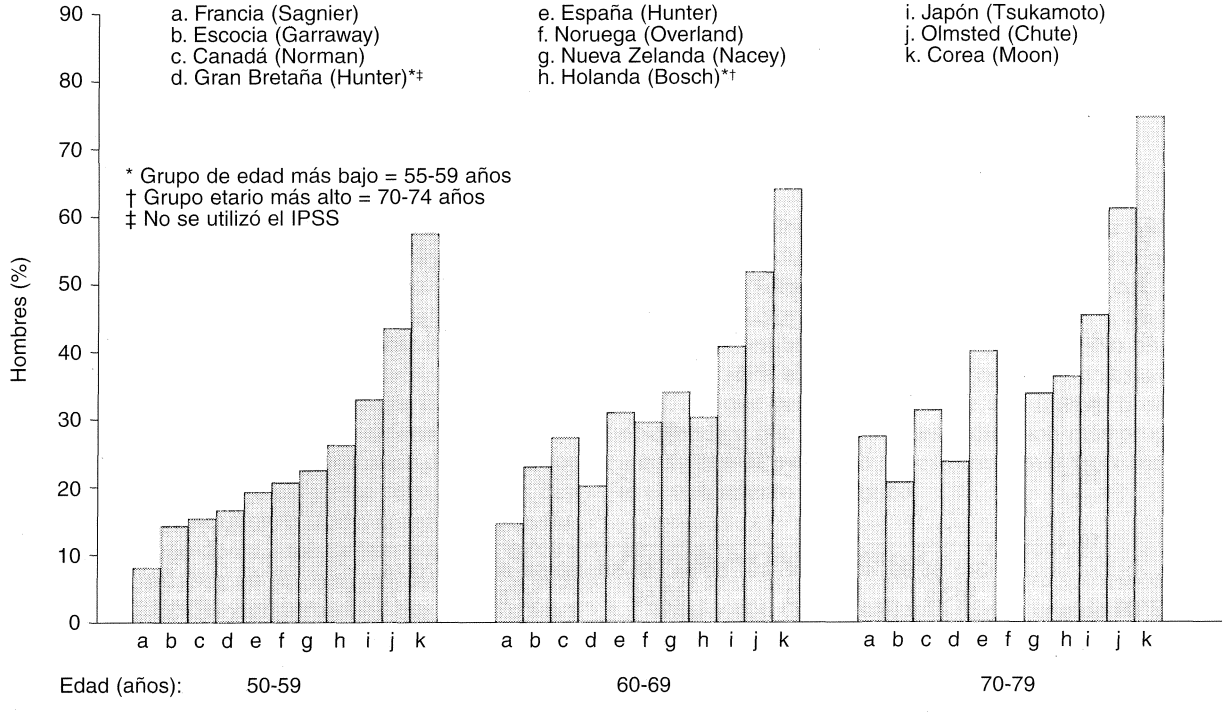


Fig. 38-9. Prevalencia de síntomas moderados a severos estratificada por década de vida según lo comunicado en diversos estudios transversales basados en la población realizados en distintas partes del mundo.

1994b). Los STUI y la HPB clínica afectan la calidad de vida estimada (p. ej., mediante el Medical Outcomes Trust Short-Form [SF-36]) en forma apenas marginal (Hunter y col., 1995). Por este motivo se desarrollaron diversas herramientas para evaluar el grado de molestia e interferencia, así como la calidad de vida y la función sexual específicas para la enfermedad (Epstein y col., 1992; Barry y col., 1995c; Hansen y col., 1995; Lukacs y col., 1995; O'Leary y col., 1995; Donovan y col., 1996). Estas herramientas no se utilizaron en estudios epidemiológicos descriptivos transversales para compararlas con el IPSS. Sin embargo, al igual que en el caso de la severidad y la frecuencia de los síntomas, los puntajes de molestia e interferencia aumentan con la edad y los indicadores de calidad de vida específicos para la enfermedad se agravan en grado significativo en los hombres con mayor frecuencia y severidad de los síntomas según los resultados de estudios poblacionales realizados en el Condado de Olmsted, Minnesota (EE.UU); Forth Valley, Escocia; Francia y Shimamaki-Mura, un pequeño puesto de pescadores de Japón (Girman y col., 1998).

Tamaño de la próstata

El tamaño de la próstata puede estimarse mediante tacto rectal, aunque el grado de consenso entre los distintos observadores en general se considera bajo (Roehrborn y col., 1997). Para los estudios epidemiológicos es preferible recurrir a ETR y RM, aunque las mediciones por RM son relativamente costosas cuando se realiza un examen transversal de las distintas poblaciones. **La medición del volumen prostático mediante ETR sobre la base de la fórmula de volumen elipsoide elongado es el método más ampliamente aceptado para medir el volumen prostático con una precisión estadística razonable, sobre todo si el examen lo realizan uno o más observadores entrenados de manera apropiada** (Sech y col., 2001).

En general, en todos los estudios transversales en los que el volumen prostático se evaluó mediante ETR se observó que el tamaño prostático aumenta con lentitud pero constantemente a medida que la persona envejece. Como se ilustra a continuación, las ligeras diferencias de las determinaciones del volumen absoluto y las distintas pendientes de aumento a medida que transcurre el tiempo podrían deberse a disimilitudes entre las poblaciones estudiadas (fig. 38-10).

En una cohorte de 344 hombres de 40 a 60 años sin evidencias de HPB reclutados para un estudio de la alopecia se efectuaron mediciones basales por RM y bobina intrarrectal (Roehrborn y col., 2000). Se observó que el volumen prostático total (VPT) medio aumentó de 31,3 a 33,7 y de 36,1 a 43,1 mL con intervalos de 5 años. Las mediciones por RM arrojan valores alrededor de un 10% mayores que los obtenidos por la ETR. En una serie de 100 hombres de 40 a 80 años sin HPB ni STUI se efectuaron mediciones del VPT y el volumen de la zona de transición (VZT) mediante ETR. En estos casos, el VPT aumentó de 22,1 a 29,1 y de 41,5 a 43,2 mL cada década, mientras que el VZT se incrementó de 7,2 a 9,9 y de 19 a 19,6 mL (Benaim y col., 1998). En un estudio transversal de 611 hombres noruegos entre 55 y 70 años se reveló que el VPT aumentó desde 26,5 y 31 hasta 32 mL, con incrementos cada 5 años (Overland y col., 2001). Jakobsen y col. (1988) examinaron pacientes de 30 a 50 años mediante ETR y documentaron un VPT medio de

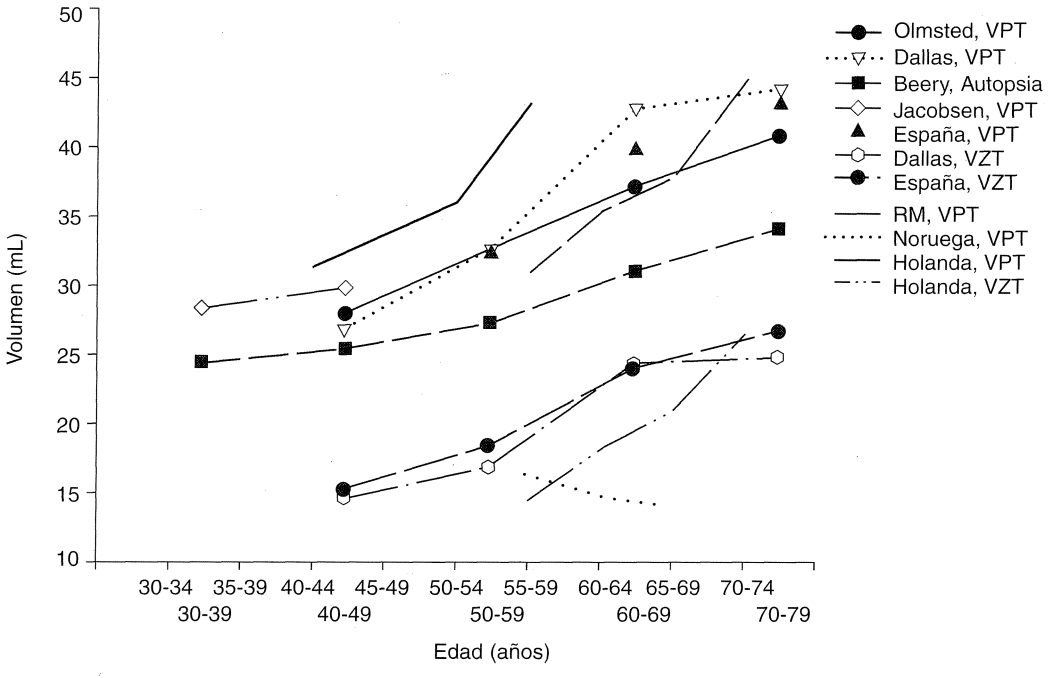


Fig. 38-10. Estimaciones medias del volumen prostático total (VPT) y el volumen de la zona de transición (VZT) de acuerdo con los resultados de una serie de autopsia (Berry y col., 1994), una serie de determinaciones basales por RM en hombres con alopecia (Roehrborn y col., 2000), y ensayos transversales basados en la población (Jakobsen y col., 1988; Oesterling y col., 1993; Bosch y col., 1995; Benaim y col., 1998; Chicharro-Molero y col., 1998; Overland y col., 2001).

23,9 y 25,7 mL por década de vida. En un estudio transversal realizado en España se evaluaron el VPT y el VZT en 1.104 hombres mayores de 40 años y se documentaron aumentos de 23,4 a 41,9 mL para el VPT y de 7,9 a 21,9 mL para el VZT (Chicharro-Molero y col., 1998). Por último, los datos basales derivados del estudio de síntomas urinarios en los hombres realizado en el condado de Olmsted se obtuvieron en hombres de 40 a 79 años (Oesterling y col., 1993).

En términos globales, en estos estudios transversales se observó un aumento del VPT de alrededor de 25 mL en hombres de 30 a 39 años a 35 a 45 mL en sujetos de 70 a 79 años, mientras que el VZT aumentó de 15 a 25 mL en el curso del mismo período. En realidad, las semejanzas entre las mediciones del VZT efectuadas en España, Dallas y Holanda son sorprendentes (véase fig. 38-10).

Indicadores de obstrucción

La obstrucción subvesical solo puede medirse por estudios de presión-flujo invasivos, dado que la velocidad de flujo libre en pacientes sin cateterismo vesical a lo sumo representa un indicador indirecto de la probabilidad de obstrucción (Abrams, 1995). **Lamentablemente no se realizaron ensayos transversales en gran escala basados en estudios de presión-flujo debido al carácter invasivo y el costo elevado de estos exámenes, y en realidad es improbable que alguna vez se disponga de este conjunto de datos importantes.**

En general se acepta que una velocidad máxima de flujo menor que 10 mL/seg se asocia con probabilidad elevada de obstrucción, mientras que velocidades de flujo mayores que 15 mL/seg se relacionan con baja probabilidad. Una velocidad de flujo de 10 a 15 mL/seg indica probabilidad intermedia. El valor de este indicador está limitado por varios factores. En primer lugar, la velocidad máxima de flujo depende en cierta medida del volumen evacuado (Girman y col., 1993). Esta observación determinó que algunos autores elaboraran un nomograma para corregir este posible error, pero hasta el presente no se cuenta con uno aceptado en forma universal (Garrelts, 1956, 1957, 1958; Scott y McIlhaney, 1961; Beck y Gaudin, 1969; Susset y col., 1973; Siroky y col., 1979, 1980; Drach y Steinbronn, 1986; Haylen y col., 1989). En segundo lugar, el alto grado de variabilidad diurna (Golomb y col., 1992) y la variabilidad de las mediciones en un mismo sujeto en días consecutivos (Barry y col., 1995d) reducen la utilidad de la medición de la velocidad de flujo para definir la presencia de enfermedad.

La velocidad máxima del flujo urinario disminuye con la edad en hombres y mujeres, y esta correlación es casi lineal. En el Olmsted County Sxtudy, la velocidad de flujo mediana se redujo de 20,3 mL/seg en hombres de 40 a 44 años a 11,3 mL/seg en los que tenían 75 a 79 años (Girman y col., 1993), y en otros estudios transversales se informaron declinaciones similares. El uso de umbrales combinados, como presencia de síntomas como mínimo moderados (más de 7 puntos según la escala IPSS) y velocidad máxima de flujo urinario menor que 15 mL/seg, en el estudio del condado de Olmsted reveló que el 17% de los hombres de 50-60 años, el 27% de los de 60-70 años y el 35% de los de 70-80 años entrarían dentro de la categoría obstructiva (Jacobsen y col., 1995b), frente a 14,4%, 28,6% y 38,7%, respectivamente, de los incluidos en el estudio poblacional realizado en España (Chicharro-Molero y col., 1998).

Estudios epidemiológicos analíticos

Los estudios epidemiológicos analíticos tienen por finalidad identificar los factores determinantes de la enfermedad. Debido a la ausencia de una definición precisa de enfermedad, estos ensayos se limitan a identificar determinantes de los STUI, el crecimiento prostático o la obstrucción del tracto de salida vesical de acuerdo con los conceptos descritos antes. La presencia de testículos funcionantes en el momento de la pubertad (factor hormonal) como elemento permisivo necesario es un requisito establecido y aceptado hace mucho tiempo (McConnell, 1991), y sin duda la edad se considera el factor determinante principal de todos los aspectos de esta entidad clínica compleja. Se sugirieron muchos otros factores demográficos y ambientales como factores de riesgo o que contribuyen con el desarrollo de este proceso patológico. La evaluación de las asociaciones identificadas obliga a preguntarse si hay otros factores que contribuyan con el desarrollo de la enfermedad aunque no hay una relación causa-efecto directa. Por ejemplo, es razonable pensar que los cónyuges y los parientes de enfermeras manifestarán mayor tendencia a consultar al médico y recurrir a medidas preventivas. En consecuencia, es posible que la tasa de detección de cáncer de próstata en una cohorte de cónyuges de enfermeras sea más elevada y que ello no se deba a un aumento verdadero de la incidencia de cáncer en esta población, sino a mayor frecuencia de consultas médicas e incremento de la tasa de cánceres *diagnosticados*. Estos sesgos son muy frecuentes en los estudios epidemiológicos y deben sospecharse y corregirse.

Religión

El estudio de control de casos realizado por Morrison (1978), el estudio de cohortes realizado por Lytton y col. (1968) y el Normative Aging Study (Glynn y col., 1985) revelaron mayor tasa de prostatectomía (2,2 a 26 veces) entre los miembros de la comunidad judía. No obstante, la tasa de HPB *diagnosticada* no es mayor en esta comunidad, lo que permite pensar que el aumento observado se debería a que los pacientes judíos son más propensos a consultar al médico o se les ofrece más frecuentemente el tratamiento quirúrgico.

Factores socioeconómicos

Araki y col. (1983) hallaron mayor tasa de HPB en la población de mayor ingreso económico, mientras que Glynn y col. (1985) comunicaron más intervenciones quirúrgicas en los segmentos con menores ingresos. Podría argumentarse que las personas con mejor situación económica tienen mayor acceso a los cuidados médicos,

mientras que los sujetos con menores ingresos tal vez acepten con más facilidad la sugerencia de un procedimiento quirúrgico. La educación y la situación socioeconómica no afectan las respuestas al cuestionario IPSS (Moon y col., 1994; Badia y col., 2001), pero parecen influir sobre las expectativas ligadas al tratamiento de la HPB y la percepción de mejoría; los pacientes de mejor situación socioeconómica requieren mayor disminución de los puntajes sintomáticos después del tratamiento para percibir el mismo nivel subjetivo de mejoría (Padley y col., 1997). Este hallazgo sugiere que si bien los factores socioeconómicos no afectan los indicadores de crecimiento prostático u obstrucción del tracto de salida vesical podrían influir sobre la percepción subjetiva de los síntomas. Datos derivados del estudio del condado de Olmsted sugirieron una relación entre la propensión de consultar al médico y la proximidad de la jubilación. Un análisis bivariado sugirió una asociación firme entre la tendencia a consultar al médico por motivos físicos y la jubilación (odds ratio [OR]: 2; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,1 a 2,6), edad de 65 años o más (OR: 1,9; IC del 95%: 1,5 a 2,4), la interrupción de los estudios secundarios (OR: 1,6; IC del 95%: 1,1 a 2,2) e ingreso anual por debajo de los 25.000 dólares (OR: 1,4; IC del 95%: 1,1 a 1,9). El análisis de regresión logística multivariado mostró que los hombres jubilados tienen mayor tendencia a consultar al médico (RP: 1,7; IC del 95%: 1,2 a 2,4), mientras que las otras variables mencionadas antes dejan de ser significativas (Roberts y col., 1997b).

Actividad sexual y vasectomía

Ekman sugirió que el aumento de la estroma fibromuscular sería consecuencia de la actividad sexual (Ekman, 1989), y desde entonces varios autores intentaron identificar asociaciones significativas entre HPB y actividad sexual. Morrison (1992) observó 49% de reducción del riesgo de prostatectomía entre hombres viudos en comparación con los solteros. Otros autores no confirmaron esta asociación. En realidad, la disminución de la actividad sexual durante la misma etapa avanzada de la vida en la que aumenta la prevalencia de HPB sugiere una correlación inversa; o sea, que la HPB podría ser una causa de disminución de la función sexual (Altwein y Keuler, 1992). Evidencias obtenidas en fecha más reciente sugieren que después de la corrección para la edad, el aumento de la severidad de los síntomas se relaciona con mayor riesgo de disfunción eréctil (Sweeney y col., 1997).

Sidney (1987) analizó la base de datos del estudio Kaiser Permanente e inicialmente identificó una relación de riesgo (RR) de 1,2 para el diagnóstico de HPB en hombres con vasectomía. Sin embargo, después de 5 años de seguimiento la RR resultó 0,97 y se consideró no significativa. No parece haber una relación entre vasectomía y desarrollo de HPB o tamaño de la próstata (Jakobsen y col., 1988)

Alcohol y cirrosis hepática

El alcohol puede reducir el nivel plasmático y la producción de testosterona, y aumentar la depuración de esta hormona (Chopra y col., 1973). **A pesar de que este hallazgo en teoría podría vincularse a menor incidencia de HPB, en realidad se describieron correlaciones inversas.** Tanto Morrison (1992) como Sidney y col. (1991b) comunicaron un RR corregido para la multivarianza de 0,49 y un RR corregido para la edad de 0,75, respectivamente, para el riesgo de intervención quirúrgica por HPB cuando se ingieren más de tres vasos de alcohol por día. Podría argumentarse que el mayor deterioro de la salud que acompaña a la ingesta excesiva de alcohol determinaría mayor resistencia del cirujano a programar una operación. Por el contrario, Glynn y col. (1985) no identificaron un mayor riesgo de diagnóstico clínico de HPB ni de intervención quirúrgica por esta enfermedad.

De cinco estudios en los que se evaluó la correlación entre la cirrosis hepática y la HPB de acuerdo con los hallazgos en material de autopsia, cuatro revelaron menor prevalencia de HPB en hombres con cirrosis (Bennett y col., 1950; Stumpf y Wilens, 1953; Frea y col., 1987; Robson, 1966), mientras que en el ensayo restante (con algunos errores de planificación admitidos) se comprobó mayor prevalencia de HPB (Wu y col., 1942). Dado que la mayoría de los casos de cirrosis se debe al consumo excesivo de alcohol, la diferenciación entre los efectos del alcohol y los de la cirrosis es virtualmente imposible.

Hipertensión

El sistema nervioso simpático desempeña un papel importante en la hipertensión y los síntomas de la HPB mediante fibras y receptores α-adrenérgicos. Sin embargo, dado que tanto la incidencia de hipertensión como la de STUI/HPB aumentan con la edad, es difícil demostrar una relación causal entre estos dos trastornos (Boyle y Napalkov, 1995). En los estudios realizados por Glynn y col. (1985) y Sidney y col. (1991b) mencionados antes no se observó una asociación entre estas entidades. En un pequeño estudio clínico de cohorte, con errores metodológicos, Pressler y col. (1997) comunicaron aumento de la incidencia de hipertensión de 15%, 18% y 31% en hombres con síntomas leves, moderados y severos, respectivamente. La confirmación de una relación causa-efecto requiere nuevos estudios.

Tabaquismo

El hábito de fumar cigarrillos parece aumentar los niveles de testosterona y estrógenos en forma secundaria al incremento del nivel de nicotina, y es posible que este efecto tenga una acción positiva e inductiva sobre el desarrollo de HPB. Sin embargo, dado que el tabaquismo severo provoca otros trastornos, es probable que la tasa de intervención quirúrgica sea un indicador inadecuado para establecer una posible correlación, sobre todo si se tiene presente que los médicos suelen considerar negativamente la cirugía en los fumadores empedernidos. Seitter y Barrett-Connor (1992) no observaron correlación entre el tabaquismo y la tasa de prostatectomía, y Glynn y col. (1985) no identificaron correlación

entre el tabaquismo y la tasa de diagnóstico clínico de HPB. Sidney y col. (1991b) siguieron a 16.000 hombres durante más de 15 años y hallaron una correlación negativa entre el tabaquismo al iniciar el estudio y el riesgo ulterior de prostatectomía. Daniell (1993b) examinó las historias clínicas de 345 pacientes tratados con prostatectomía y encontró menor volumen glandular en los pacientes fumadores y menor prevalencia corregida para la edad en fumadores o ex fumadores en comparación con un grupo control. Roberts y col. estudiaron este aspecto del problema en el Olmsted County Study (1994a) y más tarde en una población de japoneses (1997a). En el primer ensayo solo un 16% de los más de 2.000 participantes era fumador en el momento del estudio, porcentaje que puede parecer muy reducido pero que en realidad es razonable si se considera la composición diversa de la población de Rochester, Minnesota. En este análisis se observó una asociación bifásica en la que los fumadores leves a moderados tenían menos probabilidades de padecer STUI moderados a severos y los fumadores empedernidos tuvieron un riesgo similar al documentado en personas que nunca fumaron. Entre los fumadores también se observó menor riesgo de velocidad de flujo urinario menor que 15 mL/seg y de volumen prostático mayor que 40 mL. El estudio de la cohorte japonesa arrojó resultados similares.

En consecuencia, si hay en realidad una correlación entre tabaquismo y desarrollo de STUI/HPB es probable que sea muy débil y tenga escasa importancia clínica.

Dieta, obesidad e índice de masa corporal

Chyou y col. (1993) evaluaron 33 tipos de alimentos en relación con las tasas de prostatectomía y solo lograron establecer una correlación significativa con la ingestión de carne vacuna. Araki y col. (1983) informaron aumento de la tasa de diagnóstico clínico de HPB en hombres que consumían cantidad abundante de leche y pocos vegetales frescos. **En términos globales no se cuenta con evidencias convincentes que indiquen que algún componente de la dieta desempeñe un papel determinante en el desarrollo de STUI/HPB.**

Numerosos investigadores evaluaron la relación entre el hábito corporal, el índice de masa corporal (IMC) y la obesidad, y el desarrollo de STUI/HPB. **Hay algunos fundamentos racionales teóricos que justifican una correlación; por ejemplo, el tejido adiposo es el sitio principal de aromatización de la testosterona para formar estrógenos, y los hombres con menor IMC presentan niveles séricos más elevados de testosterona** (Eldrup y col., 1987).

Es importante tener presentes las siguientes limitaciones: el tacto rectal es poco fiable para establecer el diagnóstico de HPB y el aumento del tamaño prostático en los obesos debido a los obstáculos anatómicos y es posible que en los pacientes con IMC elevado haya un sesgo relacionado con la renuencia del cirujano a recomendar la operación en este subgrupo.

En el estudio de cohorte Kaiser Permanente el IMC se relacionó de manera negativa con el tratamiento quirúrgico de la HPB (Sidney y col., 1991b), y en el estudio normativo de envejecimiento, el IMC se correlacionó negativamente con el diagnóstico clínico de HPB (Glynn y col., 1985). Por otra parte, en un estudio de 68 hombres se reveló una asociación entre el aumento promedio del peso prostático y la edad y el aumento de la obesidad, junto con un incremento del nivel sérico de estradiol (Soygur y col., 1996). Daniell (1993a) también observó adenomas de mayor tamaño en hombres obesos tratados con prostatectomía. Estos dos últimos ensayos sugieren una posible correlación entre la obesidad y el tamaño de la próstata, pero en ninguno de ellos se comunicó una correlación entre la obesidad y la severidad de los síntomas.

En hombres de 40 a 75 años que participaron en el Health Professionals Follow-up Study y no presentaban antecedentes de cáncer de próstata o prostatectomía se obtuvieron los datos relacionados con el peso corporal, la estatura y las circunferencias de la cintura y la cadera. Después de efectuar las correcciones para la edad, el tabaquismo y el IMC, la obesidad abdominal se correlacionó con mayor tasa de prostatectomía (RP: 2,38) y con mayor frecuencia de síntomas urinarios entre los pacientes no prostatectomizados (RP: 2). El IMC, la circunferencia de la cadera y la relación entre la circunferencia de la cintura y la de la cadera no se correlacionaron con la HPB con independencia de la circunferencia de la cintura. **Estas observaciones sugieren que en los hombres la obesidad abdominal puede aumentar la frecuencia y la severidad de los síntomas de obstrucción urinaria y la probabilidad de una prostatectomía ulterior** (Giovanucci y col., 1994).

Hammarsten y Hogstedt (1999) examinaron 250 pacientes con STUI y observaron que la diabetes mellitus no insulinodependiente, la hipertensión, la estatura elevada, la obesidad y la presencia de niveles elevados de insulina y reducidos de colesterol ligado a las lipoproteínas de alta densidad eran factores de riesgo para el desarrollo de HPB. Los autores sugirieron una relación causal entre el aumento del nivel de insulina y el riesgo de HPB, y postularon un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático en hombres con HPB.

Las evidencias disponibles en la actualidad sugieren una correlación positiva entre la obesidad y el volumen prostástico y la incidencia de STUI, mientras que el riesgo de prostatectomía se informó como más alto o más bajo con el aumento del IMC.

Fármacos

Se dispone de muy escasa información acerca de posibles asociaciones entre los fármacos y la HPB. **Los fármacos utilizados para combatir la coriza que contienen compuestos α-simpaticomiméticos exacerban los STUI mediante un efecto sobre el músculo liso del tracto de salida vesical. Un análisis cuidadoso de los datos derivados del estudio del condado de Olmsted mostró que el consumo diario de agentes antidepresivos, antihistamínicos o broncodilatadores se asocia con un aumento de 2 a 3 puntos en la escala de puntaje IPSS en comparación con pacientes de la misma**

edad que no utilizan estos fármacos, y que el consumo diario de antidepresivos se asocia con disminución de la velocidad de flujo urinario corregida para la edad (Su y col., 1996).

Correlaciones entre parámetros

Como se desprende de lo comentado, la totalidad de los parámetros pertinentes, como la severidad y la frecuencia de los síntomas, el grado de molestia e interferencia, la calidad de vida relacionada de manera específica con la enfermedad, la velocidad máxima de flujo urinario y el volumen prostático, tienden a deteriorarse con el envejecimiento. No obstante, las relaciones comunicadas entre estos parámetros y los resultados de los estudios urodinámicos de presión-flujo son débiles, salvo por algunas excepciones. Se han comprobado relaciones más firmes entre la severidad y la frecuencia de los síntomas (puntaje IPSS), el grado de molestia, la calidad de vida específica para la enfermedad y el grado de interferencia con las actividades cotidianas (Barry y col., 1995c; Girman y col., 1999) (fig. 38-11).

Ciertas correlaciones estadísticamente débiles pueden ser artificiales más allá de que haya correlaciones fisiológicas verdaderas o no (Girman y col., 1998). La evaluación también se afecta por la variabilidad de los parámetros medidos en un mismo paciente, las variaciones diarias, los errores de medición relacionados con la técnica o el equipo utilizados, o la evolución natural de la enfermedad (Bruskewitz y col., 1982; Diokno y col., 1992; Golomb y col., 1992; Barry y col., 1995d; Sagnier y col., 1996).

Además, la evaluación de las posibles correlaciones requiere tener presente el tipo de población analizada; es más fácil identificarlas si se incluyen pacientes que presenten el espectro completo de parámetros de interés. Sin embargo, en la mayoría de los estudios en los que se evalúa el desarrollo de STUI/HPB se excluyen sujetos de acuerdo con los umbrales prefijados, lo que dificulta la identificación de correlaciones significativas. En medicina hay numerosos ejemplos de relaciones numéricas débiles asociadas con relaciones clínicas firmes y generalmente aceptadas (Wilson y Cleary, 1995).

En el cuadro 38-3 se revela la ausencia de correlaciones basales significativas para los síntomas, la velocidad de flujo y el volumen prostático en una población de hombres con STUI y HPB rigurosamente controlada que participó en un estudio para evaluar el tratamiento de la HPB.

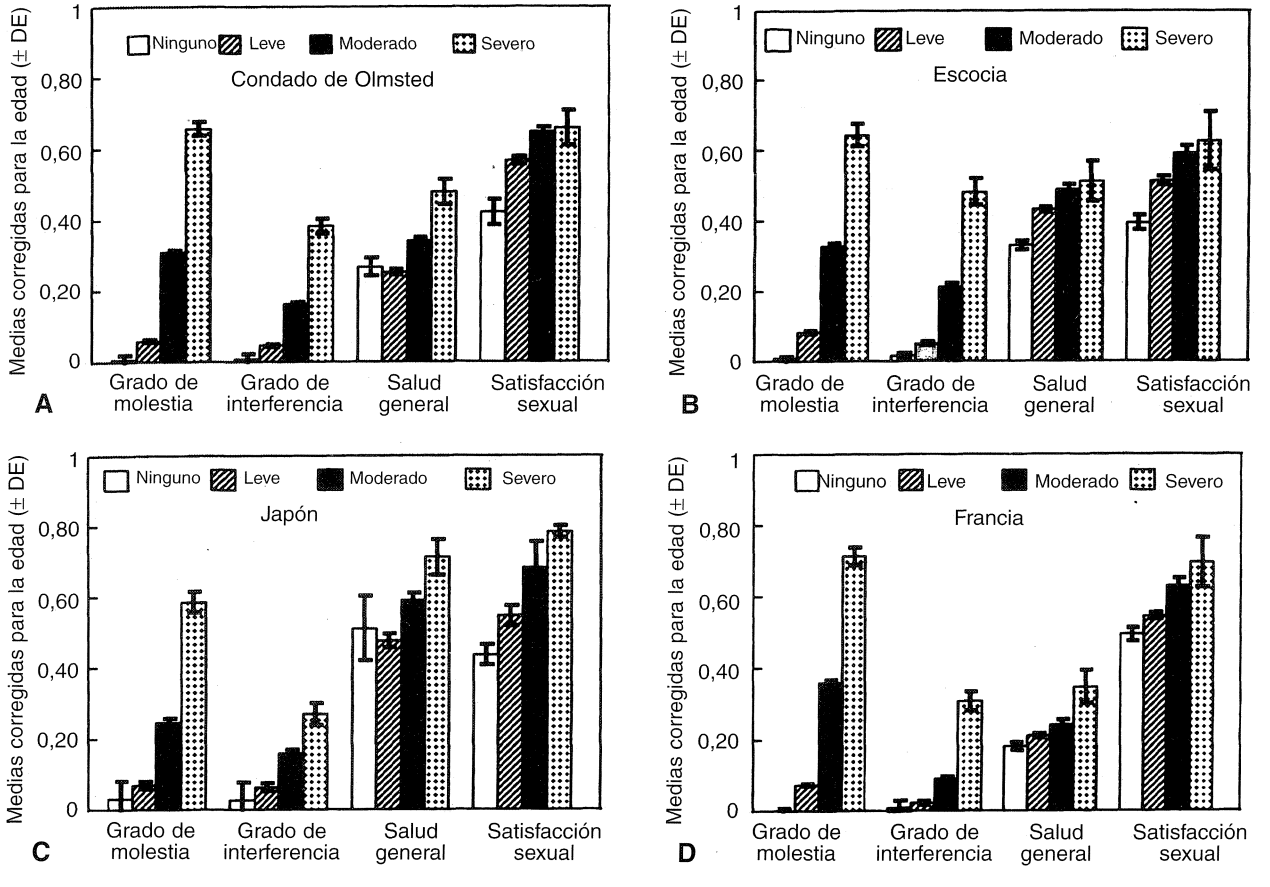


Fig. 38-11. Valores medios corregidos para la edad de indicadores de calidad de vida específicos para la enfermedad (CVEE) después de la transformación en una escala de 0 a 1, estratificados por niveles de severidad y frecuencia de los síntomas (International Prostate Sympton Score [IPPS]). (De Girman CJ, Jacobsen SJ, Tsukamoto T et al. Helath-related quality of life associated with lower urinary tract symptoms in four countries. Urology 1998; 51:428-436.)

Cuadro 38-3. *Tabla de correlación entre los parámetros basales en un estudio de tratamiento de la HPB**

	PSA	*Qmáx*	*IPSS*	*VPT*	*VZT*
Edad	**0,092**	**–0,078**	**–0,069**	**0,152**	**0,154**
	< 0,0001	**< 0,0001**	**< 0,0001**	**< 0,0001**	**< 0,0001**
PSA		–0,031	–0,016	**0,384**	**0,352**
		0,111	0,423	**< 0,0001**	**< 0,0001**
Qmáx			**–0,117**	**–0,059**	–0,047
			< 0,0001	**< 0,001**	< 0,05
IPSS				0,020	0,005
				0,293	0,761
VPT					**0,775**
					< 0,0001

* N = 2.800 hombres mayores de 50 años con: puntaje IPSS > 12; Qmáx < 15 mL/seg; nivel sérico de PSA entre 1,5 y 10 ng/mL y VPT > 30 mL (el VZT no se especificó). Nótese la ausencia de correlaciones firmes entre los distintos parámetros, salvo en el caso de la edad y el nivel sérico de PSA con el volumen prostático.
HPB, hiperplasia prostática benigna; IPSS, International Prostate Symptom Score (puntaje internacional de síntomas prostáticos); PSA, antígeno prostático específico; VPT, volumen prostático total; VZT, volumen de la zona de transición.

En la figura 38-12 se ilustra la forma en la que la limitación del espectro completo de parámetros afecta el análisis. Se solicitó a voluntarios sin enfermedad prostática conocida que completaran el cuestionario de índice de síntomas de la AUA y luego se llevó a cabo un estudio de velocidad de flujo. La consideración global de todos los datos recabados reveló una correlación indudable que indica disminución de la velocidad máxima de flujo a medida que aumenta la severidad de los síntomas (r = 0,4; $p < 0,05$). Sin embargo, si se consideran con exclusividad los pacientes habitualmente incluidos en un estudio de HPB, esto es, con puntaje mayor que 10 y velocidad máxima de flujo entre 5 y 15 mL/seg, la correlación observada es muy débil (r = 0,08; no significativa) debido al margen limitado de observación permitido en ambas escalas, lo que determina una línea de regresión plana.

En consecuencia, las relaciones observadas entre los síntomas, la velocidad de flujo y el volumen prostático en estudios poblacionales basados en la comunidad sin criterios de ingreso impuestos de manera artificial son algo más firmes que las observadas en las clínicas de HPB o las poblaciones reclutadas en los ensayos clínicos. En el estudio del condado de Olmsted, la probabilidad de síntomas moderados a severos (corregidos para la edad) fue 3,5 veces mayor en hombres con aumento del tamaño prostático (> 50 mL) que en sujetos con próstata más pequeña, y esta probabilidad también fue mayor (2,4 veces) en individuos en quienes la velocidad de flujo urinario era menor que 10 mL/seg (Girman y col., 1995). Los hombres con aumento del tamaño prostático tuvieron el doble de probabilidades de manifestar molestias asociadas con los síntomas (OR: 2,4) o interferencia activa con las actividades cotidianas (OR: 1,8) que los que presentaban próstatas más pequeñas (Girman y col., 1999). En un estudio similar realizado en Holanda, Bosch y col. (1995[a]) comunicaron correlaciones débiles en términos numéricos pero estadísticamente significativas entre IPSS y VPT (r = 0,19; $p < 0,001$), velocidad máxima de flujo (r = –0,18; $p < 0,001$) y volumen de orina residual posmiccional (r = 0,25; $p < 0,001$).

Aunque en general se han aceptado las relaciones débiles entre el volumen prostástico y los síntomas y la velocidad de flujo, en época más reciente la atención se centró en las correlaciones entre la zona de transición prostática y los indicadores fisiológicos. Kaplan y col. (1995) fueron los primeros en comunicar una relación estadística más firme entre la zona de transición y los síntomas (r = 0,48; $p = 0,03$), así como entre la zona de transición y la velocidad máxima del flujo urinario (r = 0,34;

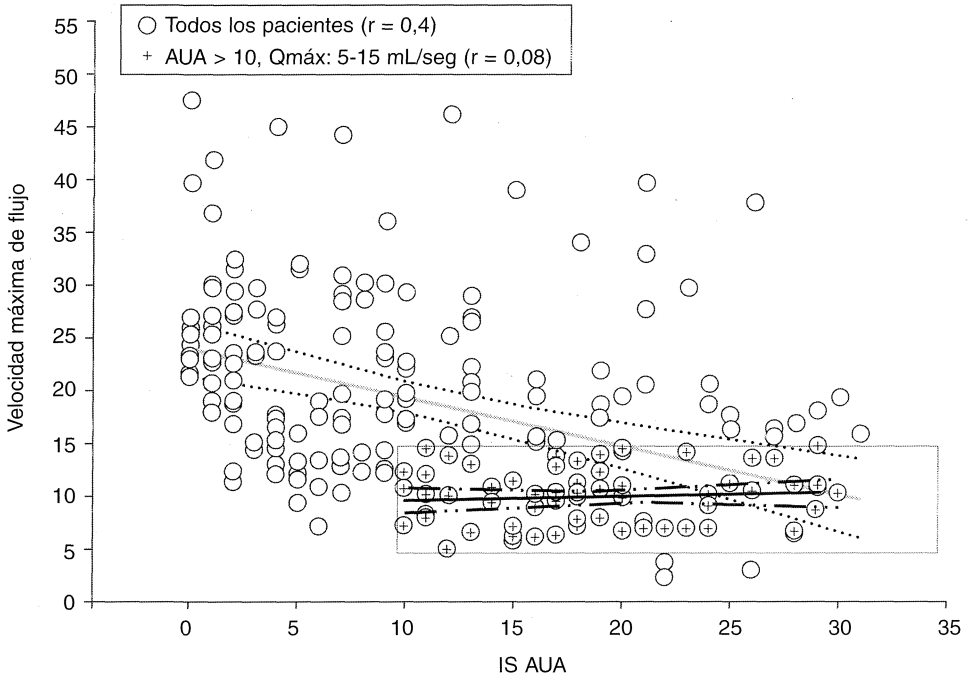


Fig. 38-12. Correlación y regresión (IC del 95%) entre el puntaje de síntomas y la velocidad máxima de flujo en voluntarios (r = 0,4; $p < 0,05$). Si se consideran exclusivamente los sujetos con puntaje de síntomas mayor que 10 y velocidad de flujo entre 5 y 15 mL/seg (+), la correlación es virtualmente nula (r = 0,08; n.s.), como lo indica la línea de regresión plana (*negra*). AUA, American Urological Association.

$p = 0{,}05$); estos investigadores también demostraron una correlación significativa entre el índice de la zona de transición (VZT/VPT) y los síntomas (r = 0,71), una correlación no esperada entre este índice y la presión del detrusor en presencia de una velocidad de flujo máxima (r = 0,43). Estos datos derivan de una cohorte relativamente pequeña de 61 hombres con HPB. Los resultados no pueden compararse con los obtenidos en estudios basados en la comunidad debido a que en estos últimos no se realizan evaluaciones urodinámicas invasivas de presión-flujo. No obstante, la presencia de una correlación entre los indicadores de obstrucción y el volumen prostático es un hallazgo raro y ha sido negada por la mayoría de los autores en series de HPB clínica y ensayos clínicos con este tipo de pacientes (Bosch y col., 1995b; Yalla y col., 1995; Ezz el Din y col., 1996; Witjes y col., 1997; Homma y col., 1998; d'Ancona y col., 1998; Kuo, 1999; Steele y col., 2000). Los datos derivados del estudio del condado de Olmsted no sugirieron la presencia de una correlación más firme entre los síntomas y la velocidad máxima de flujo y el VZT (r = 0,17; $p = 0{,}001$ y r = -0,20; $p < 0{,}001$, respectivamente) que entre los síntomas y la velocidad máxima de flujo y el VPT (r = 0,16; $p = 0{,}001$ y r = 0,16; $p < 0{,}001$, respectivamente). El índice de la zona de transición manifestó una correlacion débil con el índice de síntomas de la AUA (r = 0,08; $p = 0{,}103$) y la velocidad máxima del flujo urinaria (r = –0,08; $p = 0{,}0823$) (Corica y col., 1999). En un ensayo terapéutico de pacientes con HPB de envergadura, el VZT tampoco se correlacionó más firmemente que el VPT con otros indicadores fisiológicos (véase cuadro 38-3).

La relación entre el nivel sérico de PSA y el volumen prostático (tanto el VPT como el VZT) se describió con mayores detalles (Roehrborn y col., 1999a). Si bien estos resultados son muy variables e impiden una predicción certera del volumen prostático a partir del nivel sérico de PSA en cada paciente, entre estos parámetros hay una relación casi lineal que puede apreciarse tanto en estudios poblacionales como en ensayos clínicos (Hochberg y col., 2000; Morote y col., 2000). Esta relación se acentúa con la edad, y los pacientes de edad más avanzada presentan un incremento del volumen prostático de mayor magnitud por unidad de PSA en el suero (Roehrborn y col., 1999a) (fig. 38-13).

Con excepción de la edad, las correlaciones entre los diversos indicadores de STUI y HPB son numéricamente modestas en los estudios poblacionales y débiles en los ensayos clínicos de pacientes con HPB, aunque este hallazgo no elimina la posibilidad de una correlación clínica significativa. La relación entre el nivel sérico de PSA y el volumen prostático es de fuerza moderada. Los síntomas, la velocidad de flujo y el volumen prostático no permiten predecir de manera fiable la presencia o el grado de obstrucción del tracto de salida vesical.

Evolución natural de la hipertrofia prostática benigna

La *evolución natural* de un proceso patológico se define por el pronóstico en el transcurso del tiempo. Expresado de otro modo, lo que suele conocerse como evolución natural de la enfermedad refleja las modificaciones de los parámetros de interés y las tasas de incidencia de ciertos fenómenos evolutivos significativos. Es importante que el clínico adquiera el mayor conocimiento posible acerca de la evolución natural de una enfermedad dada, ya que los riesgos y los beneficios potenciales de cualquier intervención terapéutica deben ser sopesados con los riesgos asociados con la simple observa-

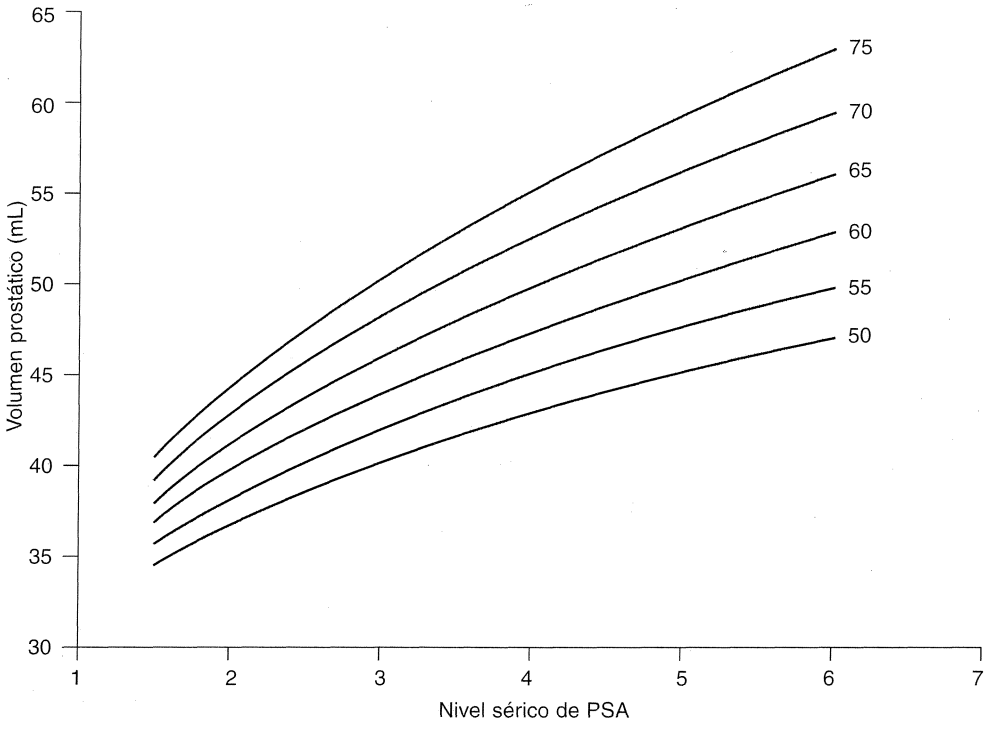


Fig. 38-13. Predicción del volumen prostático sobre la base del nivel sérico de antígeno prostático específico (PSA) estratificada por edades. (De Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, Waldstreicher J. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. Urology 1991;53:581-589.)

Cuadro 38-4. *Alteraciones adversas y beneficiosas de parámetros e indicadores*

*Modificaciones beneficiosas**			*Modificaciones adversas†*
Probabilidad de mejoría sintomática	D	D	Probabilidad de empeoramiento sintomático
Magnitud de la mejoría sintomática	D	Co	Magnitud del empeoramiento sintomático
Magnitud de la mejoría del grado de molestia	D	Co	Magnitud del empeoramiento del grado de molestia
Magnitud de la mejoría de la calidad de vida	D	Co	Magnitud del empeoramiento de la calidad de vida
Mejoría de la velocidad de flujo	I	Co	Reducción de la velocidad de flujo
Reducción del volumen residual de orina	I	Co	Aumento del volumen residual de orina
Reducción del volumen prostático	I	Co	Aumento del volumen prostático
Mejoría de los parámetros de presión-flujo	I	Co Ca	Agravamiento de los parámetros de presión-flujo
	D	D o Ca	Incontinencia urinaria
	D	D o Ca	Disfunción eréctil
	D	D	Retención urinaria aguda
	D	D	Necesidad de tratamiento/intervención quirúrgica
	D	D o Ca	Hematuria
	D	D	Infección del tracto urinario
	D	D	Cálculos vesicales
	D	D	Divertículos vesicales
	D	D o Ca	Falla del detrusor
	D	D o Ca	Obstrucción/deterioro del tracto urinario superior
	D	Co	Azoemia/insuficiencia renal
	D	D	Muerte

* D, directo/biológico; I, indirecto.
† D, binario; Ca, categórico; Co, parámetro continuo.

ción expectante (o sea, la evolución natural). En realidad, la importancia de conocer la evolución natural de una enfermedad depende de la gravedad del trastorno y los riesgos relacionados con las intervenciones destinadas a su tratamiento. Por ejemplo, en el caso de un aneurisma de la aorta abdominal, la comprensión cabal de la evolución natural de la enfermedad y la relación entre el tamaño de la lesión y el pronóstico es esencial para asesorar en forma correcta al paciente acerca de la intervención quirúrgica, la que de por sí tiene un riesgo considerable.

Parámetros e indicadores clínicos de interés

En el cuadro 38-4 se enumeran las modificaciones positivas y negativas de los parámetros y los indicadores mensurables relacionados con la evolución natural y el tratamiento de los STUI y la HPB. Estos indicadores pueden dividirse en parámetros directos o biológicos, y parámetros indirectos (Eddy y col., 1990; Eddy y Hasselblad, 1992). Los primeros son aquellos inmediatamente detectables por el propio paciente (p. ej., alteraciones de los síntomas, infección, muerte), mientras que los indicadores indirectos son menos evidentes pero pueden predecir modificaciones futuras de ciertos indicadores directos (p. ej., las alteraciones de los parámetros de presión-flujo pueden anunciar futuros episodios de retención urinaria). Los parámetros e indicadores pueden ser "binarios" (o sea, sí o no; p. ej., retención o ausencia de retención), categóricos (grados de severidad; p. ej., grado de obstrucción determinado mediante estudios de presión-flujo) o continuos (escalas de severidad; p. ej., puntaje de síntomas, velocidad máxima de flujo). En consecuencia, los métodos más frecuentes para medir estos indicadores comprenden: 1) determinación de la probabilidad o la tasa de aparición en el caso de los indicadores binarios o categóricos, y 2) la medición de la tendencia central (la media o la mediana) y la variabilidad (desviación estándar [DE], error estándar [EE] o intervalo de confianza [IC]) en el caso de los indicadores medidos por escalas continuas.

Métodos para estudiar la evolución natural de la hipertrofia prostática benigna

En teoría, la evolución natural de la HPB puede evaluarse mediante varios métodos:

- **Estudios longitudinales de cohortes no tratadas de hombres con un diagnóstico de STUI y HPB clínica de acuerdo con cualquier definición (*cohortes con observación expectante*).**
- **Estudios de la conducta de hombres con diagnóstico de STUI y HPB, y reclutados para estudios controlados de STUI y HPB (*grupos controles*) distribuidos en un grupo *sin tratamiento* (comparado con una intervención activa), un grupo tratado con *placebo* (comparado con un tratamiento médico activo) o un grupo que recibe un tratamiento *simulado* (comparado con el uso de un dispositivo o un tratamiento quirúrgico).**
- **Estudios longitudinales de hombres no seleccionados (esto es, sin diagnóstico) que viven en la comunidad, en quienes es menor la probabilidad de que la enfermedad progrese, consulten al médico o requieran tratamiento (*estudios longitudinales basados en la población*).**

Todos estos enfoques se asocian con posibles problemas. En lo que respecta a las *cohortes con observación expectante*, el primer factor por determinar es establecer si es ético (o factible) reclutar esta población de hombres sintomáticos en este tipo de estudio, aun cuando la enfer-

medad estudiada no sea fatal. En segundo lugar, el contacto inicial de los pacientes (y quizás ulterior) con profesionales de la salud en el transcurso del estudio implica un posible sesgo que determina que las alteraciones de los parámetros de interés puedan ser diferentes de las observadas en una cohorte de edad comparable con parámetros basales similares pero que no eligieron participar en el estudio (una cohorte que en términos genéticos podría denominarse de "tipo salvaje" ["wild-type"]. Además, en el transcurso de un estudio para evaluar la evolución natural de la enfermedad muchos hombres diagnosticados desarrollarán mayor cantidad de síntomas y experimentarán la necesidad de tratamiento, lo que los convertirá en inelegibles para continuar en el estudio y reducirá la cantidad de pacientes disponibles para los análisis. Por último, un sesgo muy importante se relaciona con que los individuos en esta cohorte se seleccionan sobre la base de umbrales determinados por criterios de inclusión y exclusión. En general se seleccionan los más sintomáticos; o sea, los que presentan los puntajes de síntomas más elevados y las velocidades máximas de flujo más bajas. El principio de conducción del ensayo determina que las evaluaciones de los puntajes de síntomas y la velocidad de flujo se repitan durante el seguimiento (o después de administrado el tratamiento). Sin embargo, durante las evaluaciones de seguimiento no se aplican los mismos criterios de inclusión/exclusión, lo que genera una regresión unilateral hacia la media que sugiere por error una mejoría del parámetro de interés.

Para determinar el efecto que esta limitación de la selección para el estudio ejerce sobre el resultado del tratamiento con placebo se solicitó a una cohorte de 145 voluntarios que completaran el cuestionario de la escala IPSS y se sometieran a un registro de la velocidad de flujo urinario dos veces en el curso de un mes sin recibir tratamiento ni instrucción alguna (Sech y col., 1998). Si bien muchos de los pacientes mostraron declinación o elevación de ambos parámetros, los valores medios no se modificaron en grado significativo (IPSS: 12,1 vs. 11,7 puntos; velocidad máxima de flujo: 17,7 vs. 17,4 mL/seg; no significativa). No obstante, después de la aplicación de las condiciones del ensayo de HPB y de que solo se consideraran para el análisis los pacientes por debajo de ciertos umbrales (puntaje IPSS > 7, > 10 y > 15, y velocidad máxima de flujo < 15, < 12 y < 10 mL/seg) se observó una regresión unilateral hacia la media que determinó que los voluntarios "más" sintomáticos (o sea, los pacientes) siguieran mostrando una variación natural considerable durante la segunda evaluación, pero que el efecto neto fuese hacia la "mejoría"; esto es, hacia puntajes más bajos y velocidades de flujo más elevadas. Por ejemplo, cuando se consideran solo pacientes con puntajes IPSS mayores que 10, la diferencia media entre la primera y la segunda evaluación fue de 19,9 frente a 18,8 puntos, o −1,1 ($p < 0,05$). Asimismo, cuando solamente se consideraron sujetos con velocidad máxima de flujo menor que 12 mL/seg, la diferencia media entre la primera y la segunda evaluación fue de 9,3 contra 10,9 mL/seg, o +1,6 mL/seg ($p < 0,01$) (cuadro 38-5).

Estas observaciones ilustran con claridad que una regresión unilateral hacia la media inducida y controlada por la rigurosidad de los criterios de inclusión puede conducir a una "mejoría" significativa de cualquier parámetro para el que se haya fijado un umbral durante el screening basal. Es probable que este efecto puramente matemático sea operativo en muchos de los estudios en los que los parámetros indicadores se miden mediante algún tipo de escala numérica y en los que se aplican criterios de selección basales.

Los *grupos controles* de hombres aleatorizados en un grupo sin terapéutica, un grupo tratado con placebo o uno con tratamiento simulado, y comparados con un grupo apareado de hombres que reciben intervenciones terapéuticas activas también están sujetos a una variedad de sesgos. En tanto que *cohortes con observación expectante,* estos participantes mantienen un contacto constante con los médicos, saben por la planificación del estudio que fueron aleatorizados en los grupos en los que el tratamiento se percibe como menos eficaz o ineficaz, y por estos motivos es posible que el umbral para pasar al tratamiento activo sea más bajo que en la población general. Por el contrario, es posible que un sentido de la obligación contraída determine que estos sujetos decidan continuar con el seguimiento hasta la finalización del ensayo para recién entonces elegir un tratamiento activo. Estos participantes también están sujetos al sesgo de re-

Cuadro 38-5. *Media ± DE y espectro de valores del índice de síntomas AUA para las pruebas #1 y #2**

Selección		*Media ± DE*	*Rango*	*IC del 95% para la diferencia media*	*Prueba-t*	*N*
Todos los sujetos	#1	12,1 ± 8,8	0-32	−0,39	0,133	145
	#2	11,7 ± 9,0	0-32	−1,1-0,29		
> 7 a #1	#1	17,8 ± 6,5	9-32	−0,97	0,035	88
	#2	16,8 ± 7,7	0-32	−2-0,08		
> 10 a #1	#1	19,9 ± 5,6	11-32	(1,1	0,036	70
	#2	18,9 ± 6,9	0-32	−2,2-0,1		
> 15 a #1	#1	22,0 ± 4,6	16-32	−1,4	0,026	54
	#2	20,6 ± 6,6	0-32	−2,8-0,01		

* Diferencia media entre ambas pruebas y el intervalo de confianza (IC) del 95% para *todos* los sujetos y los censurados sobre la base de la prueba ±1 > 7 puntos, > 10 puntos y > 15 puntos. Comparación estadística entre las pruebas ±1 y ±2 por prueba. Nótese la reducción de la cantidad de pacientes disponibles para el seguimiento debido a la censura, lo que afecta el poder de la prueba estadística.
De Sech SM, Montoya JD, Bernier PA et al. The so-called "placebo-effect" in benign prostatic hyperplasia treatment trials represents partially a conditional regression to the mean induced by censoring. Urology 1998; 51:242-250.
AUA, American Urological Association.

gresión unilateral hacia la media comentado antes, dado que para su selección también se aplicaron criterios de inclusión/exclusión.

Aunque sean más difíciles de conducir y más onerosos, los estudios longitudinales basados en la población representan el método más apropiado para comprender la evolución natural de la enfermedad. En estos casos la regresión unilateral hacia la media no representa un problema, dado que los participantes no se seleccionan sobre la base de criterios de inclusión/exclusión. Dado que no se establece un diagnóstico formal, la evolución natural puede tener lugar sin interferencias por nociones preconcebidas acerca de los síntomas, los puntos finales del ensayo u otros factores que generan sesgos en las cohortes con observación expectante de hombres diagnosticados (y por lo tanto rotulados) o en grupos control de sujetos con diagnóstico. No obstante, es importante tener presente que la mera necesidad de monitorizar la evolución natural, o sea, la necesidad de formular preguntas, realizar estudios y administrar tratamientos, se contradice con el concepto de "evolución natural", lo que implica que ciertos sesgos sean inevitables aun en el contexto más cercano al ideal.

Estudios con observación expectante

En épocas pasadas algunos investigadores intentaron el seguimiento conservador de cohortes de hombres con un diagnóstico de STUI o HPB (cohorte con observación expectante), pero los escasos artículos publicados carecen de rigor científico y valor informativo, y tienen limitaciones significativas. En estos ensayos no se estableció una definición precisa de los criterios de inclusión/exclusión, el seguimiento y el cumplimiento fueron deficientes, las herramientas de evaluación no se detienen de manera apropiada o fueron insuficientes, y el recuento de los pacientes fue incompleto. Estos estudios aportaron información relacionada con la probabilidad de alteraciones de los síntomas y la magnitud de la modificación de la velocidad de flujo.

Se comunicaron cinco de estos ensayos entre 1919 y 1988, con el reclutamiento de un total de 456 pacientes y un período de seguimiento que varió entre 3 y 6 años (Clarke y col., 1919; Craigen y col., 1969; Birkhoff y col., 1976; Ball y col., 1981; Kadow y col., 1988). Se comunicó una modificación del estado sintomático en los 456 pacientes, aunque en ninguno de estos estudios se utilizó una escala cuantitativa para evaluar la severidad de los síntomas. Se dispuso de datos acerca de la velocidad de flujo urinario y el volumen de orina residual para 223 y 197 pacientes, respectivamente. La velocidad máxima de flujo disminuyó un 66% y mejoró un 20%. El volumen de orina residual aumentó (35%), disminuyó (37%) o permaneció inalterado (28%) en una cantidad similar de pacientes. La modificación media de la velocidad máxima de flujo (en los casos en los que se dispone de esta información) fue de +2,2 mL/seg (de una media de 9 a una de 11,2), o un 24%, mientras que la modificación media del volumen de orina residual fue de +37 mL (de una media de 115 a 152), o el 32%. Los datos relacionados con la mejoría de los síntomas se comunicaron en la forma de resultados binarios (mejoría contra ausencia de mejoría). **La probabilidad media de cualquier tipo de mejoría de la severidad de los síntomas en estos estudios es del 42,5% (IC del 90%: 30,8 a 54,8) según los resultados de métodos de cálculo metaanalíticos** (Eddy y col., 1990; Eddy y Hasselblad, 1992).

Watson y col. (1995) utilizaron un enfoque más preciso que consistió en el seguimiento de un grupo control sin tratamiento de hombres con diagnóstico de STUI y HPB. Se aleatorizó un total de 556 hombres con síntomas moderados y puntaje de síntomas de Madsen-Iversen entre 10 y 20 puntos (sobre una escala de 0 a 27 puntos) en un grupo tratado con resección transuretral de la próstata (RTUP) y otro con observación expectante. Se documentaron 47 fracasos terapéuticos (definidos por muerte, infección recurrente, volumen residual de orina de más de 350 mL, aparición de cálculos vesicales, incontinencia, puntaje de síntomas de 24 o más o la duplicación del nivel sérico de creatinina en relación con el valor basal) en el grupo de observación expectante (N = 276), contra 23 fracasos terapéuticos en el grupo tratado con cirugía (N = 280) en el transcurso de un período de seguimiento de 3 años (RR: 0,48; IC del 95%: 0,3 a 0,77). Sesenta y cinco (24%) hombres asignados al grupo de observación expectante se trataron con intervención quirúrgica durante el seguimiento, y 20 de estas intervenciones se debieron a fracaso terapéutico. La mayoría de estos pacientes manifestó un grado mayor de molestia en el momento inicial, y alrededor de un 40% de los sujetos clasificados dentro de esta categoría experimentó una mejoría del grado de molestia relacionado con dificultades de la micción, un porcentaje sorprendente si se considera que es similar al global estimado (42,5%) a partir de los estudios de la evolución natural de la enfermedad. Después de 3 años de seguimiento los aleatorizados en el grupo con observación expectante que no tuvieron fracaso terapéutico ni fueron tratados con intervención quirúrgica, mostraron una mejoría leve, pero apreciable, de casi todos los parámetros evaluados, incluido un aumento de +0,4 mL/seg de la velocidad máxima de flujo.

En época más reciente se comunicó una actualización de este estudio correspondiente a un período de 60 meses en la que se publicaron datos derivados de 966 pacientes-años de seguimiento en el grupo tratado con RTUP y 990 sujetos-años en el grupo tratado con observación expectante (Flanigan y col., 1998). La tasa de fracaso terapéutico fue del 21% para los individuos con observación expectante y del 10% para el grupo tratado con RTUP, y los resultados de todos los parámetros evaluados fueron mejores en el grupo tratado con RTUP (cuadro 38-6). Durante el seguimiento, 76 (27%) de los individuos con observación expectante pasó al grupo tratado con RTUP; la estimación de Kaplan-Meyer a los 5 años de la tasa de cruzamiento al grupo tratado con RTUP fue del 36%, la cantidad de pacientes que pasó de la observación expectante a la cirugía en forma programada fue dos veces mayor que la que debió operarse por una falla del tratamiento. **El factor de mayor valor para predecir la necesidad de efectuar una intervención quirúrgica programada en pacientes asignados al grupo con observación expectante fue un grado elevado de molestia sintomática al iniciar el estudio** (fig. 38-14).

Cuadro 38-6. *Resultados del seguimiento prolongado, análisis por intención de tratar*

Evolución	*RTUP, n = 280*	*Observación expectante n = 276*	*Riesgo relativo‡*	*Valor de p*
Fracaso terapéutico	28	58	0,476	0,0004
Muerte	16	12	1,311	0,562
Retención urinaria	1	9	0,110	0,011
Volumen residual elevado	5	19	0,259	0,003
Azoemia*	3	2	1,479	1
Cálculos vesicales	0	1		0,496
Incontinencia	4	8	0,493	0,259
Puntaje de síntomas elevado†	1	13	0,076	0,0008
Pérdida durante el seguimiento	16	18	0,876	0,726
Retiro del consentimiento	57	36	1,561	0,023
Cáncer de próstata	24	11	2,151	0,035

* La azoemia se definió por la duplicación del nivel de creatinina basal o un nivel sérico de creatinina mayor que 3 mg/dL.
† El puntaje de síntomas elevado se definió como un valor de 21 o mayor en dos mediciones seguidas o un valor de 24 o mayor en una sola determinación.
‡ Riesgo relativo de resección transuretral de la próstata (RTUP) en relación con la observación expectante.
De Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH et al. Five-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: A Department of Veteran Affairs Cooperative Study. J Urol 1998; 160:12-16.

En el análisis independiente se demostró que los pacientes que pasaron de la observación expectante a la RTUP tuvieron menor grado de mejoría de los parámetros evaluados que los individuos tratados al inicio con una RTUP (cuadro 38-7). En muchos casos las diferencias entre los grupos resultaron significativas desde los puntos de vista estadístico y clínico. Después de una RTUP es razonable esperar una reducción del puntaje de síntomas en el orden de 11 puntos (en el grupo con puntaje sintomático elevado inicial) y una mejoría de la velocidad máxima de flujo urinario en el orden de 8,7 mL/seg (en el grupo con velocidad máxima de flujo reducida inicial); sin embargo, en los hombres operados después de un ensayo infructuoso con observación expectante las mejorías observadas después de la RTUP fueron de solamente −8 puntos y +4,7 mL/seg. **Esta observación permite suponer que durante el período de observación expectante antes del pasaje a la cirugía se produjeron lesiones irreversibles que impidieron que la mejoría de los síntomas y la velocidad máxima de flujo fuesen de la misma magnitud que las observadas en los hombres tratados al inicio con una RTUP.**

Grupos placebo y control con tratamiento simulado en ensayos aleatorizados

Para evaluar muchos de los parámetros e indicadores de interés se dispone de datos derivados de *grupos controles con placebo o un tratamiento simulado* y comparados con grupos similares tratados con fármacos o dispositivos.

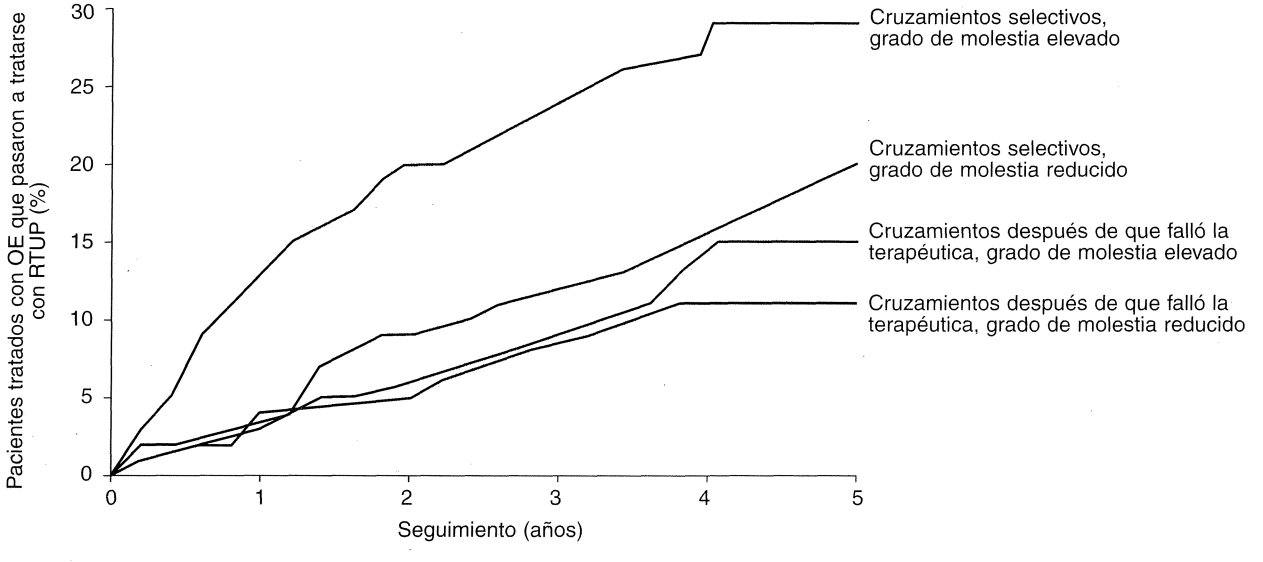


Fig. 38-14. Porcentaje de pacientes cruzados del tratamiento con observación expectante (OE) al tratamiento con resección transuretral de la próstata (RTUP) según los puntajes de molestia iniciales y el protocolo de RTUP programada contra intervención después del fracaso del tratamiento. (De Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH et al. Five-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: A Department of Veterans Affairs cooperative study. J Urol, 1996; 160:12-16; exposición 16-17.)

Cuadro 38-7. *Modificaciones en relación con los valores basales a los 60 meses de seguimiento en pacientes al inicio asignados en forma aleatoria al grupo tratado con RTUP (1), asignados al azar al grupo de observación expectante y que permanecieron en él (2) y asignados al inicio al grupo tratado con observación expectante, pero que en algún momento del seguimiento se cruzaron al grupo tratado con RTUP (3)*

	Grupo	Valor basal alto	Valor basal bajo
Puntaje de síntomas	1	−11,0*†	−7,7*†
	3	−8,0‡	−6,2
	2	−5,8	−2,2‡
Velocidad máxima de flujo	1	4,6†	8,7*†
	3	2,9‡	4,7‡
	2	−2,2	2,2
Volumen residual de orina	1	−100*†	−19
	3	−81‡	−24
	2	−50	−7
Puntaje de molestias	1	−34,9†	14,7†
	3	42,3‡	−7,2
	2	−10,7	1,6

* Valor *p* del grupo 1 vs. el grupo 3.
† Valor *p* del grupo 1 vs. el grupo 2.
‡ Valor *p* del grupo 3 vs. el grupo 2.
RTUP, resección transuretral de la próstata.
De Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH et al. Five-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: A Department of Veteran Affairs Cooperative Study. J Urol, 1998; 160:12-16.

Grupos control con placebo

Se analizaron los datos provenientes de 1.417 pacientes tratados en 45 grupos placebo de ensayos controlados para establecer las pautas generales para el diagnóstico y el tratamiento de la HPB ("Guidelines for the Diagnosis and Treatment of BPH") publicadas por la Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) en 1994 (McConnell y col., 1994). **El cuadro 38-8 permite una comparación directa entre los resultados de los estudios con observación expectante mencionados antes y los resultados en estos grupos de control con placebo, en ambos casos resumidos mediante técnicas metaanalíticas.** No se logró identificar una diferencia significativa entre las dos modalidades de tratamiento para ninguno de los parámetros evaluados. No obstante, hay varios aspectos que justifican un comentario.

En contraposición con el seguimiento a largo plazo efectuado en los estudios con observación expectante, los estudios con placebo forman parte de los ensayos terapéuticos médicos a corto o mediano plazo con una duración que varió entre 3 días y 52 semanas (media: 13 semanas). En todos estos ensayos los pacientes ignoraban qué tipo de tratamiento recibían, lo que implica que la probabilidad de recibir un tratamiento activo era del 50% (o mayor en el caso de una aleatorización 2:1 o 3:1). El abandono de estos estudios debido a una falla terapéutica no posee la misma importancia que en los estudios con observación expectante, en los que los pacientes aceptaron un enfoque terapéutico conservador sabiendo que es posible que fracase (o sea, el tratamiento puede fallar y deberán pasar a un grupo de tratamiento activo). En algunos estudios controlados con placebo se formula la promesa (manifiesta o tácita) de que después de completar el ensayo el paciente será elegible para un tratamiento activo "libre" o será "transferido" a la lista de espera para cirugía (este enfoque se aplica con exclusividad en los estudios realizados en Gran Bretaña). La preparación inactiva administrada debería agregarse en teoría al efecto placebo y en consecuencia mejorar los resultados en relación con los registrados en los estudios con observación expectante.

Cuadro 38-8. *Comparación de distintos indicadores de resultados después de la observación expectante y el tratamiento con placebo*

Indicadores	Observación expectante	Placebo
Cantidad total de pacientes	456	1417
Probabilidad de aumento de la velocidad de flujo	19,7%	35,8%
Probabilidad de ausencia de cambios de la velocidad de flujo	14,2%	41,1%
Probabilidad de disminución de la velocidad de flujo	66,1%	23,1%
Modificación media de la velocidad de flujo (mL/seg) entre antes y después del tratamiento	9,0-11,2	9,1-9,7
Diferencia (mL/seg) y modificación porcentual	+2,2/+24,4%	+0,6/+6,6%
Probabilidad de disminución del volumen residual de orina	35,0%	38,0%
Probabilidad de ausencia de cambios del volumen residual de orina	28,0%	26,1%
Probabilidad de aumento del volumen residual de orina	37,0%	35,9%
Modificación media del volumen residual de orina (mL) entre antes y después del tratamiento	115-152	87-76
Diferencia (mL) y modificación porcentual	+37/+32,2%	−11/−12,6%
Probabilidad de mejoría de los síntomas	41,7%	41,7%
Probabilidad de ausencia de cambios de los síntomas	25,8%	53,5%
Probabilidad de agravamiento de los síntomas	32,4%	4,7%
Probabilidad media de mejoría de los síntomas*	41,7%	41,7%
IC del 90% para la mejoría de los síntomas*	30,8-54,8%	26,3-65,1%

* Calculado mediante el método de perfil de confianza utilizando la ecucación jerárquica de Bayes (Eddy y Hasselblad, 1992).
IC, intervalo de confianza.
Adaptado de McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC et al. Benign prostatic hyperplasia: Diagnosis and treatment. Clinical Practice Guideline, Number 8. Rockville, Md, Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, 1994.

Sin embargo, se estima que la probabilidad de que un paciente mejore es de alrededor de un 40% en los estudios con observación expectante no controlados, los ensayos aleatorizados para comparar la observación expectante con la RTUP y los grupos combinados tratados con placebo. Las modificaciones de la velocidad máxima de flujo y el volumen de orina residual también fueron similares y de baja magnitud en los tres grupos (véase cuadro 38-8). Es evidente que un 40% de los pacientes manifiesta algún tipo de mejoría y que las fluctuaciones mínimas de la velocidad máxima de flujo y el volumen de orina residual representan el "efecto placebo" de fondo contra el que deben compararse las modificaciones más sustanciales de estos parámetros observadas en distintas formas de tratamiento activo.

Grupos control con tratamiento simulado en ensayos terapéuticos con dispositivos para la hiperplasia prostática benigna

Hay numerosas técnicas terapéuticas con dispositivos mínimamente invasivos para el tratamiento de la HPB, y estos métodos se probaron en ensayos controlados con tratamiento simulado y una planificación abierta, a simple ciego e incluso a doble ciego. Aunque en la mayoría de estos ensayos se compararon diversos tipos de técnicas terapéuticas basadas en el uso de calor (hipertermia o termoterapia transrectales o transuretrales) con un tratamiento simulado, un investigador comparó la dilatación con balón con una cistoscopia "simulada" en un ensayo aleatorizado a doble ciego que incluyó a 33 hombres con HPB (Lepor y col., 1992a).

Los análisis pueden basarse en los resultados del ensayo que comparó la dilatación con balón con la cistoscopia, de un ensayo multicéntrico en el que se comparó la hipertermia transrectal o transuretral con un tratamiento simulado (Abbou y col., 1994) y de cinco ensayos basados en la termoterapia con microondas transuretrales (TUMT) y sus grupos controles respectivos con tratamiento simulado (Blute y col., 1993; Ogden y col., 1993; Bdesha y col., 1994; de la Rosette y col., 1994). Si bien el puntaje medio de severidad antes del tratamiento difiere en los distintos ensayos, las mejorías medias de la severidad de los síntomas en los grupos que recibieron terapéutica simulada varió del 5,2 al 15,6% (en una escala del 100%), mientras que los sujetos tratados en forma activa con termoterapia mostraron mejorías que variaron entre el 27 y el 37,8%, que en la mayoría de los casos equivalieron al doble del porcentaje documentado en el grupo con tratamiento simulado. El ensayo multicéntrico con hipertermia representa la excepción en el sentido de que la mejoría observada en la cohorte que recibió tratamiento activo fue similar a la del grupo con tratamiento simulado (que no difiere en mayor medida de la observada en otros ensayos controlados con tratamiento simulado). Las modificaciones de la velocidad máxima de flujo urinario muestran un patrón similar. Salvo escasas excepciones, las modificaciones de la velocidad máxima de flujo mostraron escasa mejoría o deterioro (0,5; 0,6; –0,2, –1 mL/seg), mientras que en los grupos que recibieron tratamiento activo se documentaron mejorías significativas, salvo en el ensayo con hipertermia.

Efecto placebo/tratamiento simulado y severidad de los síntomas iniciales

Reviste considerable interés establecer en qué medida el efecto del placebo o del tratamiento simulado dependen del estado inicial del paciente. Esta influencia podría relacionarse con la severidad de los síntomas, el grado de molestia, la calidad de vida, la velocidad máxima de flujo o cualquier otro parámetro basal. Aunque hasta el presente son pocos los investigadores que comunicaron los resultados estratificados según los parámetros iniciales, es posible analizar los resultados de un ensayo multicéntrico controlado con placebo para evaluar la administración de un bloqueante α-adrenérgico de 12 meses de duración (Roehrborn y col., 1996). Si bien en este estudio la cohorte con tratamiento activo tuvo casi el doble de mejoría para todos los parámetros evaluados, en los sujetos que recibieron placebo se observaron mejorías que variaron entre 1,4 puntos (4,6%) y 7,5 puntos (21,4%) en orden creciente de puntaje de severidad inicial. En términos globales la mejoría comprobada en la cohorte que recibió placebo fue de 3,3 puntos (10,6%).

Se comunicó un aumento similar del efecto placebo relacionado con mayor severidad de los síntomas iniciales en pacientes tratados con finasterida en ensayos de fase III (Gormley y col., 1992). Cabe suponer que la severidad de los síntomas iniciales también podría afectar los resultados del tratamiento simulado observado en los ensayos con dispositivos terapéuticos. **Este fenómeno podría deberse a un aumento de la expectativa entre los pacientes con síntomas iniciales más severos o meramente a una regresión hacia la media.**

Evolución natural y progresión de la enfermedad en los grupos que recibieron placebo a largo plazo

Las diferencias entre las alteraciones de los parámetros y los indicadores en los *grupos controles* con *placebo/tratamiento simulado* contra los *estudios longitudinales basados en la población* se atenúan si el control con placebo se lleva a cabo durante un período suficientemente prolongado para permitir que se produzcan las modificaciones asociadas con la evolución natural de la enfermedad.

En el Proscar long-term Efficacy and Safety Study, PLESS, se llevó a cabo el seguimiento de una cohorte de más de 3.000 hombres con síntomas moderados y aumento de tamaño de la glándula prostática aleatorizados en un grupo tratado con finasterida, 5 mg/día, y otro con placebo durante más de 4 años (McConnell y col., 1998). En la mayoría de los grupos controles, tanto con placebo como con tratamiento simulado, el efecto placebo combinado que interfiere en la evolución natural se mantuvo durante todo el estudio. No obstante, en este ensayo de 4 años de duración el puntaje sintomático medio y la velocidad máxima de flujo media tendieron a retornar hacia los niveles iniciales después de una respues-

ta inicial típica al placebo (McConnell y col., 1998). En consecuencia, las modificaciones de los parámetros estimados después de producido el efecto placebo inicial podrían representar la evolución natural de la enfermedad. Otros indicadores válidos de la evolución natural de la enfermedad son las tasas de retención urinaria aguda o intervención quirúrgica y la modificación del volumen prostático, dado que estos parámetros están sujetos a un efecto placebo mínimo o nulo.

Los datos derivados de casi 1.500 hombres incluidos en el grupo placebo de este ensayo permiten un análisis detallado de la respuesta al placebo y la evolución natural ulterior estratificados según parámetros iniciales. Se observó que en hombres con HPB hay una correlación relativamente firme entre el volumen prostático y el nivel sérico de PSA (Roehrborn y col., 1999a). En el PLESS, solo un 10% de los pacientes se evaluó con mediciones basales y anuales del volumen prostático mediante RM helicoidal intrarrectal. Con la premisa de que el nivel sérico de PSA era un parámetro adecuado para predecir el volumen de la próstata, el análisis se llevó a cabo al inicio para el nivel de PSA y abarcó a los 1.500 hombres que recibieron placebo.

Si la población se estratifica de acuerdo con el nivel sérico de PSA en tercios con un nivel sérico de PSA de 0-1,3; 1,4-3,2 y 3,3-10 ng/mL es posible identificar tres patrones diferentes relacionados con el puntaje sintomático y la velocidad máxima de flujo (fig. 38-15) (Roehrborn y col., 1999c). Si bien la respuesta inicial al placebo del tercio con niveles séricos de PSA más bajos en lo que respecta al puntaje de síntomas y la velocidad máxima de flujo se mantuvo durante el transcurso de los 4 años de seguimiento, el tercio intermedio se asoció con un deterioro lento de los síntomas hacia los niveles basales y, en esencia, la evolución natural y la progresión de la enfermedad no indicaron un aumento de la velocidad máxima de flujo. En el tercio de niveles séricos de PSA más elevados el puntaje de síntomas aumentó en forma constante con el tiempo después de una respuesta inicial al placebo en el orden de –1,5 puntos. En el curso de los años siguientes el puntaje se incrementó en 0,5 puntos por año, lo que determinó que al final del estudio se encontrase en los niveles basales. La respuesta inicial con una mejoría de la velocidad máxima de flujo se contrarrestó por completo por la evolución natural y la progresión de la enfermedad después de transcurridos 2 años; al

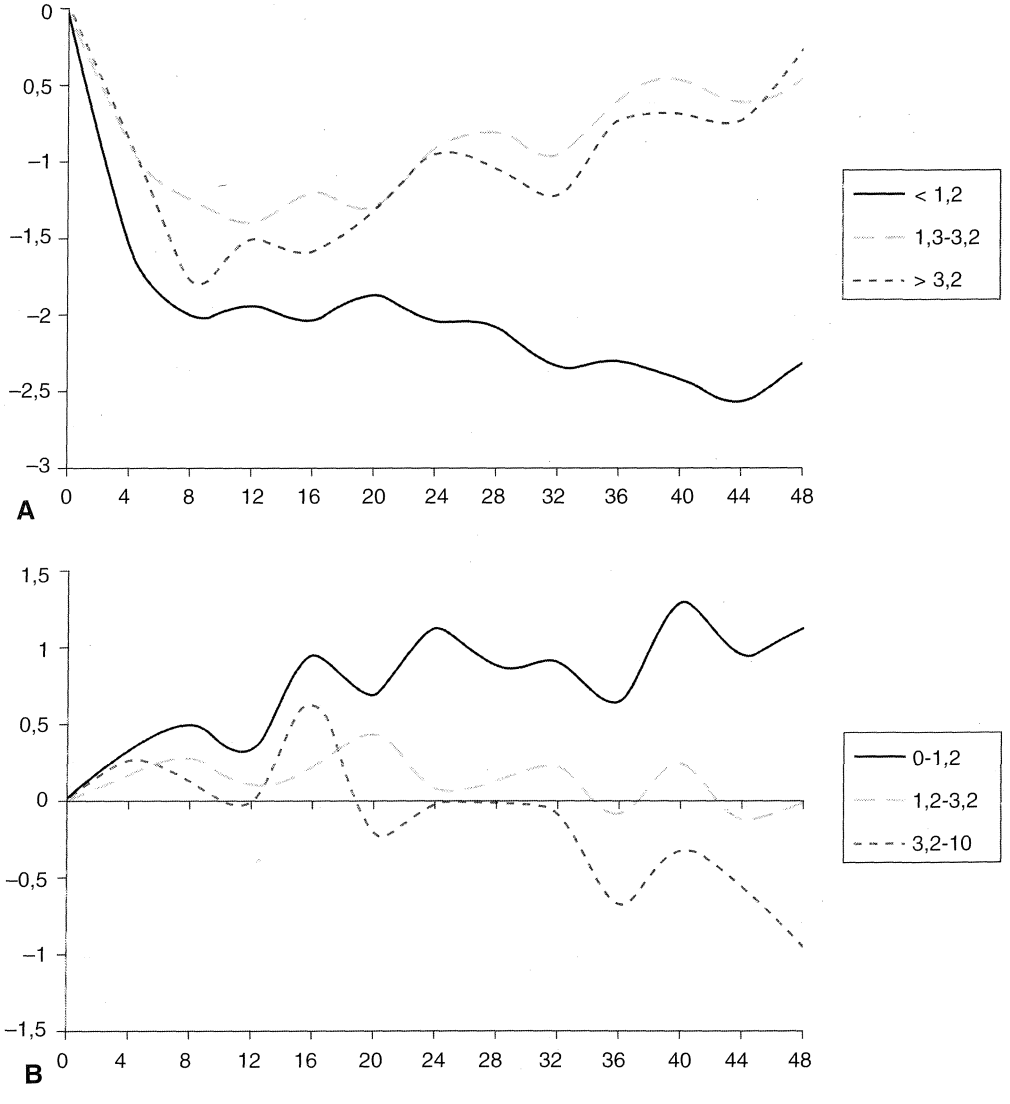


Fig. 38-15. Media ± IC del 95% para el puntaje de síntomas (**A**) y la velocidad máxima de flujo (**B**) en pacientes con placebo en el Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study (PLESS) estratificados según el nivel sérico de antígeno prostático específico (PSA). (**A** y **B**, de Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D et al. Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: Results of a four year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. PLESS Study Group. Urology, 1999; 54:662-669.)

finalizar el estudio se documentó un deterioro de la velocidad máxima de flujo en el orden de −1 mL/seg (véase fig. 38-15B). Cuando los 150 pacientes para quienes se disponía de mediciones del volumen prostático se dividieron en tercios (14-41 mL, 42-57 mL, 58-150 mL) se obtuvieron resultados similares relacionados con las modificaciones de los síntomas y la velocidad máxima de flujo en el curso del tiempo.

En el PLESS también se evaluaron en forma periódica las molestias resultantes de los síntomas urinarios, la calidad de vida específica para la enfermedad, aspectos de la función sexual y la sensación de bienestar general. Es sorprendente que el nivel sérico de PSA inicial también permita predecir, después de una respuesta inicial al placebo, la velocidad de deterioro del grado de molestia, la calidad de vida y ciertos aspectos de la función sexual (Bruskewitz y col., 1999) (fig. 38-16).

Por primera vez, el PLESS y el grupo placebo control correspondiente permitieron el estudio de la evolución natural y la progresión de la enfermedad en una cohorte seleccionada de acuerdo con la presencia de síntomas moderados y otras evidencias de enfermedad (a diferencia de un estudio basado en la población) sobre el antecedente de la respuesta inicial al placebo.

Relación entre el efecto placebo/simulación y la percepción de mejoría

Barry y col. (1995b) comunicaron observaciones importantes después de la evaluación de la relación entre alteraciones del índice de síntomas de la AUA y el índice de mejoría global en más de 1.200 hombres incluidos en un ensayo de tratamiento médico de la HPB. Los investigadores observaron que una media del índice de síntomas de la AUA de 3,1 puntos se asoció con ligera mejoría; sin embargo, esta relación resultó estrictamente dependiente del índice de síntomas de la AUA. Para que los pacientes pudiesen percibir una mejoría leve, moderada o pronunciada se requirieron disminuciones crecientes del índice de síntomas de la AUA a medida que la severidad de los síntomas basales era mayor. En pacientes con puntajes iniciales reducidos y elevados, este descenso debió ser de −7,4 puntos contra −15,3 puntos, respectivamente, para percibir mejoría pronunciada; −4 puntos contra −8,7 pa-

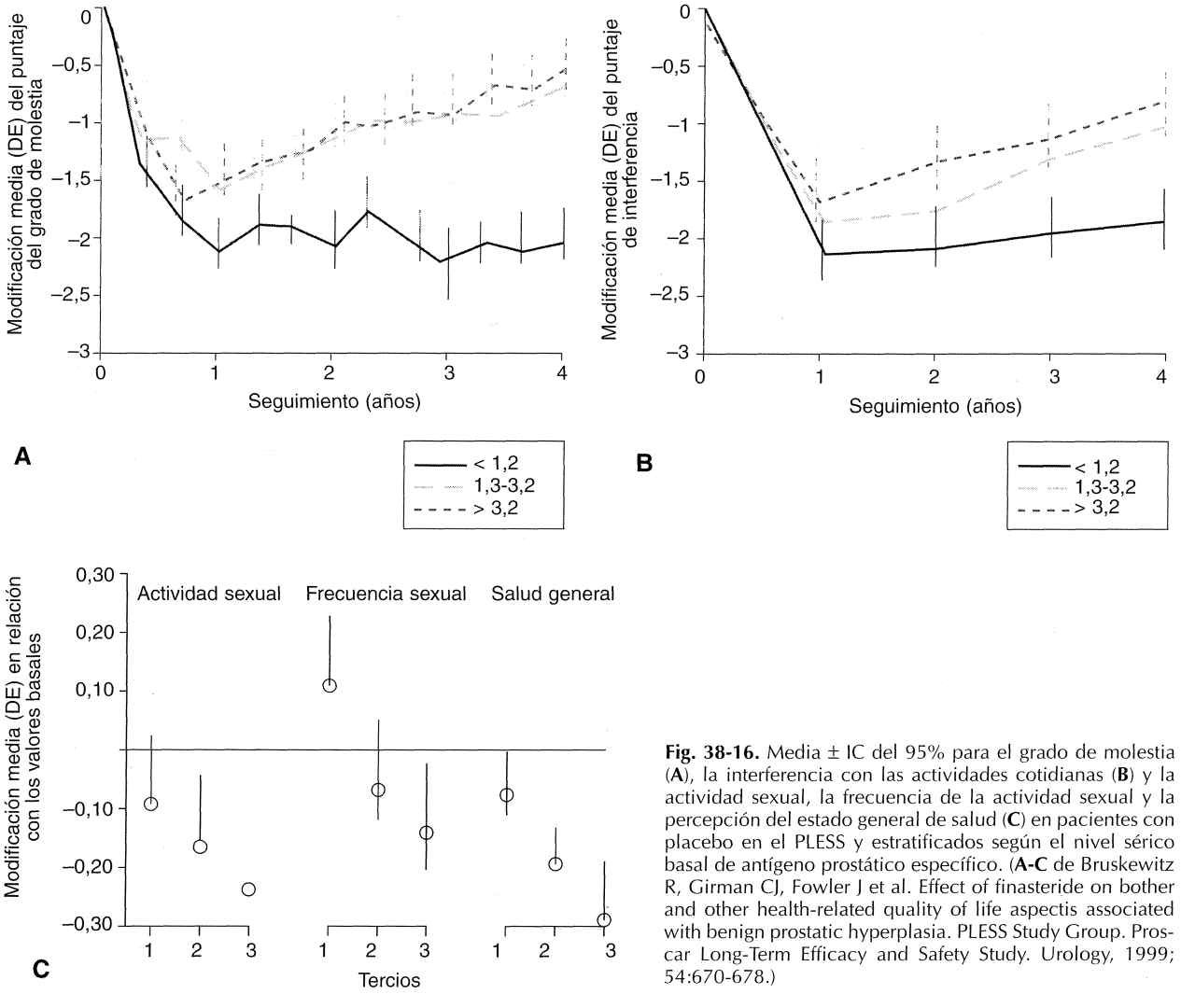


Fig. 38-16. Media ± IC del 95% para el grado de molestia (**A**), la interferencia con las actividades cotidianas (**B**) y la actividad sexual, la frecuencia de la actividad sexual y la percepción del estado general de salud (**C**) en pacientes con placebo en el PLESS y estratificados según el nivel sérico basal de antígeno prostático específico. (**A-C** de Bruskewitz R, Girman CJ, Fowler J et al. Effect of finasteride on bother and other health-related quality of life aspectis associated with benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study. Urology, 1999; 54:670-678.)

Cuadro 38-9. *Modificación de la severidad de los síntomas entre una encuesta y la siguiente**

			Severidad durante el año siguiente (%)			
Severidad	*Año*	*Cantidad de pacientes*	*Nula*	*Leves*	*Moderados*	*Severos*
Nula	Basal	293	83,6	12,3	2,7	1,4
	Año 1	223	83,9	9,0	2,2	4,9
Leves	Basal	88	18,2	55,7	11,4	14,8
	Año 1	84	33,3	52,4	8,3	6,0
Moderados	Basal	38	7,9	31,6	26,3	34,2
	Año 1	27	3,7	33,3	22,2	40,7
Severos	Basal	35	22,9	17,1	11,4	48,6
	Año 1	31	9,7	22,6	12,9	54,8

Los pacientes tratados con una prostatectomía durante el año anterior se excluyeron de la encuesta ulterior.
Adaptado de Diokno AC, Brown MB, Goldstein N, Herzog AR. Epidemiology of bladder enptying symptoms in elderly men. J Urol 1992; 148:1817-1821.

ra percibir mejoría moderada; −1,9 puntos contra −6,1 puntos para percibir mejoría leve; −0,2 puntos contra −2 puntos para ausencia de mejoría y +3,3 puntos contra +12 puntos para percibir empeoramiento de la enfermedad.

Estudios longitudinales basados en la población

Diokno y col. (1992) aportaron estimaciones de la prevalencia, la incidencia y la remisión de los STUI en 803 hombres de 60 años o más residentes en la comunidad. La incidencia anual de cirugía prostática fue del 2,6 y el 3,3% durante el primero y el segundo año de seguimiento. La prevalencia de como mínimo un síntoma fue del 35%, con tasas de incidencia anuales del 16,4% y el 16,1% durante el primero y el segundo año de seguimiento, respectivamente. También se observaron casos de remisión, dado que se demostró que el 22,9% de los pacientes con síntomas severos en condiciones basales fueron asintomáticos durante el seguimiento. En el cuadro 38-9 se presentan los detalles de las modificaciones de la severidad de los síntomas entre una encuesta y la siguiente. El análisis de estos datos revela con claridad una tendencia hacia la fluctuación y la remisión espontánea de los síntomas y la regresión hacia la media.

Garraway y col. condujeron un estudio de STUI en cuatro localidades de Forth Valley, Escocia, en hombres de 40 a 79 años. Los autores definieron la HPB por un volumen prostático mayor que 20 mL en la ETR y una velocidad máxima de flujo menor que 15 mL/seg, y utilizaron un umbral de severidad de los síntomas más bajo (Garraway y col., 1991, 1993a, 1993b; Tsang y Garraway, 1993). Según esta definición, la prevalencia de HPB en condiciones basales aumentó de un 14% en hombres de 40 a 50 años al 43% en sujetos de 60 a 70 años, y alrededor de la mitad de los individuos manifestó que los STUI y la HPB interferían con las actividades cotidianas. Se comunicaron datos relacionados con el seguimiento durante 1 y 3 años (Garraway y col., 1993a; Lee y col., 1996). **Entre las determinaciones iniciales y el seguimiento a los 3 años, el porcentaje de hombres con síntomas moderados aumentó del 34 al 45%, y se observaron incrementos significativos del puntaje de síntomas para 8 de 12 síntomas evaluados y también de acuerdo con el AUA Symptom Index (de 6,37 a 7,88, p < 0,0001)** (Lee y col., 1996). **En forma paralela al aumento de la frecuencia y la severidad de los síntomas también se documentó un incremento de las molestias en el transcurso del tiempo** (fig. 38-17), **y el porcentaje de hombres que manifestó interferencia con dos o más actividades cotidianas aumentó del 26 al 41%, con tres o más actividades del 18 al 27% y con cuatro o más actividades del 15 al 18%. En este ensayo se demostró con claridad que los STUI y la HPB son progresivos, aunque con una pendiente de progresión muy plana.**

El estudio más informativo acerca de la evolución natural de la enfermedad es el Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status among Men, que aportó información importante acerca de la prevalencia y la severidad de los síntomas urinarios, el grado de molestia, de preocupación y de limitación, la calidad de vida relacionada con los síntomas y la relación entre los síntomas y otros parámetros, como velocidad de flujo, volumen prostático y nivel sérico de PSA (Oesterling y col., 1993, 1994; Guess y col., 1993; Jacobsen y col., 1993; Girman y col., 1994, 1995; Roberts y col., 1994a).

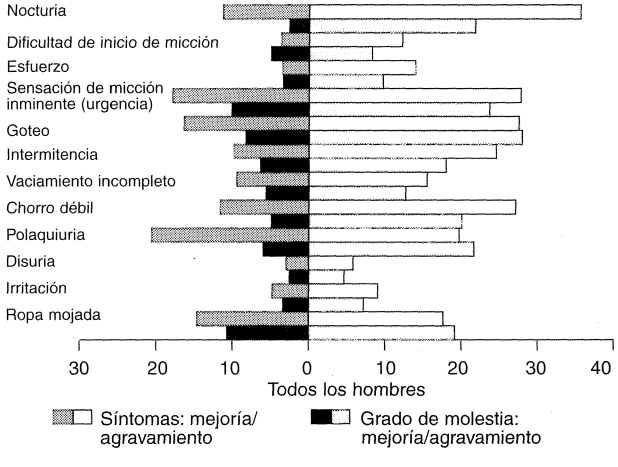


Fig. 38-17. Modificaciones de los síntomas urinarios y el grado de molestia entre la evaluación inicial y el seguimiento a los 3 años. (De Lee AJ, Russell EB, Garraway WM, Prescott RJ. Three-year follow-up of a community-based cohort of men with untreated benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 1996;30:11-17.)

La continuación del seguimiento de esta cohorte permitió obtener datos relacionados con las modificaciones longitudinales de los síntomas y la velocidad de flujo en el curso del tiempo en este estudio basado en la población. De 904 hombres que manifestaron inicialmente ausencia de síntomas o síntomas leves (índice de síntomas de la AUA: 0-7 puntos), 118 comunicaron síntomas moderados a severos (índice de síntomas de la AUA: > 7 puntos) a los 18 meses y 196 lo hicieron a los 42 meses de seguimiento (Jacobsen y col., 1995a). Sin embargo, 47 sujetos que padecían síntomas moderados a severos a los 18 meses no los presentaban o éstos eran leves a los 42 meses. Luego de este período se documentó un aumento promedio del IPSS de 0,18 (IC del 95%: 0,13 a 0,24) puntos por año de seguimiento. **La pendiente de puntaje sintomático anual promedio y la variabilidad de la pendiente aumentaron con la edad desde el momento de la determinación basal, de una media de 0,05 ± 1,06 (DE) por año entre hombres de 40-49 años a 0,44 ± 1,35 por año entre 60-69 años y disminuyeron a 0,14 ± 1,42 por año entre 70-79 años** (Jacobsen y col., 1996). **En época más reciente, los datos de 92 meses de seguimiento indicaron una modificación anual de 0,34 puntos por año, y un 31% de todos los hombres comunicaron un aumento de por lo menos 3 puntos. El mayor incremento anual se observó en hombres de 60-69 años, con 0,6 puntos por año** (Rhodes y col., 2000).

Además, los datos de 6 años de seguimiento acerca de la velocidad máxima de flujo en un subgrupo de alrededor de 500 hombres mostraron una disminución media de la pendiente de velocidad máxima de flujo de –2,1% por año (25º percentil: –4; 75º percentil: –0,6). La velocidad máxima de flujo declinó con mayor rapidez en los hombres con menor velocidad máxima de flujo y mayor edad, volumen prostático superior y mayor severidad de los síntomas iniciales (p = 0,001 en todos los casos). Después de corregir todas las variables para cada una de las otras se observó que la declinación rápida (pendiente negativa del 4,5% o más por año) era más probable entre los hombres de 70 años o más y en los que presentaban una velocidad máxima de flujo basal menor que 10 mL/seg, en comparación con los de 40 a 49 años y los que presentaban velocidad máxima de flujo de 15 mL/seg o más, respectivamente. El volumen prostático y la severidad de los síntomas no resultaron factores predictivos estadísticamente significativos de la declinación rápida de la velocidad máxima de flujo cuando se consideraron en forma simultánea ambas variables (Roberts y col., 2000).

De acuerdo con lo observado en la ETR, en estos hombres de 40 a 79 años se estimó un crecimiento prostático de alrededor de 0,6 mL/año o 6 mL por década de vida. Sin embargo, el crecimiento prostático siguió un patrón de crecimiento exponencial, con una curva estimada de 0,4 mL por año para hombres de 40 a 59 años y de 1,2 mL por año para los de 60 a 79 años (Rhodes y col., 1995). En un análisis actualizado se reveló una velocidad de crecimiento media de cerca de un 1,9% por año con independencia de la edad y los síntomas. Sin embargo, los mayores valores iniciales de PSA sérico y de volumen prostático permitieron predecir un mayor incremento anual del volumen prostático (Rhodes y col., 1999).

Complicaciones de la hipertrofia prostática benigna

Muchas de las complicaciones de la HPB progresiva son raras, y una gran parte del conocimiento relacionado con ellas deriva de estudios de casos (pacientes que se presentan con estas complicaciones) más que de la observación de cohortes para detectar su desarrollo.

Mortalidad

Entre 1950 y 1954, 17 de 24 países comunicaron tasas de mortalidad superiores a 10 por 100.000, mientras que entre 1985 y 1989 los datos provenientes de 61 países revelaron esta tasa en solo uno de ellos (Boyle y col., 1996). **La aplicación de las tasas de mortalidad de 1950 en 1990 revela que solo en los Estados Unidos se produjeron 13.681 menos muertes que las esperadas, lo que implica un progreso importante aunque imprevisto.**

Cálculos vesicales

En un estudio post mortem de envergadura se demostró que la prevalencia de cálculos vesicales era 8 veces mayor en hombres con diagnóstico histológico de HPB (3,4%) que en los controles (0,4%), pero no se indicó aumento de la incidencia de cálculos ureterales ni renales asociado con la HPB (Grosse, 1990). En un estudio destinado a comparar la observación expectante con la RTUP en hombres con síntomas moderados se observó que solo 1 de 276 pacientes asignados al grupo de observación expectante desarrolló cálculos vesicales en el curso de 3 años de seguimiento (Wasson y col., 1995). En un estudio transversal en 2.002 hombres españoles se documentó una tasa autocomunicada de cálculos vesicales del 0,7% (Hunter y col., 1996).

En la práctica clínica, el riesgo de cálculos vesicales es pequeño, y el screening de estos pacientes solo se encuentra indicado si las circunstancias lo justifican (p. ej., presencia de hematuria o micción intermitente).

Infecciones urinarias

En las series quirúrgicas antiguas la infección urinaria era la indicación principal para la intervención quirúrgica en alrededor de 12% de los casos (Holtgrewe y col., 1989; Mebust y col., 1989). **Aunque podría suponerse intuitivamente que el aumento del volumen residual de orina predispone al desarrollo de infecciones urinarias, hasta el presente se carece de evidencias indudables que avalen esta presunción.** Hunter y col. (1996) registraron una tasa de episodios de infección del tracto urinario autocomunicados del 5,2% en una encuesta transversal de 2.002 hombres efectuada en Madrid, España. No se dispone de datos derivados de estudios longitudinales en gran escala de población ni de estudios clínicos.

Descompensación vesical

Le evaluación endoscópica de la vejiga en hombres con HPB revela la progresión de la mucosa de aspecto normal hacia una trabeculación creciente, desarrollo de celdas y formación de divertículos que conduce al urólogo a predecir la evolución hacia insuficiencia del músculo detrusor. Sin embargo, en realidad es imposible determinar el momento preciso en el que comienza el proceso, la relación entre la progresión de la lesión y la presencia de HPB y obstrucción y el momento en que será necesaria la intervención para prevenir la descompensación vesical con incapacidad miccional resultante.

Muestras de biopsia obtenidas en pacientes con vejiga obstruida y trabeculada revelan depósitos de tejido conectivo denso, hallazgo similar al documentado en animales con obstrucción experimental (Gosling y Dixon, 1980; Levin y col., 1990, 2000; Chapple y col., , 1991; Gosling, 1997). Sin embargo, la fibrosis vesical se asocia con edad avanzada en personas de ambos sexos y es posible que represente una consecuencia normal del envejecimiento (Lepor y col., 1992b).

La cuestión central por resolver es determinar si la demora de la intervención puede conducir a la pérdida progresiva irreversible de la función vesical e impedir la curación que de otro modo habría sido posible. Los estudios longitudinales basados en la población y los estudios clínicos no revelaron evidencias directas de que la respuesta a este interrogante sea afirmativa. No obstante, en el estudio cooperativo Veterans Affairs (VA) en el que se comparó la observación expectante con la RTUP se indicó que los pacientes que pasaron del grupo con tratamiento conservador al grupo operado con RTUP en una fase más tardía del ensayo tuvieron menor grado (significativo) de mejoría del puntaje sintomático y la velocidad máxima de flujo en comparación con los tratados con RTUP inmediatamente después de la aleatorización (Flanigan y col., 1998).

Incontinencia urinaria

La incontinencia es una de las complicaciones más temidas de la intervención quirúrgica por HPB (McConnell y col., 1994). Aunque la incontinencia puede ser consecuencia de la HPB y la sobredistensión vesical resultante (incontinencia por rebosamiento) o de la inestabilidad del detrusor que afecta a la mitad o más de todos los pacientes con obstrucción (incontinencia de urgencia) (McConnell y col., 1994), también se asocia con el envejecimiento, y en un estudio comunitario se informó una incidencia de incontinencia del 24% y el 49% en hombres y mujeres mayores de 50 años (Roberts y col., 1998). En el estudio cooperativo VA se comunicó una incidencia de incontinencia del 4% en ambos grupos de tratamiento (conservador y quirúrgico) (Wasson y col., 1995). La tasa de incontinencia autocomunicada en un estudio transversal de 2.002 hombres españoles fue del 6,1% (Hunter y col., 1996).

Deterioro del tracto urinario superior y uremia

Las pautas generales AHCPR para la HPB indican que una media del 13,6% (espectro: 0,3 a 30%) de los pacientes que se presentan para tratarse con RTUP padece deterioro funcional renal de acuerdo con los resultados de estudios previos (McConnell y col., 1994). Los sujetos con disfunción renal tienen mayor riesgo de complicaciones luego de RTUP que los que presentan función renal normal (25 contra 17%) (Holtgrewe y col., 1989; Mebust y col., 1989), y la insuficiencia renal aumenta el riesgo de muerte en hasta 6 veces (Holtgrewe y Valk, 1962; Melchior y col., 1974). La importante base de datos de pacientes evaluados mediante estudios diagnósticos por imágenes antes de la operación revela que un 7,6% de 6.102 pacientes incluidos en 25 series presentaba indicios de hidronefrosis y que un tercio de ellos padecía insuficiencia renal (McConnell y col., 1994).

Se utilizaron los términos obstrucción silenciosa o "prostatismo" silencioso para describir la constelación de pacientes asintomáticos que terminan por evolucionar hacia la insuficiencia renal como consecuencia de la obstrucción del tracto de salida vesical. Esta complicación es rara, pero grave (Mukamel y col., 1979). En el estudio cooperativo VA, solo 3 de 280 pacientes tratados mediante cirugía y 1 de 276 sujetos en el grupo con observación expectante desarrollaron uremia renal, definida como la duplicación del nivel sérico de creatinina en relación con los valores iniciales (Wasson y col., 1995). Los casos de insuficiencia renal no se comunicaron como claramente provocados por la HPB en ninguno de los estudios de cohortes o basados en la población. No obstante, la tasa autocomunicada de un episodio de insuficiencia renal en el estudio transversal de 2.002 hombres españoles fue del 2,4% (Hunter y col., 1996).

Hematuria

Desde hace tiempo se sabe que los pacientes con HPB pueden presentar hematuria macroscópica y formar coágulos en la orina en ausencia de otra causa identificable. Evidencias obtenidas en época reciente sugirieron que en estos pacientes predispuestos a la hematuria la densidad de la microcirculación sanguínea es mayor que en los controles (Foley y Bailey, 2000). Una parte del interés renovado por la hematuria relacionada con la HPB deriva de la observación de los resultados satisfactorios del tratamiento con finasterida, fármaco que parece afectar la expresión de factores de crecimiento endotelial vascular (Foley y col., 2000). La tasa autocomunicada de hematuria en el estudio transversal de 2.002 hombres españoles fue del 2,5% (Hunter y col., 1996). En la actualidad no se dispone de estimaciones poblacionales y tasas de incidencia precisas, y el manejo clínico se basa en las circunstancias individuales.

Retención urinaria aguda

La retención urinaria aguda (RUA) es una de las complicaciones más significativas de la HPB por una diversidad de razones. En épocas pasadas esta complicación representó una indicación inmediata para la intervención quirúrgica. Las series más antiguas indican que en un 25 a un 30% de los hombres tratados con RTUP la RUA fue la indicación principal para la ope-

ración (Holtgrewe y col., 1989); **en la actualidad la mayoría de los pacientes que no logran orinar después de retirar el catéter vesical también se consideran candidatos adecuados para la intervención quirúrgica. Aunque solo sea por esta razón, la RUA es una complicación importante y temida, tanto desde el punto de vista del paciente como desde una perspectiva económica.** La retención urinaria se manifiesta por la incapacidad de orinar asociada con dolor creciente que con el transcurso del tiempo obliga a la consulta en una guardia hospitalaria, la cateterización vesical, la necesidad de consultas periódicas al médico e intentos de extracción del catéter. El cuadro evoluciona hacia la recuperación o la necesidad de intervención quirúrgica, y este proceso es penoso para el paciente e insume tiempo. En la bibliografía antigua se citaba un riesgo de recurrencia de RUA del 56 al 64% en el curso de la semana posterior al primer episodio y del 76 al 83% en hombres con diagnóstico de HPB (Breum y col., 1982; Klarskov y col., 1987; Hastie y col., 1990).

La etiología de la RUA no se conoce con certeza. Algunas de las causas presuntas comprenden infección de la próstata, sobredistensión vesical (Powell y col., 1980), **ingestión excesiva de líquido, consumo de alcohol, actividad sexual, debilidad y reposo en cama durante un tiempo prolongado** (Stimson y Fihn, 1990).

Se sugirió que el infarto prostático podría ser un mecanismo subyacente a la RUA (Graversen y col., 1989). Spiro y col. (1974) hallaron indicios de infarto en el 85% de las próstatas extirpadas por RUA, contra el 3% de las próstatas de hombres operados por otros síntomas de HPB. Por el contrario, no se detectaron indicios de infarto en seis piezas quirúrgicas de prostatectomía extirpadas de hombres operados por RUA (Jacobsen y col., 1997). Anjum y col. (1998) documentaron tasas en esencia similares de infarto en 35 hombres con RUA y en 35 sin este trastorno (1,9% contra 3%).

Desde una perspectiva clínica y pronóstica, la RUA espontánea debe diferenciarse de la provocada, aunque esta distinción está lejos de ser constante en la literatura médica. La RUA provocada se define por la incapacidad de orinar después de un episodio desencadenante; por ejemplo, intervenciones quirúrgicas no relacionadas con la próstata, cateterismo, administración de anestesia, ingestión de fármacos con efectos simpaticomiméticos o anticolinérgicos o antihistamínicos, etc. Todos los otros episodios de RUA se clasifican como espontáneos (Roehrborn y col., 1999b, 2000). La importancia de la diferenciación entre ambos tipos de RUA se torna evidente si se evalúa la evolución de ambos tipos de pacientes. Después de una RUA espontánea, un 15% de los individuos padece otro episodio y un 75% de todos éstos debe ser intervenido quirúrgicamente, mientras que después de una RUA provocada solo el 9% de los pacientes padece un episodio ulterior de RUA espontánea y el 26% requiere operación (Roehrborn y col., 2000).

Epidemiología descriptiva

Las estimaciones antiguas de presentación de RUA varían entre 4-15 y 130/1.000 personas-años (calculada por Jacobsen y col., 1997 sobre la base de estudios previos [Craigen y col., 1969; Birkhoff y col., 1976; Ball y col., 1981]), lo que determina tasas de incidencia acumulativas a los 10 años que oscilan entre el 4 y el 73%. La tasa autocomunicada de RUA en el estudio transversal de 2.002 hombres españoles fue del 5,1% (Hunter y col., 1996).

Datos derivados de estudios controlados en poblaciones mejor definidas aclararon las tasas de incidencia en la población general y en estudios clínicos de HPB. En el curso de los 3 años del estudio cooperativo VA se documentó un caso de RUA después de la RTUP y 8 casos entre los 276 hombres incluidos en el grupo con observación expectante, lo que arroja una tasa de incidencia de 9,6/1.000 personas-años (Wasson y col., 1995). Barry y col. (1997) comunicaron datos relacionados con la evolución de 500 hombres con diagnóstico urológico de HPB que, a pesar de ser candidatos adecuados para la prostatectomía según los criterios establecidos, optaron por el seguimiento conservador. En 1.574 personas-años se documentaron 40 episodios de RUA a un ritmo constante durante los 4 años de seguimiento, con una tasa de incidencia de 25/1.000 personas-años.

Durante 15.851 personas-años de seguimiento en el Physicians Health Study, 82 hombres comunicaron un episodio de RUA, con incidencia de 4,5/1.000 personas-años (IC del 95%: 3,1 a 6,2) (Meigs y col., 1999). De los 2.115 hombres de 40 a 79 años en el estudio del condado de Olmsted, 57 padecieron un primer episodio de RUA durante 8.344 personas-años de seguimiento (incidencia: 6,8/1.000 personas-años; IC del 95%: 5,2 a 8,9) (Jacobsen y col., 1997). **Los datos más significativos derivados de hombres con diagnóstico de HPB provienen del PLESS** (McConnell y col., 1998). **En este estudio, 1.376 hombres con próstata aumentada de tamaño y síntomas moderados tratados con placebo completaron el seguimiento durante 4 años, y durante este período 99 de ellos padecieron un episodio de RUA, con incidencia estimada de 18/1000 personas-años. Andersen y col. (1997) efectuaron un metaanálisis de los grupos tratados con placebo durante estudios de 2 años de duración en una población de pacientes similar. De 2.109 pacientes, 57 padecieron un episodio de RUA en el curso de los dos años de estudio, con un riesgo constante para una tasa de incidencia de 14/1.000 personas-años** (cuadro 38-10).

Epidemiología analítica

En varios estudios bien controlados se aportó información valiosa acerca de los factores de riesgo de RUA. En el Physicians Health Study las tasas de incidencia aumentaron en relación directamente proporcional con la edad y la severidad de los síntomas iniciales (Meigs y col., 1999). En hombres con síntomas leves la incidencia de RUA aumentó de 0,4/1.000 personas-años para pacientes de 45 a 49 años a 7,9/1.000 personas-años para sujetos de 70 a 83 años. En hombres con puntajes de síntomas de 8 a 35, la incidencia de RUA aumentó de 3,3/1.000 personas-años para pacientes de 45 a 49 años a 11,3/1.000 personas-años para sujetos de 70 a 83 años. Los individuos con diagnóstico clínico de HPB

Cuadro 38-10. *Estudios descriptivos acerca de la incidencia de retención urinaria aguda*

Autor/fuente	*Descripción de las cohortes*	*Casos*	*Cohorte*	*Años de seguimiento*	*Porcentaje global*	*Porcentaje anual*	*TI/1.000*	*IC del 95%*
Ball y col., 1981	Estudio con observación expectante	2	107	5	1,9	0,37	3,7	
Craigen y col., 1969	Estudio con observación expectante						15	
Birkhoff y col., 1976	Estudio con observación expectante	10	26	3	39	13	130	
Wasson y col., 1995	RTUP fcontra observación expectante VA COOP	8	276	3	2,8	0,9	9,6	
Hunter y col., 1996	Episodios anteriores autocomunicados por hombres españoles	102	2.002	?	5,1		50,9	
Barry y col., 1997	Candidatos para prostatectomía	40	500	4	8	2,5	25	
Meigs y col., 1999	Physicians Health Study, autocomunicados	82	6.100	3	1,3		4,5	3,1; 6,2
Olmsted y col., 1997	Cohorte de la población general 40-49 años	57	2.115	4			6,8	5,2; 8,9
McConnell y col., 1998	Grupo placebo del estudio PLESS	99	1.376	4	7,2	1,8	18	
Andersen y col., 1997	Grupos placebo de estudios de HPB de 2 años de duración	57	2.109	2	2,7	1,35	13,5	

HPB, hiperplasia prostática benigna; IC, intervalo de confianza; TI, tasa de incidencia; RTUP, resección transuretral de la próstata.

y puntaje de síntomas de 8 o más tuvieron las tasas de incidencia máximas (incidencia corregida para la edad: 13,7/1.000 personas-años). Los siete STUI que componen el índice de síntomas de la AUA permitieron predecir la RUA en forma independiente. La sensación de vaciamiento vesical incompleto, con necesidad de orinar nuevamente antes de transcurridas 2 horas, y un chorro urinario débil fueron los síntomas con mayor valor predictivo independiente. El uso de fármacos con efectos colaterales adrenérgicos o anticolinérgicos también permitió predecir el desarrollo de RUA.

Los análisis del estudio del condado de Olmsted se centraron en la edad, la severidad de los síntomas, la velocidad máxima de flujo y el volumen prostático (Jacobsen y col., 1997) (véanse figs. 38-14 y 38-15). **Las tasas de incidencia por 1.000 personas-años aumentó de 2,6 a 9,3 para hombres de 40 a 79 años con síntomas leves y de 3 a 34,7 para hombres con síntomas moderados a severos** (fig. 38-18). **El riesgo relativo fue mayor con la edad más avanzada, con síntomas moderados a severos (3,2 veces), con velocidad máxima de flujo menor que 12 mL/seg (3,9 veces) y con un volumen prostático mayor que 30 mL según la ETR (3 veces), todos en comparación con un riesgo inicial de uno en los grupos correspondientes** (fig. 38-19). El máximo riesgo relativo según los modelos de riesgo proporcional se comprobó en los hombres de 60 a 69 años con síntomas moderados a severos y velocidad máxima de flujo menor que 12 mL/seg (10,3 veces) y en hombres de 70 a 79 años, salvo en los casos de síntomas leves y velocidad máxima de flujo 12 mL/seg. Todas las otras categorías de hombres mayores de 70 años presentaron un riesgo relativo que varió entre 12,9 veces y 14,8 veces (en todos los casos en comparación con hombres de 40 a 49 años con síntomas leves y velocidad máxima de flujo mayor que 12 mL/seg, en quienes el riesgo inicial es de 1,0).

Si bien entre los hombres de la población general la edad es un factor de riesgo importante, en una población que participa en un ensayo clínico compuesta por sujetos en quienes ya se estableció el diagnóstico de HPB es posible analizar otros factores. En grupos placebo que participaron en tres estudios de dos años de duración (Mar-

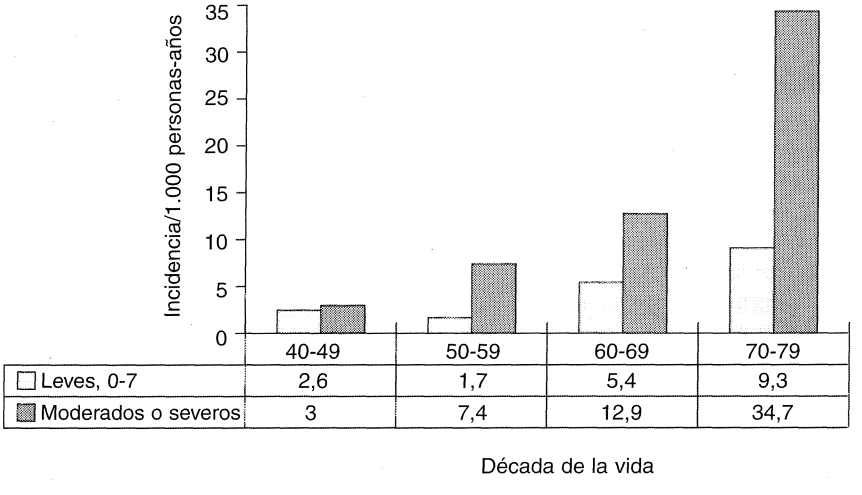


Fig. 38-18. Tasas de incidencia de retención urinaria aguda en el Olmsted County Study por edad y severidad de los síntomas. (Datos derivados de Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ et al. Natural history of prostatism: Risk factors for acute urinary retention. J Urol 1997;158:481-487.)

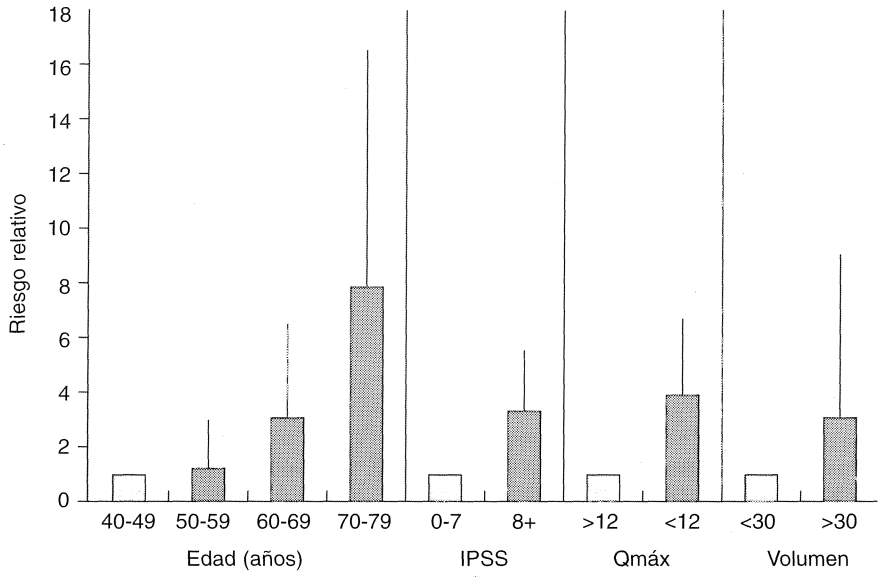


Fig. 38-19. Riesgo relativo de retención urinaria aguda en el Olmsted County Study por edad, severidad de los síntomas (IPPS), velocidad máxima de flujo (Qmáx) y volumen prostático. La *barra más clara* representa las condiciones iniciales con un riesgo relativo (RR) de 1; la *línea vertical* representa el IC del 95%. (Datos derivados de Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ et al. Natural history of prostatism: Risk factors for acute urinary retention. J Urol 1997; 158:481-487.)

berger y col., 2000) y en uno de 4 años de duración (PLESS) (McConnell y col., 1998; Kaplan y col., 2000; Roehrborn y col., 1999b, 2000) se observó que el volumen prostático, el nivel sérico de PSA y la severidad de los síntomas se relacionaban con un valor predictivo independiente de episodios de RUA.

La incidencia aumentó del 5,6 al 7,7% entre hombres con niveles séricos de PSA inferiores a 1,4 ng/mL y síntomas leves y aquellos con los mismos niveles de PSA y síntomas severos, y del 7,8 al 10,2% en pacientes con niveles séricos de PSA mayores que 1,4 ng/mL en el curso de los cuatro años del PLESS (Kaplan y col., 2000). En los estudios de 2 años de duración, la tasa de RUA fue 8 veces mayor entre los pacientes con nivel sérico de PSA superior a 1,4 ng/mL (0,4% contra 3,9%) y 3 veces mayor en los individuos con volumen prostático superior a 40 mL (1,6% contra 4,2%) (Marberger y col., 2000). **En un análisis detallado se reveló un incremento casi lineal del riesgo de RUA a medida que aumentaba el umbral del nivel sérico de PSA** (fig. 38-20) **en el PLESS, observación que resultó ser válida para los epidosios espontáneos y provocados de RUA** (Roehrborn y col., 1999b). **El riesgo de ambos tipos de episodios de RUA aumenta a medida que se incrementa el nivel sérico de PSA y el volumen prostático estratificados por tercios** (fig. 38-21). **El análisis de más de 100 factores predictivos posibles, solos o combinados, reveló que la combinación de nivel sérico de PSA, la micción cada menos de 2 horas, un índice sintomático elevado, la velocidad máxima de flujo y la dificultad para iniciar la micción poseen un valor apenas superior al del nivel sérico de PSA exclusivamente para predecir la aparición de episodios de RUA** (Roehrborn y col., 2000).

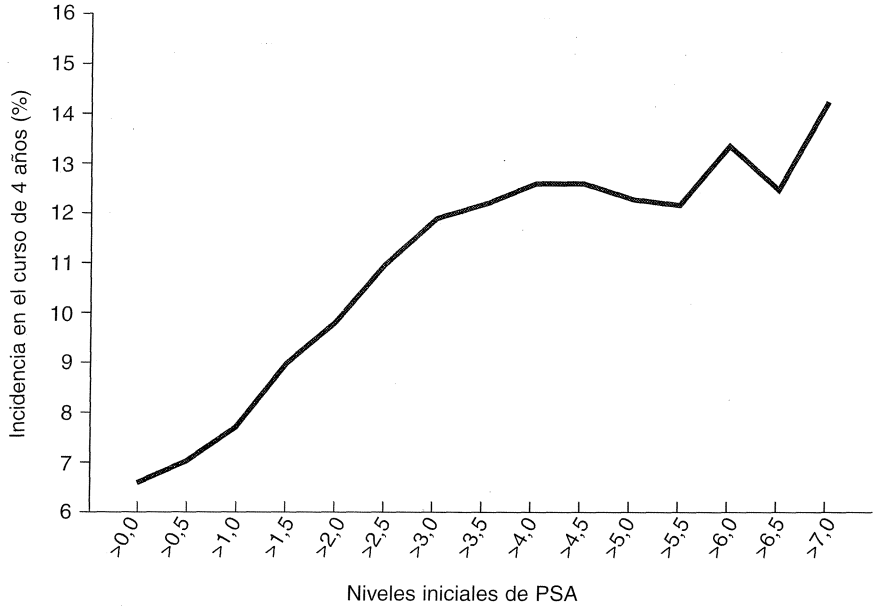
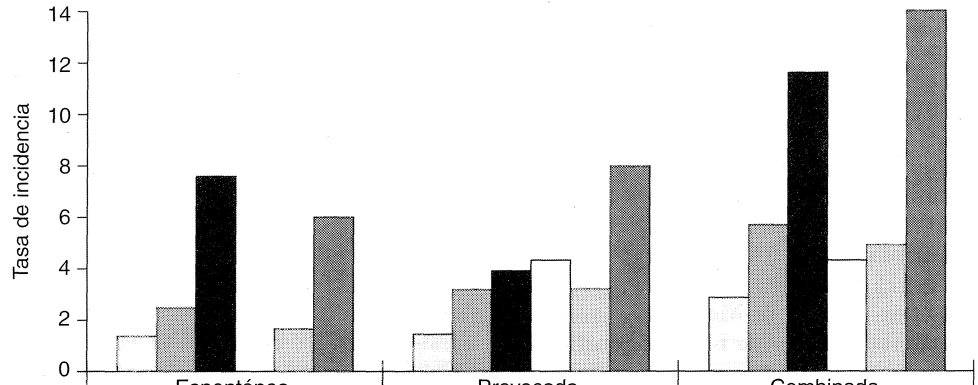


Fig. 38-20. Incidencia de retención urinaria aguda espontánea o provocada en el PLESS en el curso de 4 años estratificada de acuerdo con umbrales crecientes de nivel sérico inicial de antígeno prostático específico (PSA). (De Roehrborn CG, McConnell JD, Leiber M et al. Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men men with clinical benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. Urology 1999; 54:473-480.)



	Espontánea	Provocada	Combinada
0-1,3	1,4	1,5	2,9
1,4-3,2	2,5	3,3	5,8
>3,3	7,6	4	11,6
14-41	0	4,4	4,4
42-57	1,7	3,3	5
>57	6	8	14

Fig. 38-21. Incidencia de retención urinaria aguda espontánea, provocada o por un mecanismo combinado en el PLESS en el curso de 4 años estratificada por tercios de niveles séricos de antígeno prostático específico (PSA) o volumen prostático inicial. (De Roehrborn CG, McConnell JD, Leiber M et al. Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men men with clinical benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. Urology 1999; 54:473-480.)

Cirugía para el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna

Tanto la intervención quirúrgica como la aparición de RUA representan dos hitos centrales en la progresión de la HPB. No obstante, hay diferencias claras entre ambos parámetros. La RUA es un indicador que exige tratamiento y la cirugía representa una de las modalidades terapéuticas utilizadas con frecuencia. Es probable que la RUA sea una de las indicaciones menos dudosas para la intervención quirúrgica, dado que el fracaso de un ensayo de micción espontánea después de un período de sonda vesical limita en grado significativo las opciones terapéuticas disponibles. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no se operan por una RUA sino por los síntomas (Holtgrewe y col., 1989). **Según los patrones de práctica habituales, la RUA es responsable de un 5 a más de un 30% de todas las indicaciones para la operación. Puede compararse con una fractura, en el sentido en que el médico no puede aumentar o reducir la probabilidad de esa evolución durante la interacción con el paciente, y una vez que el trastorno se produjo no es posible revertirlo mediante una intervención. Por otra parte, es fácil comprender la influencia que la consulta médica puede ejercer sobre la decisión del paciente acerca del tratamiento quirúrgico. El tipo de interacción, las probabilidades de resultados beneficiosos e insatisfactorios citadas por el médico y muchos otros factores afectan en grado considerable las tasas de incidencia de intervención quirúrgica prostática, y esta observación determinó que la AHCPR estableciese algunas pautas generales para el tratamiento de la HPB** (Wennberg y col., 1988). Esta situación puede compararse con la generada por un infarto de miocardio y la cirugía de revascularización ulterior. La epidemiología analítica del infarto de miocardio es conocida y los factores de riesgo se detallaron en forma apropiada. No todos los infartos conducen a una cirugía de revascularización miocárdica y, en realidad, este tipo de cirugía a menudo se lleva a cabo por otras indicaciones. En consecuencia, hay un amplio material bibliográfico relacionado con las variaciones geográficas de la cirugía coronaria. **De lo comentado antes se desprende que desde una perspectiva epidemiológica, el tratamiento quirúrgico de la HPB es un parámetro final menos sólido que la RUA y que los datos relacionados con las tasas de prostatectomía deben interpretarse teniendo presentes las variaciones de esta indicación según el profesional, la región geográfica, el plan de salud vigente y el curso cronológico.**

De todas las intervenciones quirúrgicas prostáticas la RTUP sin duda es el procedimiento más utilizado y conocido. Se dispone de datos descriptivos transversales acerca de las tasas de incidencia derivados de la base de datos de Medicare. Mientras que en 1962 la RTUP representaba más del 50% de todas las operaciones mayores realizadas por los urólogos en los Estados Unidos, en 1986 este procentaje había disminuido al 38% (Holtgrewe y col., 1989). Aunque la cantidad de RTUP realizadas en pacientes de Medicare declinó de un máximo histórico de 258.000 en 1987 a 168.000 en 1993 (una reducción del 34%), en la lista de procedimientos quirúrgicos más onerosos de Medicare la RTUP se sitúa en segundo lugar después de las intervenciones por cataratas. Con la finalidad de especificar de manera más pormenorizada las tasas de RTUP en los Estados Unidos se examinó una muestra del 20% de beneficiarios de Medicare. En 1990 las tasas de RTUP (incluidas todas las indicaciones) eran

de alrededor de 25, 19 y 13 por 1.000 entre hombres mayores de 75 años, de 70 a 74 años y de 65 a 69 años, respectivamente. La tasa de mortalidad a los 30 días después de una RTUP para el tratamiento de una HPB declinó del 1,20% en 1984 al 0,77% en 1990 (Lu-Yao y col., 1994). **En comparación con el período 1984-1990, las tasas de RTUP por una HPB corregidas para la edad entre 1991-1997 disminuyeron en alrededor de 50% en los hombres de raza blanca (de 14,6 a 6,72/1000) y 40% en los de raza negra (de 11,8 a 6,58/1.000)** (Wasson y col., 2000). Las bases de datos de Medicare solo son pertinentes para hombres mayores de 65 años beneficiarios de Medicare, por lo tanto, tienen menor valor desde una perspectiva epidemiológica longitudinal.

Las series más antiguas acerca de la evolución natural de la HPB, como la comunicada por Craigen y col. (1969), proyectaban una estimación poco realista de una incidencia de prostatectomía del 35% al año y el 45% a los 7 años. Diokno y col. (1992) comunicaron una tasa de incidencia anual del 2,6% y el 3,3% para el primero y el segundo año, respectivamente, en una cohorte de hombres seguidos longitudinalmente. La polaquiuria, la dificultad para iniciar la micción, el esfuerzo durante la micción y la interrupción del chorro urinario se asociaron con mayor riesgo de operación.

El primer estudio de calidad en el que se comunicaron las tasas de incidencia y los factores de riesgo de cirugía prostática fue el Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) (Arrighi y col., 1990, 1991). En este ensayo se siguieron más de 1.000 hombres durante 30 años mediante evaluación de los síntomas, cuestionarios y exámenes anuales. **La edad, el vaciamiento vesical incompleto y las modificaciones de la magnitud y la fuerza del chorro urinario se asociaron de manera independiente con el riesgo de prostatectomía, al igual que la detección de un aumento del tamaño prostático mediante tacto rectal.** De 464 hombres sin factores de riesgo, solo un 3% requirió intervención quirúrgica durante el seguimiento. La incidencia acumulativa fue del 9%, en presencia de un solo factor de riesgo; del 16% en presencia de dos factores de riesgo y del 37% con tres factores. En un estudio similar, el VA Normative Aging Study, se observó que la nocturia y la dificultad para iniciar la micción fueron factores predictivos de prostatectomía en 1.868 hombres de 49 a 68 años seguidos durante más de 20 años (Epstein y col., 1991). La edad y 5 STUI (disuria, incontinencia, dificultades para iniciar la micción, nocturia y chorro urinario lento) se asociaron con riesgo de prostatectomía en 16.219 hombres mayores de 40 años reclutados en el Kaiser Permanent Health Plan de California, y de éstos, 1.072 se trataron con prostatectomía en el curso de 12 años de seguimiento (Sidney y col., 1991a, 1991b).

En el estudio cooperativo VA en el que se comparó la cirugía con la observación expectante, 65 de 276 pacientes (24%) asignados al grupo con observación expectante debieron operarse en el curso de 3 años de seguimiento; 20 de estos pacientes cumplieron los requisitos finales prefijados (azoemia, volumen residual elevado, incontinencia o puntajes de síntomas elevados). Un grado de molestia inicial elevado se asoció con alto valor predictivo de prostatectomía ulterior (Wasson y col., 1995).

La probabilidad de intervención quirúrgica en el curso de 4 años aumentó del 10% en hombres con diagnóstico de HPB y síntomas leves a un 24% en los que presentaban síntomas moderados y a un 39% en aquellos con síntomas iniciales severos, según lo comunicado por Barry y col. (1997) en el estudio de la evolución natural con observación expectante.

El estudio del condado de Olmsted y el grupo de pacientes tratados con placebo en el PLESS aportaron información adicional acerca de los factores de riesgo de prostatectomía en la población general o en pacientes que participaron en un ensayo terapéutico para la HPB.

En el estudio del condado de Olmsted el seguimiento superó los 10.000 personas-años y se trataron 167 hom-

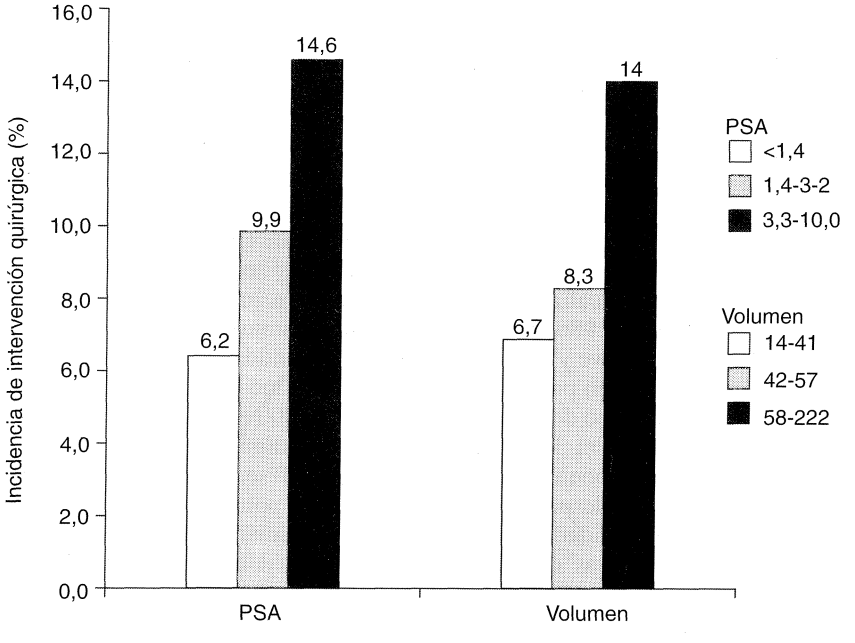


Fig. 38-22. Incidencia de intervención quirúrgica en pacientes con placebo en el PLESS, estratificados por tercios de niveles séricos de antígeno prostático específico (PSA) y volumen prostático. (De Roehrborn CG, McConnell JD, Leiber M et al. Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men men with clinical benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. Urology, 1999; 53:473-480.)

bres, lo que implica una incidencia global de 16/1.000 personas-años. En este estudio se documentó una correlación positiva firme entre la edad y el aumento del riesgo de cualquier modalidad terapéutica, con un incremento del riesgo de 3,3/1.000 personas-años para hombres de 40 a 49 años a más de 30/1.000 personas-años para pacientes de 70 años o más. Entre los hombres con síntomas moderados a severos, velocidad máxima de flujo reducida (< 12 mL/seg), aumento del tamaño prostático (> 30 mL) o incremento del nivel sérico de PSA (≥ 1,4 ng/mL), el riesgo de requerir tratamiento por HPB resultó 4 veces mayor que entre los individuos sin estas alteraciones. Después de una corrección para todos los parámetros en forma simultánea se observó que el aumento del tamaño prostático (relación de riesgo, 2,3; IC del 95%: 1,1 a 4,7), la reducción de la velocidad máxima de flujo (relación de riesgo, 2,7; IC del 95%: 1,4 a 5,3) y la presencia de síntomas iniciales moderados a severos (relación de riesgo, 5,3; IC del 95%: 2,5 a 11,1) eran factores predictivos independientes de la necesidad de un tratamiento ulterior. En términos globales, cerca de 1 de cada 4 hombres recibió tratamiento durante la octava década de la vida. **Estos datos sugirieron que los hombres con STUI moderados a severos, alteración de la velocidad máxima de flujo o aumento del tamaño prostático tienen mayores probabilidades de requerir tratamiento, con incremento del riesgo de magnitud similar al observado con ciertos parámetros adversos, como RUA** (Jacobsen y col., 1999).

En el PLESS se realizó el seguimiento de más de 1.500 pacientes con STUI moderados a severos tratados con placebo durante 4 años. De éstos, un 10% (o un 2,5% por año) se trató con prostatectomía por HPB (McConnell y col., 1998). Aunque el riesgo de prostatectomía fue lineal y permaneció constante durante todo el ensayo, se observaron diferencias después de la estratificación de los pacientes en tercios de acuerdo con el volumen prostático o el nivel sérico de PSA al comienzo del estudio (fig. 38-22). **Al igual que lo observado con la incidencia de RUA, las tasas de prostatectomía aumentaron del 6,2 al 14,6% entre el tercio de pacientes con niveles séricos de PSA más reducidos y el tercio con niveles más elevados, y del 6,7 al 14% entre el tercio de pacientes con un volumen prostático más reducido y el tercio con un volumen más elevado.**

BIBLIOGRAFÍA

Etiología y fisiopatología

Abrams PH, Farrar DJ, Turner-Warwick RT, et al: The results of prostatectomy: A symptomatic and urodynamic analysis of 152 patients. J Urol 1979;121:640-642.

Alarid ET, Rubin JS, Young P: Keratinocyte growth factor functions in epithelial induction during seminal vesicle development. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:1074-1078.

Barrack ER, Berry SJ: DNA synthesis in the canine prostate: Effects of androgen induction and estrogen treatment. Prostate 1987;10:45-56.

Barrack ER, Bujnovszky P, Walsh PC: Subcellular distribution of androgen receptors in human normal, benign hyperplastic, and malignant prostatic tissue: Characterization of nuclear salt-resistant receptors. Cancer Res 1983;43:1107-1116.

Barry MJ, Cockett ATK, Holtgrewe HL, et al: Relationship of symptoms of prostatism to commonly used physiological and anatomical measures of the severity of benign prostatic hyperplasia. J Urol 1993;150:351-358.

Bedford MT, van Helded PD: Hypomethylation of DNA in pathological conditions of the human prostate. Cancer Res 1987;47:5274.

Begun FP, Story MT, Hopp KA: Regional concentration of basic fibroblast growth factor in normal and benign hyperplastic human prostates. J Urol 1995;153:839-843.

Berry SJ, Coffey DS, Ewing LL: Effects of aging on prostate growth in beagles, Am J Physiol 1986a;250:R1039-R1046.

Berry SJ, Coffey DS, Strandberg JD, et al: Effect of age, castration, and testosterone replacement on the development and restoration of canine benign prostatic hyperplasia. Prostate 1986b;9:295.

Blotnik S, Peoples GE, Freeman MR, et al: T lymphocytes synthesize and export heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor and basic fibroblast growth factor, mitogens for vascular cells and fibroblasts: Differential production and release by CD+ and CD8+ T cells. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:2890-2894.

Bousema JT, Bousema JT, Van Houwelingen KP: Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and the androgen receptor gene and the risk of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2000;37:234-238.

Burchardt M, Burchardt T, Chen MW, et al: Vascular endothelial growth factor a expression in the rat ventral prostate gland and the early effects of castration. Prostate 2000;43:184-194.

Buttyan R, Ghafar MA, Shabsigh A: The effects of androgen deprivation on the prostate gland: Cell death mediated by vascular regression. (Review.) Current Opinion in Urology 2000;10:415-420.

Caine M, Schuger L: The "capsule" in benign prostatic hypertrophy. US Department of Health and Human Services 1987; No. 87-2881:221.

Chai TC, Andersson KE, Tuttle JB, Steers WD: Altered neural control of micturition in the aged f344 rat. Urol Res 2000;28:348-354.

Choi J, Shendrik I, Peacocke M, et al: Expression of senescence-associated beta-galactosidase in enlarged prostates from men with benign prostatic hyperplasia. Urology 2000;56:160-166.

Clemow DB, Spitsbergen JM, McCarty R, et al: Altered ngf reguiation may link a genetic predisposition for hypertension with hyperactive voiding. J Urol 99;161:1372-1377.

Clemow DB, Steers WD, Tuttle JB: Stretch-activated signaling of rierve growth factor secretion in bladder and vascular smooth muscle cells from hypertensive and hyperactive rats. J Cell Physiol 2000;183:289-300.

Cohen P, Nunn SE, Peehl DM: Transforming growth factor-beta induces growth inhibition and igf-binding protein-3 production in prostatic stromal cells: Abnormalities in cells cultured from benign prostatic hyperplasia tissues. J Endocrinol 2000;164:215-223.

Cunha CR, Chung LWK, Shannon JM, et al: Hormone-induced morphogenesis and growth: Role of mesenchymal-epithelial interactions. Recent Prog Hormone Res 1983;39:559.

Dalton FS, Lee C, Huprikar S, et al: Nonandrogenic role of testis in enhancing ventral prostate growth in rats. Prostate 1990;16:225.

Darras FS, Lee C, Huprikar S, et al: Evidence for a non-androgenic role of testis and epididymis in androgen-supported growth of the rat ventral prostate. J Urol 1992;148:432.

DeKlerk DP, Coffey DS, Ewing LL, et al: Comparison of spontaneous and experimentally induced canine prostatic hyperplasia. J Clin Invest 1979;64:842-849.

Dong G, Rajah R, Vu T, et al: Decreased expression of Wilms' tumor gene wt-l and elevated expression of insulin growth factor-ii (igf-ii) and type I igf receptor genes in prostatic stromal cells from patients with benign prostatic hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:2198-2203.

Farnsworth WE: Estrogen in the etiopathogenesis of bph. (Review.) Prostate 99;41:263-274.

Franks LM: Benign prostatic hypertrophy: Gross and microscopic anatomy. U.S. Department of Health, Education, and Welfare 1976; NIH Publication No. 76-1113-63.

Freeman MR, Schneck FX, Gagnon M, et al: Peripheral blood T lymphocytes and T cells infiltrating human cancers express vascular endothelial growth factor: potential role for T cells in angiogenesis. Cancer Res 1995;55:4140-4145.

Giovannucci E, Platz EA, Stampfer MJ, et al: The cag repeat within the androgen receptor gene and benign prostatic hyperplasia. Urology 1999a;53:121-125.

Giovannucci E, Stampfer MJ, Chan A, et al: Cag repeat within the androgen receptor gene and incidence of surgery for benign prostatic hyperplasia in U.S. physicians. Prostate 1999b;39:130-134.

Gong G, Johnson ML, Pettinger WA: Testosterone regulation of renal alpha-2B-adrenergic receptor mRNA levels. Hypertension 1995;25: 350-355.

Gosling JA, Dixon JS: Structure of trabeculated detrusor smooth muscle in cases of prostatic hypertrophy. Urol Int 1980;35:3351-3372.

Gosling JA, Gilpin SA, Dixon JS, et al: Decrease in the autonomic innervation of human detrusor muscle in outflow obstruction. J Urol 1986; 136:501.

Grayhack JT, Kozlowski JM, Lee C: The pathogenesis of benign prostatic hyperplasia: A proposed hypothesis and critical evaluation. J Urol 1998;160:2375-2380.

Habuchi T, Liqing Z, Suzuki T, et al: Increased risk of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia associated with a cypl7 gene polymorphism with a gene dosage effect. Cancer Res 2000a;60:5710-5713.

Habuchi T, Suzuki T, Sasaki R, et al: Association of vitamin D receptor gene polymorphism with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in a Japanese population. Cancer Res 2000b;60:305-308.

Hayek OR, Shabsigh A, Kaplan SA, et al: Castration induces acute vasoconstriction of blood vessels in the rat prostate concomitant with a reduction of prostatic nitric oxide synthase activity. J Urol 1999;162: 1527-1531.

Hieble JP, Bylund DB, Clarke DE, et al: International Union of Pharmacology X recommendation for nomenclature of alphal-adrenoreceptors: Consensus update. Pharm Rev 1995;47:267-270.

Imajo C, Walden PD, Shapiro E, et al: Evaluation of the effect of endothelin-l and characterization of the selective endothelin a receptor antagonist pd155080 in the prostate. J Urol 1997;158:253-257.

Isaacs JT: Antagonistic effect of androgen on prostatic cell death. Prostate 1984;5:545-557.

Isaacs J, Coffey DS: Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. Prostate 1987; Suppl 2:33-50.

Juniewicz PE, Berry SJ, Coffey DS, et al: Requirement of testis in establishing sensitivity of canine prostate to develop benign prostatic hyperplasia. J Urol 1994;152:996.

Kanya KI, Farrance IKG, Simpson PC: Transcriptional enhancer factor-l in cardiac myocytes interacts with an alphal-adrenergic- and beta-protein kinase C-inducible element in the rat beta-myosin heavy chain promoter. J Biol Chem 1993;268:26658-26662.

Kerr JFR, Searle J: Deletion of cells by apoptosis during castration induced involution in the rat prostate. Virchows Arch B 1973;13.

Kitsberg DI, Leder P: Keratinocyte growth factor induces mammary and prostatic hyperplasia and mammary adenocarcinoma in transgenic mice. Oncogene 96;13:2507-2515.

Kobayashi S, Tang R, Wang B, et al: The binding and functional properties of endothelin receptor subtypes in the human prostate. Molec Pharmacol 1994a;45:306.

Kobayashi S, Tang R, Wang B, et al: Localization of endothelin receptors in the human prostate. J Urol 1994b;151:763.

Koniski N, Hiasa Y, Matsuda H, et al: Genetic variations in human benign prostatic hyperplasia detected by restriction landmark genomic scanning. J Urol 1997;157:1499-1503.

Krege J, Hodgin J, Couse J: Generation and reproductive phenotypes of mice lacking estrogen receptor β. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95: 15677-15682.

Kundu SD, Kim IY, Yang T, et al: Absence of proximal duct apoptosis in the ventral prostate of transgenic mice carrying the c3(1)-tgf-beta type 11 dominant negative receptor. Prostate 2000;43:118-124.

Kyprianou N, Isaacs JT: Expression of transforming growth factor-beta in the rat ventral prostate during castration-induced programmed cell death. Molec Endocrinol 1989;3:1515.

Lee C: Physiology of castration-induced regression in rat prostate. In Murphy GP, Sandbreg AA, Karr JP (eds): The Prostatic Cell: Structure and Function. New York, Alan R. Liss, 1981, pp 145-159.

Lee C, Sensibar JA, Dudek SM, et al: Prostatic ductal system un rats: Regional variation in morphological and functional activities. Bio Reprod 1990;43:1079-1086.

Lepor H, Tang R, Meretyk S, Shapiro E: Alphal adrenoceptor subtypes in the human prostate. J Urol 1993a;149:640-642.

Lepor H, Tang R, Shapiro E: The alpha-adrenoceptor subtype mediating the tension of human prostatic smooth muscle. Prostate 1993b:22:301-307.

Levin RM, Monson FC, Haugaard N, et al: Genetic and cellular characteristics of bladder outlet obstruction. Urol Clin North Am 1995;22: 262-283.

Lu W, Luo Y, Kan M, McKeehan WL: Fibroblast growth factor-10. A second candidate stromal to epithelial cell andromedin in prostate (published erratum appears in J Biol Chem 1999; 24;274(39):28058). J Biol Chem 1999;274: 12827-12834.

Marcelli M, Cunningham GR: Hormonal signaling in prostatic hyperplasia and neoplasia. (Review.) J Clin Endocrinol Metab 1999;84: 3463-3468.

Martikainen P, Kyprianou N, Isaacs JT: Effect of transforming growth factor-beta on proliferation and death of rat prostatic cells. Endocrinology 1990;127:2963-2968.

Matsui H, Makino N, Yano K, et al: Modulation of adrenergic receptors during regression of cardiac hypertrophy. J Hyper 1994;12:1353-1357.

McConnell JD: Prostatic growth: New insights into hormonal regulation. Br J Urol 1995;76.

McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC, et al: Benign prostatic hyperplasia: Diagnosis and treatment. Clinical Practice Guideline, Number 8. Rockville, MD, Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, 1994.

McKeehan WL, Adams PS: Heparin binding growth factor/prostatropin attenuated inhibition of rat prostate tumor epithelial cell growth by transforming growth factor type beta. In Vitro Cellular and Developmental Biology 1988;24:243.

McKeehan WL, Adams PS, Rosser MP: Direct mitogenic effects of insulin, epidermal growth factor, glucocorticoid, cholera toxin, unknown pituitary factors and possibly prolactin, but not androgen, on normal rat prostate epithelial cells in serum-free primary cell culture. Cancer Res 1984;44:1998.

McNeal J: Pathology of benign prostatic hyperplasia: Insight into etiology. Urol Clin North Am 1990;17:477.

McNeal JE: Origin and evolution of benign prostatic enlargement. Invest Urol 1978;15:340.

Meikle AW, Bansal A, Murray DK, et al: Heritability of the symptoms of benign prostatic hyperplasia and the roles of age and zonal prostate volumes in twins. Urology 1999;53:701-706.

Meikle AW, Stephenson RA, Lewis CM, et al: Age, genetic, and nongenetic factors influencing variation in serum sex steroids and zonal volumes of the prostate and benign prostatic hyperplasia in twins. Prostate 1997;33:105-111.

Montpetit ML, Lawless KR, Tenniswood M: Androgen repressed messages in the rat ventral prostate. Prostate 1986;8:25-26.

Moore RJ, Gazak JM, Quebbeman JF, et al: Concentration of dihydrotestosterone and 3beta-androstanediol in naturally occurring and androgen induced prostatic hyperplasia in the dog. J Clin Invest 1979; 64:1003.

Nakano K, Fukabori Y, Itoh N, et al: Androgen-stimulated human prostate epithelial growth mediated by stromal-derived fibroblast growth factor-10. Endocrine J 1999;46:405-413.

Naslund JF, Coffey DS: The differential effects of neonatal androgen, estrogen, and progesterone on adult prostate growth. J Urol 1986;136: 1136-1140.

Orlandi A, Rapraz P, Gabbianai G: Proliferative activity and alpha-smooth muscle actin expression in cultured rat aortic smooth muscle cells are differently modulated by transforming growth factor beta-l and heparin. Exp Cell Res 1994;214:528-536.

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

Partin AW, Oesterling IE, Epstein JI, et al: Influence of age and endocrine tactors on the volume of benign prostatic hyperplasia. J Urol 1991;145:405.

Partin AW, Page WF, Lee BR, et al: Concordance rates for benign prostatic disease among twins suggest hereditary influence. Urology 1994;44:646.

Peehl DM, Cohen P, Rosenfeld RG: The insulin-like growth factor system in the prostate. (Review.) World J Urol 1995;13:306-311.

Peehl DM, Sellers RG: Basic fgf, egf, and pdgf modify tgf beta-induction of smooth muscle cell phenotype in human prostatic stromal cells. Prostate 1998;35:125-134.

Peters CA, Walsh PC: The effect of nafarelin acetate, a luteinizing hormone-releasing hormone agonist on benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1987;317:599-604.

Price DT, Schwinn DA, Lomasney JW, et al: Identification, quantification and localization of mRNA for three distinct alphal adrenergic receptor subtypes in human prostate. J Urol 1993;150:546-551.
Prins GS, Marmer M, Woodham C: Estrogen receptor-β messenger ribonucleic acid ontogeny in the prostate of normal and neonatally estrogenized rats. Endocrinology 1998;139:874-883.
Rennie PS, Bruchovsky N, Goldenberg SL: Relationship of androgen receptors to the growth and regression of the prostate. Am J Clin Oncol 1988;11:S13-19.
Roberts AB, Sporn MB: Physiological actions and clinical applications of transforming growth factor-beta (TGF-beta). Growth Factors 1993; 8:1-9.
Roberts RO, Jacobsen SJ, Rhodes T, et al: Natural history of prostatism: Impaired health states in men with lower urinary tract symptoms. J Urol 1997;157:1711-1717.
Roehrborn CG,-Lange JL, George FW, et al: Changes in the amount and intracellular distribution of androgen receptor in human foreskin as a function of age. J Clin Invest 1987;79:44-47.
Russell DW, Wilson JD: Steroid 5alpha-reductase: two genes/two enzymes. Ann Rev Biochem 1994;63:25.
Salm SN, Koikawa Y, Ogilvie V, T et al: Generation of active tgf-beta by prostatic cell cocultures using novel basal and luminal prostatic epithelial cell lines. J Cell Physiol 2000;184:70-79.
Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE, et al: Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia. J Urol 1994;152:115.
Sanda MG, Doehring CB, Binkowitz B, et al: Clinical and biological characterization of familial benign prostatic hyperplasia. J Urol 1996.
Schwinn DA: Adrenergic receptors: Unique localization in human tissues. Adv Pharmacol 1994;31:333-341.
Sciarra F, Toscano V: Role of estrogens in human benign prostatic hyperplasia. (Review.) Arch Androl 2000;44:213-220.
Shabisgh A, Tanji N, D'Agati V, et al: Early effects of castration on the vascular system of the rat ventral prostate gland. Endocrinology 1999;140: 1920-1926.
Shapiro E, Hartanto V, Lepor H: Quantifying the smooth muscle content of the prostate using double-immuno-enzymatic staining and color assisted image analysis. J Urol 1992a; 147: 1167.
Shapiro E, Hartanto V, Lepor H: The response to alpha blockade in benign prostatic hyperplasia is related to the percent area density of prostate smooth muscle. Prostate 1992b;21:297.
Silver RI, Wiley EL, Davis DL, et al: Expression and regulation of steroid 5-alpha-reductase 2 in prostate disease. J Urol 1994a;152:433-437.
Silver RI, Wiley EL, Thigpen AE, et al: Cell type specific expression of steroid 5-alpha-teductase 2. J Urol 1994b;152:438-442.
Smith P, Rhodes NP, Ke Y, Foster CS: Modulating effect of estrogen and testosterone on prostatic stromal cell phenotype differentiation induced by noradrenaline and doxazosin. Prostate 2000;44:111-117.
Sporn MB, Roberts AB: TGF-beta: Problems and prospects. Cell Regulation 1990;5:3-7.
Sporn MB, Roberts AB: Interactions of retinoids and transforming growth factor-beta in regulation of cell differentiation and proliferation. Mole Endocrinol 1991;5:3-7.
Steers WD, Ciambotti J, Erdman S, et al: Morphological plasticity in efferent pathways to the urinary bladder of the rat following urethral obstruction. J Neurosci 1990;19:1943.
Steers WD, Clemow DB, Persson K, et al: The spontaneously hypertensive rat: Insight into the pathogenesis of irritative symptoms in benign prostatic hyperplasia and young anxious nnales. (Review.) Exp Physiol 1999;84:137-147.
Steiner MS: Review of peptide growth factors in benign prostatic hyperplasia and urological malignancy. (Review.) J Urol 1995;153: 1085-1096.
Story MT, Hopp KA, Meier DA, et al: Influence of transforming growth factor beta I and other growth factors on basic fibroblast growth factor level and proliferation of cultured human prostate-derived fibroblasts. Prostate 1993;22:183-197.
Story MT, Livingston B, Beaten L, et al: Cultured human prostate-derived fibroblasts produce a factor that stimulates their growth with properties indistinguishable from basic fibroblast growth factor. Prostate 1989;15:355-365.
Sutkowski DM, Kasjanski RZ, Sensibar JA, et al: Effect of spermatocele fluid on growth of human prostatic cells in culture. J Androl 1993;14:233.
Takane KK, Wilson JD, McPhaul MJ: Decreased levels of the androgen receptor in the mature rat phallus are associated with decreased levels of the androgen receptor messenger ribonucleic acid. Endocrinology 129: 1093-1100.
Tenniswood M: Role of epithelial-stromal interactions in the control of gene expression in the prostate: An hypothesis. Lab Invest 1992;66:96-107.
Theyer G, Kramer G, Assman I, et al: Phenotypic characterization of infiltrating leukocytes in benign prostatic hyperplasia. Lab Invest 1992;66:96-107.
Tutrone RF, Ball RA, Ornitz DM: Benign prostatic hyperplasia in a transgenic mouse: A new hormonally sensitive investigatory model. J Urol 1993;149:633-639.
Walden PD, Ittmann M, Monaco ME, Lepor H: Endothelin-1 production and agonist activities in cultured prostate-derived cells: Implications for regulation of endothelin bioactivity and bioavailability in prostatic hyperplasia. Prostate 1998;34:241-250.
Walden PD, Letkowitz GK, Ittmann M, et al: Mitogenic activation of human prostate-derived fibromuscular stromal cells by bradykinin. Br J Pharmacol 1999; 127:220-226.
Walsh PC, Hutchins GM, Ewing LL: Tissue content of dihydrotestosterone in human prostatic hyperplasia is not supernormal. J Clin Invest 1983;72:1772-1777.
Walsh PC, Wilson JD: The induction of prostatic hypertrophy in the dog with androstanediol. J Clin Invest 1976;57:1093-1097.
Wang Z, Tufts R, Haleem R, Cai X: Genes regulated by androgen in the rat ventral prostate. Proc Nat Acad Sci USA 1997;94:12999-13004.
Wennbo H, Kindblom J, Isaksson OG, Tornell J: Transgenic mice overex-pressing the prolactin gene develop dramatic enlargement of the prostate gland. Endocrinology 1997;138:4410-4415.
Werely CJ, Heyns CF, Van Velden DJ, Van Helden PD: DNA fingerprint detection of somatic mutations in benign prostatic hyperplasia and prostatic adenocarcinoma. Genes, Chromosomes and Cancer 1996;17:31-36.
White JJ, Nuewirth H, Miller CD, Schneider EL: DNA alterations in prostatic adenocarcinoma and benign prostatic hyperplasia: Detection by DNA fingerprint analysis. Mutation Res 1990;237:37.
Wilding G, Valverius E, Knabbe C, et al: Role of transforming growth factor-alpha in human prostate cancer cell growth. Prostate 1989; 15:1-12.
Yan G, Fukabori Y, Nikolaropoulost S, et al: Heparin-binding keratinocyte growth factor is a candidate stromal to epithelial cell andromedin. Mole Endocrinol 1992;6:2123.
Yang G, Timme TL, Park SH, et al: Transforming growth factor beta I transduced mouse prostate reconstitutions: II. Induction of apoptosis by doxazosin. Prostate 1997;33:157-163.

Epidemiología y evolución natural

Abbou CC, Colombel M, Payan C, et al: The efficacy of microwave induced hyperthermia in the treatment of BPH: The Paris Public Hospitals' experience. In Kurth KH, Newling DWW (eds): Benign Prostatic Hyperplasia: Recent Progress in Clinical Research and Practice. New York, Wiley-Liss, 1994, pp 449-454.
Abrams P: Objective evaluation of bladder outlet obstruction. (Review.) Br J Urol 1995;76(Suppl 1): 11-15.
Altwein JE, Keuler FU: Benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction: A review. Urol Int 1992:48:53-57.
Andersen JT, Nickel JC, Marshall VR, et al: Finasteride significantly reduces acute urinary retention and need for surgery in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. Urology 1997;49:839-845.
Anjum I, Ahmed M, Azzopardi A, Mufti GR: Prostatic infarction/infection in acute urinary retention secondary to benign prostatic hyperplasia. J Urol 1998;160:792-793.
Araki H, Watanabe H, Mishina T, Nakao M: High-risk group for benign prostatic hypertrophy. Prostate 1983;4:253-264.
Arrighi HM, Guess HA, Metter EJ, Fozard JL: Symptoms and signs of prostatism as risk factors for prostatectomy. Prostate 1990;16:253-261.
Arrighi HM, Metter EJ, Guess HA, Fozzard JL: Natural history of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy. Urology 1991;38:4-8.
Badia X, Rodriguez F, Carballido J, et al: Influence of sociodemographic and health status variables on ne American Urological Association symptom scores in patients with lower urinary tract symptoms. Urology 2001;57:71-77.

Ball AJ, Feneley RC, Abrams PH: The natural history of untreated "prostatism." Br J Urol 1981;53:613-616.
Barry MJ: Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 1990a;17:495-507.
Barry MJ: Medical outcomes research and benign prostatic hyperplasia. Prostate 1990b;3(Suppl):61-74.
Barry MJ, Fowler FJ, Bin L, et al: The natural history of patients with benign prostatic hyperplasia as diagnosed by North American urologists. J Urol 1997;157:10-15.
Barry MJ, Fowler FJ, Chang Y, et al: The American Urological Association symptom index: Does mode of administration affect its psychometric properties? J Urol 1995a;154:1056-1059.
Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al: The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia: The Measurement Committee of the American Urological Association. J Urol 1992a;148:1549-1557; discussion 1564.
Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al: Correlation of the American Urological Association symptom index with self-administered versions of the Madsen-Iversen, Boyarsky and Maine Medical Assessment Program symptom indexes. Measurement Committee of the American Urological Association. J Urol 1992b;148:1558-1563; discussion 1564.
Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al: Measuring disease-specific health status in men with benign prostatic hyperplasia: Measurement Committee of The American Urological Association. Med Care 1995c;33:AS145-AS155.
Barry MJ, Girman CJ, O'Leary MP, et al: Using repeated measures of symptom score, uroflowmetry and prostate specific antigen in the clinical management of prostate disease. Benign Prostatic Hyperplasia Treatment Outcomes Study Group. J Urol 1995d;153:99-103.
Barry MJ, Williford WO, Chang Y, et al: Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical research: How much change in the American Urological Association symptom index and the benign prostatic hyperplasia impact index is perceptible to patients? [see comments]. J Urol 1995b; 154: 1770-1774.
Bdesha AS, Bunce CJ, Snell ME, Witherow RO: A sham controlled trial of transurethral microwave therapy with subsequent treatment of the control group. J Urol 1994;152:453-458.
Beck AD, Gaudin HJ: The measurement and significance of the urinary flow rate. Aust N Z J Surg 1969;39:99-102.
Benaim E, Montoya J, Saboorian M, et al: Characterization of prostate size, PSA. and endocrine profiles in patients with spinal cord injuries. Prostate Cancer Prostat Dis 1998;5:250-255.
Bennett H, Baggenstoss A, Butt H: The testis, breast, and prostate of men who die of cirrhosis of the liver. Am J Clin Pathol 1950;20:814.
Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL: The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984;132:474-479.
Birkhoff JD, Wiederhom AR, Hamilton ML, Zinsser HH: Natural history of benign prostatic hypertrophy and acute urinary retention. Urology 1976;7:48-52.
Blute ML, Tomera KM, Hellerstein DK, et al: Transurethral microwave thermotherapy for management of benign prostatic hyperplasia: Results of the United States Prostatron Cooperative Study [see comments]. J Urol 1993;150:1591-1596.
Bosch JL, Hop WC, Kirkels WJ, Schroder FH: The International Prostate Symptom Score in a community-based sample of men between 55 and 74 years of age: Prevalence and correlation of symptoms with age, prostate volume, flow rate and residual urine volume. Br J Urol 1995a; 75:622-630.
Bosch JL, Kranse R, van Mastrigt R, Schroder FH: Reasons for the weak correlation between prostate volume and urethral resistance parameters in patients with prostatism. J Urol 1995b:153:689-693.
Boyle P, Napalkov P: The epidemiology of benign prostatic hyperplasia and observations on concomitant hypertension. Scand J Urol Nephrol Suppl 1995;168:7-12.
Boyle P, Maisonneuve P, Steg A: Decrease in mortality from benign prostatic hyperplasia: A major unheralded health triumph. J Urol 1996;155:176-180.
Breum L, Klarskov P, Munck LK, et al: Significance of acute urinary retention due to infravesical obstruction. Scand J Urol Nephrol 1982;16:21-24.
Bruskewitz R, Girman CJ, Fowler J, et al: Effect of finasteride on bother and other health-related quality of life aspects associated with benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. Urology 1999;54:670-678.
Bruskewitz RC, Iversen P, Madsen PO: Value of postvoid residual urine determination in evaluation of prostatism. Urology 1982;20:602-604.
Carter HB, Coffey DS: The prostate: An increasing medical problem. Prostate 1990;16:39-48.
Chapple CR, Crowe R, Gilpin SA, et al: The innervation of the human prostate gland—the changes associated with benign enlargement. J Urol 1991;146:1637-1644.
Chicharro-Molero JA, Burgos-Rodriguez R, Sanchez-Cruz JJ, et al: Prevalence of benign prostatic hyperplasia in Spanish men 40 years old or older. J Urol 1998;159:878-882.
Chopra IJ, Tulchinsky D, Greenway FL: Estrogen-androgen imbalance in hepatic cirrhosis: Studies in 13 male patients. Ann Intern Med 1973;79: 198-203.
Chute CG, Panser LA, Girman CJ, et al: The prevalence of prostatism: A population-based survey of urinary symptoms. J Urol 1993;150:85-89.
Chyou PH, Nomura AM, Stemmermann GN, Hankin JH: A prospective study of alcohol, diet, and other lifestyle factors in relation to obstructive uropathy. Prostate 1993;22:253-264.
Clarke R: The prostate and the endocrines. 1919;254-271.
Corica FA, Jacobsen SJ, King BF, et al: Prostatic central zone volume, lower urinary tract symptom severity and peak urinary flow rates in community dwelling men. J Urol 1999;161:831-834.
Craigen AA, Hickling JB, Saunders CR, Carpenter RG: Natural history of prostatic obstruction. J R Coll Gen Pract 1969;18:226-232.
d'Ancona FC, Francisca EA, Hendriks JC, et al: The predictive value of baseline variables in the treatment of benign prostatic hyperplasia using high-energy transurethral microwave thermotherapy. Br J Urol 1998;82:808-813.
Daniell HW: Larger prostatic adenomas in obese men with no associated increase in obstructive uropathy [see comments]. J Urol 1993a; 149:315-317.
Daniell HW: More stage A prostatic cancers, less surgery for benign hypertrophy in smokers. J Urol 1993b;149:68-72.
de la Rosette JJ, de Wildt MJ, Alivizatos G, et al: Transurethral microwave thermotherapy (TUMT) in benign prostatic hyperplasia: Placebo versus TUMT. Urology 1994;44:58-63.
Diokno AC, Brown MB, Goldstein N, Herzog AR: Epidemiology of bladder emptying symptoms in elderly men. J Urol 1992;148:1817-1821.
Donovan JL, Abrams P, Peters TJ, et al: The ICS-"BPH" Study: The psychometric validity and reliability of the ICS male questionnaire. Br J Urol 1996;77:554-562.
Drach GW, Steinbronn DV: Clinical evaluation of patients with prostatic obstruction: Correlation of flow rates with voided, residual or total bladder volume. J Urol 1986;135:737-740.
Eddy DM: Clinical decision making: From theory to practice: Comparing benefits and harms: The balance sheet. JAMA 1990;263:2493-2505.
Eddy DM: A Manual for Assessing Health Practices and Designing Practice Policies: The Explicit Approach. Philadelphia, American College of Physicians, 1992.
Eddy DM, Hasselblad V: FAST*PRO: Software for Meta-Analysis by the Confidence Profile Method. San Diego, Academic, 1992.
Eddy DM, Hasselblad V, Shachter R: A Bayesian method for synthesizing evidence: The Confidence Profile Method. Int J Tech Assess Health Care 1990;6:31-57.
Ekman P: BPH epidemiology and risk factors. Prostate Suppl 1989:2:23-31.
Eldrup E, Lindholm J, Winkel P: Plasma sex hormones and ischemic heart disease. Clin Biochem 1987;20:105-112.
Epstein RS, Lydick E, DeLabry L, Vokonas PS: Age-related differences in risk factors for prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: The VA normative aging study. Urology 1991;38:9-12.
Epstein RS, Deverka PA. Chute CG, et al: Validation of a new quality of life questionnaire for benign prostatic hyperplasia. J Clin Epidemiol 1992;45:1431-1445.
Ezz el Din K, Kiemeney LA, de Wildt MJ, et al: Correlation between uroflowmetry, prostate volume, postvoid residue, and lower urinary tract symptoms as measured by the International Prostate Symptom Score. Urology 1996;48:393-397.
Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH, et al: 5-Year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: A Department of Veterans Affairs cooperative study. J Urol 1998;160:12-16; discussion 16-17.

Foley SJ, Bailey DM: Microvessel density in prostatic hyperplasia. BJU Int 2000;85:70-73.
Foley SJ, Soloman LZ, Wedderbum AW, et al: A prospective study of the natural history of hematuria associated with benign prostatic hyperplasia and the effect of finasteride. J Urol 2000,163:496-498.
Franks LM: Benign nodular hyperplasia of the prostate: A review. Ann R Coll Surg Engl (Lond) 1954;14:92-106.
Frea B, Annoscia S, Stanta G, et al: Correlation between liver cirrhosis and benign prostatic hyperplasia: A morphological study. Urol Res 1987;15:311-314.
Garraway WM, Armstrong C, Auld S, et al: Follow-up of a cohort of men with untreated benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 1993a;24:313-318.
Garraway WM, Collins GN, Lee RJ: High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. Lancet 1991;338:469-471.
Garraway WM, Russell EB, Lee RJ, et al: Impact of previously unrecognized benign prostatic hyperplasia on the daily activities of middle-aged and elderly men. Br J Gen Pract 1993b;43:318-321.
Garrelts vB: Analysis of micturition: A new method of recording the voiding of the bladder. Acta Chir Scand 1956,112:326-340.
Garrelts vB: Micturition in the normal male. Acta Chir Scand 1957;114:197-210.
Garrelts vB: Micturition in disorders of the prostate and posterior urethra. Acta Chir Scand 1958; 115:227-241.
Giovanucci E, Rimm EB, Chute CG, et al: Obesity and benign prostatic hyperplasia. Am J Epidemiol 1994;140:989-1002.
Gimman CJ: Natural history and epidemiology of benign prostatic hyperplasia: Relationship between urologic measures. Urology Suppl 1998;51:8-12.
Girman CJ, Epstein RS, Jacobsen SJ, et al: Natural history of prostatism: Impact of urinary symptoms on quality of life in 2115 randomly selected community men. Urology 1994;44:825-831.
Girman CJ, Jacobsen SJ, Guess HA, et al: Natural history of prostatism: Relationship among symptoms, prostate volume and peak urinary flow rate. J Urol 1995;153:1510-1515.
Gimman CJ, Jacobsen SJ, Rhodes T, et al: Association of health-related quality of life and benign prostatic enlargement. Eur Urol 1999;35:277-284.
Gimman CJ, Jacobsen SJ, Tsukamoto T, et al: Health-related quality of life associated with lower urinary tract symptoms in four countries. Urology 1998:51 :428-436.
Gimman CJ, Panser LA, Chute CG. et al: Natural history of prostatism: Urinary flow rates in a community-based study. J Urol 1993;150:887-892.
Glynn RJ, Campion EW, Bouchard GR, Silbert JE: The development of benign prostatic hyperplasia among volunteers in the normative aging study. Am J Epidemiol 1985;121:78-90.
Golomb J, Lindner A, Siegel Y, Korczak D: Variability and circadian changes in home uroflowmetry in patients with benign prostatic hyperplasia compared to normal controls. J Urol 1992;147:1044-1047.
Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. N Engl J Med 1992;327:1185-1191.
Gosling JA, Dixon JS: Structure of trabeculated detrusor smooth muscle in cases of prostatic hypertrophy. Urol Int 1980,35:351-355.
Gosling JA: Modification of bladder structure in response to outflow obstruction and ageing. Eur Urol 1997;32(Suppl 1):9-14.
Graversen PH, Gasser TC, Wasson JH, et al: Controversies about indications for transurethral resection of the prostate. (Review.) J Urol 1989;141:475-481.
Grosse H: Frequency, localization and associated disorders in urinary calculi: Analysis of 1671 autopsies in urolithiasis. Z Urol Nephrol 1990;83:469-474.
Gu FL, Xia TL, Kong XT: Preliminary study of the frequency of benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer in China. Urology 1994; 44:688-691.
Guess HA, Chute CG, Garraway WM, et al. Similar levels of urological symptoms have similar impact on Sconish and American men–although Scots report less symptoms. J Urol 1993;150:1701-1705.
Guess HA: Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. (Review.) Urol Clin North Am 1995;22:247-261.
Hammarsten J, Hogstedt B: Clinical, anthropometric, metabolic and insulin profile of men with fast annual growth rates of benign prostatic hyperplasia. Blood Press 1999;8:29-36.
Hansen BJ, Flyger H, Brasso K, et al: Validation of the self-administered Danish Prostatic Symptom Score (DAN-PSS-I) system for use in benign prostatic hyperplasia. Br J Urol 1995;76:451-458.
Harbitz TB, Haugen OA: Histology of the prostate in elderly men: A study in an autopsy series. Acta Pathol Microbiol Scand [A] 1972;80: 756-768.
Hastie KJ, Dickinson AJ, Ahmad R, Moisey CU: Acute retention of urine: Is trial without catheter justified? J R Coll Surg Edinb 1990; 35:225-257.
Haylen BT, Ashby D, Sutherst JR, et al: Maximum and average urine flow rates in normal male and female populations–the Liverpool nomograms. Br J Urol 1989;64:30-38.
Hochberg DA, Armenakas NA, Fracchia JA: Relationship of prostates-pecific antigen and prostate volume in patients with biopsy proven benign prostatic hyperplasia. Prostate 2000;45:315-319.
Holtgrewe HL, Valk WL: Factors influencing the mortality and morbidity of transurethral prostatectomy: A study of 2015 cases. J Urol 1962;87:450-459.
Holtgrewe HL, Mebust WK, Dowd JB, et al: Transurethral prostatectomy: Practice aspects of the dominant operation in American urology. J Urol 1989;141:248-253.
Holund B: Latent prostatic cancer in a consecutive autopsy series. Scand J Urol Nephrol 1980;14:29-35.
Homma Y, Gotoh M, Takei M, et al: Predictability of conventional tests tor the assessment of bladder outlet obstruction in benign prostatic hyperplasia. Int J Urol 1998;5:61-66.
Homma Y, Kawabe K, Tsukamoto T, et al: Epidemiologic survey of lower urinary tract symptoms in Asia and Austraiia using the international prostate symptom score, Int J Urol 1997;4:40-46.
Hunter DJ, McKee CM, Black NA, Sanderson CF: Urinary symptoms: Prevalence and severity in British men aged 55 and over. J Epidemiol Community Health 1994;48:569-575.
Hunter DJ, McKee M, Black NA, Sanderson CF: Health status and quality of life of British men with lower urinary tract symptoms: Results from the SF-36. Urology 1995;45:962-971.
Hunter DJ, Berra-Unamuno A, Martin-Gordo A: Prevalence of urinary symptoms and other urological conditions in Spanish men 50 years old or older [see comments]. J Urol 1996;155:1965-1970.
Jacobsen SJ, Girman CJ, Guess HA, et al: Natural history of prostatism: Factors associated with discordance between frequency and bother of urinary symptoms. Urology 1993;42:663-671.
Jacobsen SJ, Gimman CJ, Guess HA, et al: Natural history of prostatism: Four-year change in urinary symptom frequency and bother. J Urol 1995a;153:300A.
Jacobsen SJ, Girman CJ, Guess HA, et al: New diagnostic and treatment guidelines for benign prostatic hyperplasia: Potential impact in the United States. Arch Intern Med 1995b;155:477-481.
Jacobsen SJ, Girman CJ, Guess HA, et al: Natural history of prostatism: Longitudinal changes in voiding symptoms in community dwelling men. J Urol 1996;155:595-600.
Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, et al: Natural history of prostatism: Risk factors for acute urinary retention. J Urol 1997;158:481-487.
Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, et al. Treatment for benign prostatic hyperplasia among community dwelling men: The Olmsted County study of urinary symptoms and health status. J Urol 1999; 162:1301-1306.
Jakobsen H, Torp-Pedersen S, Juul N: Ultrasonic evaluation of age-related human prostatic growth and development of benign prostatic hyperplasia. Scand J Urol Nephrol Suppl 1988;107:26-31.
Jolleys JV, Donovan JL, Nanchahal K, et al: Urinary symptoms in the community: How bothersome are they? Br J Urol 1994;74:551-555.
Kadow C, Feneley RC, Abrams PH: Prostatectomy or conservative management in the treatment of benign prostatic hypertrophy? Br J Urol 1988;61:432-434.
Kaplan S, Garvin D, Gilhooly P, et al: Impact of baseline symptom seventy on future risk of benign prostatic hyperplasia–related out-comes and long-term response to finasteride. The PLESS Study Group. Urology 2000;56:610-616.
Kaplan SA, Te AE, Pressler LB, Olsson CA: Transition zone index as a method of assessing benign prostatic hyperplasia: Correlation with symptoms, urine flow and detrusor pressure. J Urol 1995;154:1764-1769.
Karube K: Study of latent carcinoma of the prostate in the Japanese based on necropsy material. Tohodu J Exp Med 1961;74:265-285.

Klarskov P, Andersen JT, Asmussen CF, et al: Symptoms and signs predictive of the voiding pattern after acute urinary retention in men. Scand J Urol Nephrol 1987;21:23-28.

Kuo HC: Clinical prostate score for diagnosis of bladder outlet obstruction by prostate measurements and uroflowmetry. Urology 1999; 54:90-96.

Lee AJ, Russell EB, Garraway WM, Prescott RJ: Three-year follow-up of a community-based cohort of men with untreated benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 1996:30:11-17.

Lepor H, Sypherd D, Machi G, Derus J: Randomized double-blind study comparing the effectiveness of balloon dilation of the prostate and cystoscopy for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia, J Urol 1992a;147:639-642.

Lepor H, Sunaryadi I, Hartanto V, Shapiro E: Quantitative morphometry of the adult human bladder. J Urol 1992b;148:414-417.

Levin RM, Longhurst PA, Monson FC, et al: Effect of bladder outlet obstruction on the morphology, physiology, and pharmacology of the bladder. Prostate Suppl 1990;3:9-26.

Levin RM, Haugaard N, O'Connor L, et al: Obstructive response of human bladder to BPH vs. rabbit bladder response to partial outlet obstruction: A direct comparison. Neurourol Urodyn 2000;19:609-629.

Lu-Yao GL, Barry MJ, Chang CH, et al: Transurethral resection of the protate among Medicare beneficiaries in the United States: Time trends and outcomes. Prostate Patient Outcomes Research Team (PORT). (Review.) Urology 1994;44:692-698.

Lukacs B, Leplege A, MacCarthy C, Comet D: Construction and validation of a BPH specific health related quality of life scale including evaluation of sexuality. J Urol 1995;153, 320A.

Lytton B, Emery JM, Marvin Harvard B: The incidence of benign prostatic obstruction. J Urol 1968;99:639-645.

Marberger MJ, Andersen JT, Nickel JC, et al: Prostate volume and serum prostale-specific antigen as predictors of acute urinary retention: Combined experience from three large multinational placebo-controlled trials. Eur Urol 2000;38:563-568.

McConnell JD: The pathophysiology of benign prostatic hyperplasia. J Androl 1991;12:356-363.

McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC, et al: Benign prostatic hyperplasia: Diagnosis and treatment. Clinical Practice Guideline, Number 8. Rockville, Md, Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, 1994.

McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. N Engl J Med 1998;338:557-563.

Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett ATK, Peters PC: Transurethral prostatectomy: Immediate and postoperative complications: A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3885 patients. J Urol 1989; 141:243-247.

Meigs JB, Barry MJ, Giovannucci E, et al: Incidence rates and risk factors for acute urinary retention: The health professionals followup study. J Urol 1999;162:376-382.

Melchior J, Valk WL, Foret JD, Mebust WK: Transurethral prostatectomy in the azotemic patient. J Urol 1974; 112:643-647.

Moon H, Moon W, Seo K: High prevalence of prostatism and benign prostatic hyperplasia in Korean men. J Urol 1995;155(Suppl):631A.

Moon TD, Brannan W, Stone NN, et al: Effect of age, educational status, ethnicity and geographic location on prostate symptom scores. J Urol 1994;152:1498-1500.

Moore R: Benign hypertrophy of the prostate. J Urol 1943;50:689-690.

Morote J, Encabo G, Lopez M, de Torres IM: Prediction of prostate volume based on total and free serum prostate-specific antigen: Is it reliable? Eur Urol 2000;38:91-95.

Morrison AS: Prostatic hypertrophy in greater Boston. J Chron Dis 1978;31:357-362.

Morrison AS: Risk factors for surgery for prostatic hypertrophy. Am J Epidemiol 1992;135:974-980.

Mukamel E, Nissenkorn I, Boner G, Servadio C: Occult progressive renal damage in the elderly male due to benign prostatic hypertrophy. J Am Geriatr Soc 1979;27:403-406.

Nacey JN, Morum P, Delahunt B: Analysis of the prevalence of voiding symptoms in Maori, Pacific Island, and Caucasian New Zealand men. Urology 1995;46:506-511.

Nielsen KK, Nordling J, Hald T: Critical review of the diagnosis of prostatic obstruction. (Review.) Neurourol Urodyn 1994;13:201-217.

Norman RW, Nickel JC, Fish D, Pickett SN: "Prostate-related symptoms" in Canadian men 50 years of age or older: Prevalence and relationships among symptoms. Br J Urol 1994,74:542-550.

O'Leary MP, Barry MJ, Fowler FJ Jr: Hard measures of subjective outcomes: Validating symptom indexes in urology. J Urol 1992;148: 1546-1548; discussion 1564.

O'Leary MP, Fowler FJ, Lenderking WR, et al: A brief male sexual function inventory. Urology 1995;46:697-706.

Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: Establishment of age-specific reference ranges [see comments]. JAMA 1993; 270:860-864.

Oesterling JE, Girman CJ, Panser LA, et al: Correlation between urinary flow rate, voided volume, and patient age in a community-based population. Prog Clin Biol Res 1994;386:125-139.

Ogden CW, Reddy P, Johnson H, et al: Sham versus transurethral microwave thermotherapy in patients with symptoms of benign prostatic bladder outflow obstruction. Lancet 1993;341:14-17.

Oishi K, Boyle P, Barry M, et al: Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. 4th International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia. Plymouth, United Kingdom, Plymbridge Distributors Ltd, 1998, pp 23-59.

Overland G, Vatten L, Rhodes T, et al: Lower urinary tract symptoms, prostate volume and uroflow in Norwegian community men. Eur Urol 2001;39:36-41.

Padley R, Olson P, Oesterling J, Roehrborn C, HYCAT Investigator Group: Education and socioeconomic status influence patterns of response to therapy with the alpha-adrenergic receptor blocker terazosin and placebo in men with clinical benign prostatic hyperplasia (BPH). J Urol 1997;157:312A.

Powell PH, Smith PJ, Feneley RC: The identification of patients at risk from acute retention. Br J Urol 1980;52:520-522.

Pradhan BK, Chandra K: Morphogenesis of nodular hyperplasia—prostate. J Urol 1975;113:210-213.

Pressler L, Santarosa R, Te A, Kaplan S: The incidence of hypertension (HTN) in a population of men with benign prostatic hyperplasia (BPH): Analysis based on the AUA symptom score and race. J Urol 1997;157: 371A.

Reynard J, Lim C-S, Abrams P: The value of multiple free-flow studies in men with lower urinary tract symptoms (LUTS). J Urol 1995;153.

Rhodes T, Girman CJ, Jacobsen SJ, et al: Longitudinal measures of prostate volume in a community-based sample: 3.5 year followup in the Olmsted County Study of Health Status and Urinary Symptoms among Men. J Urol 1995;153:301A.

Rhodes T, Girman CJ, Jacobsen SJ, et al: Longitudinal prostate growth rates during 5 years in randomly selected community men 40 to 79 years old. J Urol 1999; 161:1174-1179.

Rhodes T, Girman C, Jacobson D, et al: Longitudinal prostate volume in a community-based sample: 7-year followup in the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status among Men. J Urol 2000; 163:249.

Roberts RO, Jacobsen SJ, Jacobson DJ, et al: Longitudinal changes in peak urinary flow rates in a community based cohort. J Urol 2000; 163:107-113.

Roberts RO, Jacobsen SJ, Rhodes T, et al: Cigarette smoking and prostatism: A biphasic association? Urology 1994a;43:797-801.

Roberts RO, Jacobsen SJ, Rhodes T, et al: Urinary incontinence in a community-based cohort: prevalence and healthcare-seeking. J Am Geriatr Soc 1998;46:467-472.

Roberts RO, Rhodes T, Girman CI, et al: The decision to seek care: Factors associated with the propensity to seek care in a community-based cohort of men. Arch Fam Med 1997b;6:218-222.

Roberts RO, Rhodes T, Panser LA, et al: Natural history of prostatism: Worry and embarrassment from urinary symptoms and health care-seeking behavior. Urology 1994b;43:621-628.

Roberts RO, Tsukamoto T, Kumamoto Y, et al: Association between cigarette smoking and prostatism in a Japanese community. Prostate 1997a;30:154-159.

Robson MC: Cirrhosis and prostatic neoplasms. Geriatrics 1966;21: 150-154.

Roehrbom CG, Boyle P, Bergner D, et al: Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: Results of a four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. PLESS Study Group. Urology 1999c;54:662-669.

Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, Waldstreicher I: Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. Urology 1999a;53:581-589.

Roehrbom CG, Bruskewitz R, Nickel GC, et al: Urinary retention in patients with BPH treated with finasteride or placebo over 4 years: Characterization of patients and ultimate outcomes. The PLESS Study Group. Eur Urol 2000a;37:528-536.

Roehrbom C, Fuh V, Ruane P, et al: The relationship between total and free PSA, prostate volume and age in men age 40-60 with no clinical diagnosis of benign prostatic hyperplasia necessitating therapy. J Urol 2000b; 163(Suppl):252A.

Roehrbom CG, Gimman CI, Rhodes T, et al: Correlation between prostate size estimated by digital rectal examination and measured by transrectal ultrasound. Urology 1997;49:548-557.

Roehrbom CG, McConnell ID, Lieber M, et al: Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. Urology 1999b;53: 473-480.

Roehrbom CG, Oesterling IE, Auerbach S, et al: Effectiveness and safety of terazosin versus placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia in the HYCAT study. Urology 1996;47: 159-168.

Roehrbom C, Malice M-P, Cook T. Gimman C: Clinical predictors of spontaneous acute urinary retention in men with LUTS and clinical BPH: A comprehensive analysis of the pooled placebo groups of several large clinical trials. Urology 2001 (submitted).

Sagnier PP, Gimman CI, Garraway M, et al: Intemational comparison of the community prevalence of symptoms of prostatism in four countries. Eur Urol 1996;29: 15-20.

Scott R, McIlhaney IS: Voiding rates in normal adults. J Urol 1961; 85:980-982.

Sech S, Montoya I, Girman C, et al: Inter-examiner reliability of transrectal ultrasonography to estimate prostate volume. J Urol 2001;166: 125-129.

Sech SM, Montoya ID, Bemier PA, et al: The so-called "placebo effect" in benign prostatic hyperplasia treatment trials represents partially a conditional regression to the mean induced by censoring. Urology 1998;51:242-250.

Seiner WR, Barrett-Connor E: Cigarette smoking, obesity and benign prostatic hypentrophy: A prospective population-based study. Am J Epidemiol 1992;135:500-503.

Sidney S: Vasectomy and the risk of prostatic cancer and benign prostatic hypertrophy. J Urol 1987;138:795-797.

Sidney S, Quesenberry CP Jr, Sadler MC, et al: Incidence of surgically treated benign prostatic hypertrophy and of prostate cancer among blacks and whites in a prepaid health care plan. Am J Epidemiol 1991a; 134:825-829.

Sidney S, Quesenberry C Jr, Sadler MC, et al: Risk factors for surgically treated benign prostatic hyperplasia in a prepaid health care plan. Urology 1991b;38(Suppl 1):13-19.

Siroky MB, Olsson CA, Krane RJ: The flow rate nomogram: I. Development. J Urol 1979;122:665-668.

Siroky MB, Olsson CA, Krane RJ: The flow rate nomogram: II. Clinical correlation. J Urol 1980;123:208-210.

Soygur T, Kupeli B, Aydos K, et al: Effect of obesity on prostatic hyperplasia: Its relation to sex steroid levels. Int Urol Nephrol 1996; 28:55-59.

Spiro LH, Labay G, Orkin LA: Prosatic infarction: Role in acute urinary retention. Urology 1974;3:345-347.

Steele GS, Sullivan MP, Sleep DJ, Yalla SV: Combination of symptom score, flow rate and prostate volume for predicting bladder outflow obstruction in men with lower urinary tract symptoms. J Urol 2000; 164:344-348.

Stimson IB, Fihn SD: Benign prostatic hyperplasia and its treatment. (Review) J Gen Intern Med 1990:5:153-165.

Stumpt H, Wilens S: Inhibitory effects of portal cirrhosis of the liver on prostatic enlargement. Arch Intern Med 1953;91:304.

Su L, Guess HA, Girman CJ, et al: Adverse effects of medications on urinary symptoms and flow rate: A community-based study. J Clin Epidemiol 1996;49:483-487.

Susset JG, Picker P, Kretzer M, Jorest R: Critical evaluation of uroflowmeters and analysis of normal curves. J Urol 1973;109:874-878.

Sweeney M, Roehrborn C, Boyle P, et al: Sexual dysfunction in European patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). J Urol 1997;157:330a.

Swyer G: Postnatal growth changes in the human prostate. J Anat 1944; 7:130-136.

Tay KP, Chin CM, Lim PH, Chng HC: Prostate screening—the Singapore experience. Int J Urol 1996;3:102-107.

Tsang KK, Garraway WM: Impact of benign prostatic hyperplasia on general well-being of men. Prostate 1993;23:1-7.

Tsukamoto T, Kumamoto Y, Masumori N, et al: Prevalence of prostatism in Japanese men in a community-based study with comparison to a similar American study. J Urol 1995;154:391-395.

Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, 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;332:75-79.

Wasson JH, Bubolz TA, Lu-Yao GL, et al: Transurethral resection of the prostate among Medicare beneficiaries: 1984 to 1997. For the Patient Outcomes Research Team for Prostatic Diseases. I Urol 2000,164:1212-1215.

Wennberg JE, Mulley AG Jr, Hanley D, et al: An assessment of prostatectomy for benign urinary tract obstruction: Geographic variations and the evaluation of medical care outcomes. JAMA 1988;259:3027-3030.

Wilson IB, Cleary PD: Linking clinical variables with health-related quality of life: A conceptual model of patient outcomes. JAMA 1995;273:59-65.

Witjes WP, Aarnink RG, Ezz-el-Din K, et al: The correlation between prostate volume, transition zone volume, transition zone index and clinical and urodynamic investigations in patients with lower urinary tract symptoms. Br J Urol 1997;80:84-90.

Wu S: Anatomic changes in the prostate of patients with cirrhosis of the liver. Arch Pathol 1942;34:735.

Yalla SV, Sullivan MP, Lecamwasam HS, et al: Correlation of American Urological Association symptom index with obstructive and nonobstructive prostatism. J Urol 1995;153:674-679.

39
EVALUACIÓN Y MANEJO NO QUIRÚRGICO DE LA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

Herbert Lepor
y Franklin C. Lowe

Diagnóstico
- Evaluación inicial
- Pruebas diagnósticas adicionales
- Pruebas diagnósticas en hombres que requieren intervención quirúrgica por hiperplasia prostática benigna

Evaluación de la eficacia y la seguridad del tratamiento médico de la hiperplasia prostática benigna
- Parámetros de evaluación clínicos
- Indicadores cuantitativos del resultado terapéutico
- Eliminación de sesgos
- Tamaño de la muestra
- Acontecimientos adversos

Tratamiento médico de la hiperplasia prostática benigna
- La repercusión del tratamiento médico
- Selección de candidatos para el tratamiento médico
- Prevención de la hiperplasia prostática benigna con un tratamiento médico
- Observación expectante

Tratamiento con bloqueantes α-adrenérgicos
- Fundamentos racionales para el uso de bloqueantes α-adrenérgicos
- Clasificación de los bloqueantes α-adrenérgicos
- Interpretación de la literatura relacionada con los bloqueantes α-adrenérgicos
- Revisión de la literatura
- Efectos de los bloqueantes α-adrenérgicos sobre la obstrucción del tracto de salida vesical
- Retención urinaria aguda
- Bloqueantes α-adrenérgicos en los pacientes de edad avanzada
- Boqueantes α-adrenérgicos y tratamiento de la hiperplasia prostática benigna y la hipertensión simultáneas
- Mecanismos de los efectos adversos asociados con el bloqueo α-adrenérgico
- Comparación de los distintos bloqueantes α-adrenérgicos
- El futuro del tratamiento con bloqueantes α-adrenérgicos
- Resumen

Supresión de andrógenos
- Fundamentos racionales de la supresión de andrógenos
- Clasificación de los agentes farmacológicos
- Problemas relacionados con la interpretación de los estudios con supresión de andrógenos
- Revisión de la literatura
- Supresión de andrógenos en la práctica clínica
- Resumen

Tratamiento combinado
- Estudio Veterans Affairs Cooperative N° 359

Inhibidores de la aromatasa
- Fundamentos racionales para el uso de inhibidores de la aromatasa en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna
- Revisión de la literatura

Fitoterapia
- Origen de los agentes fitoterapéuticos
- Composición de los extractos fitoterapéuticos
- Mecanismo de acción
- Resumen

Estrategias futuras para el desarrollo de fármacos en la hiperplasia prostática benigna
- Nuevas estrategias destinadas a combatir la obstrucción dinámica y estática
- Desarrollo de modalidades terapéuticas para combatir factores indeterminados que conducen a la hiperplasia prostática benigna clínicamente manifiesta

El término *hiperplasia prostática benigna* (HPB) posee connotaciones diferentes para el anatomopatólogo, el radiólogo, el urodinamista, el urólogo practicante y el paciente. Para el primero es un diagnóstico microscópico que se caracteriza por la proliferación celular de los elementos estromales y epiteliales de la próstata (Strandberg, 2000). El radiólogo establece el diagnóstico en presencia de una elevación de la base vesical en la fase cistográfica de una pielografía intravenosa o de una próstata aumentada de tamaño en los estudios diagnósticos por imágenes de la pelvis masculina (Haas y Resnick, 2000). Para el urodinamista, el rasgo distintivo de la HPB es la observación sincrónica de una presión miccional elevada y una baja velocidad de flujo urinario en ausencia de otros trastornos que provoquen obstrucción del tracto de salida vesical (OTSV) (Nitti, 2000). Para el urólogo clínico, representa una constelación de signos y síntomas que aparecen en la población masculina en asociación con el envejecimiento y un aumento del tamaño de la próstata que se presume consecuencia de una OTSV (Shapiro y Lepor, 1995). El paciente típico se preocupa más por los efectos de la HPB sobre la calidad de vida que por la presencia de proliferación celular, el aumento del tamaño prostático o el incremento de la presión durante la micción.

Las diversas connotaciones del término HPB tornan necesario definir la enfermedad hipertrófica **microscópica**, **macroscópica** o **clínica**. La **HPB microscópica** se caracteriza por evidencia histológica de proliferación celular en la próstata. El término **HPB macroscópica** se refiere al aumento de tamaño de la próstata resultante del proceso microscópico de HPB. La **HPB** clínica representa el cuadro de síntomas del tracto urinario inferior (STUI), disfunción vesical, hematuria e infección urinaria consecuencia de la HPB macroscópica. Abrams (1994) sugirió utilizar los términos clínicamente más descriptivos como agrandamiento prostático benigno, obstrucción del tracto de salida vesical (OTSV) y síntomas del tracto urinario inferior (STUI) en lugar de HPB.

El término HPB microscópica se refiere a un proceso proliferativo de los elementos estromales y epiteliales de la próstata (Bartsch y col., 1979). Este proceso de proliferación comienza en la zona de transición y las glándulas periureterales (McNeal, 1983). Rara vez se observa en hombres menores de 40 años (Berry y col., 1984). La incidencia de HPB en los estudios de autopsia depende de la edad, y el proceso proliferativo prostático se encuentra presente en alrededor de un 70 y 90% de hombres en la séptima y la novena décadas de la vida, respectivamente. El desarrollo de HPB microscópica depende del envejecimiento y la presencia de testículos como fuente de andrógenos (Walsh, 1986). Los andrógenos desempeñan un papel pasivo en el proceso de proliferación. El mecanismo bioquímico responsable de la iniciación y la continuación de la HPB microscópica aún no se identificó ni detalló. Se piensa que los factores de crecimiento podrían contribuir mediante interacciones autocrinas y paracrinas entre el estroma y el epitelio prostáticos (Steiner, 2000).

La **HPB macroscópica describe una próstata aumentada de tamaño**. El tacto rectal (TR) permite una estimación relativamente grosera del tamaño de la próstata en comparación con las mediciones efectuadas mediante la ecografía transrectal (Roehrborn y col., 1997). Aunque el conocimiento del tamaño prostático puede ser clínicamente importante en algunos casos, a menudo no justifica el costo asociado con la medición precisa del tamaño glandular. Hay una correlación firme entre el nivel sérico de antígeno prostático específico (PSA) y el volumen de la próstata (Roehrborn y col., 1999). La zona de transición (glándula interna) representa la mayor parte del tejido de la HPB. El volumen de la zona de transición se puede determinar en forma cuantitativa mediante ecografía transrectal (Lepor y col., 1994) o RM (Tempany y col., 1993). No hay acuerdo generalizado acerca del grado de aumento del tamaño prostático necesario para establecer el diagnóstico de HPB macroscópica. Dado que el tamaño de la próstata en general reviste una importancia clínica limitada, no se consideró necesario establecer una definición precisa.

Las manifestaciones clínicas de la HPB comprenden STUI, vaciamiento vesical deficiente, retención urinaria, inestabilidad del detrusor, infección urinaria, hematuria e insuficiencia renal (Jepsen y Bruskewitz, 2000). Desde una perspectiva histórica, la fisiopatología de la HPB clínica se atribuyó a una OTSV secundaria a un agrandamiento macroscópico de la próstata (Lepor, 2000). Esta hipótesis la avalaron datos epidemiológicos que sugerían que la prevalencia de HPB microscópica, macroscópica y clínica depende de la edad y, en consecuencia, habría una relación causal con la obstrucción (Isaacs y Coffey, 1989). Este concepto simplista de la fisiopatología de la HPB se cuestionó por hallazgos más recientes que demostraron una correlación débil o nula entre el tamaño prostático, la severidad de la OTSV y la severidad de los síntomas (Barry y col., 1993; Bosch y col., 1995; Girman y col., 1995; Yalla y col., 1995).

DIAGNÓSTICO

El complejo sintomático conocido en el presente "STUI" (síntomas del tracto urinario inferior; en inglés LUTS, lower urinary tract symptoms) y antes designado con el término "prostatismo" no es específico para la HPB, dado que hombres de edad avanzada con una diversidad de procesos patológicos del tracto urinario inferior pueden padecer síntomas similares. El primer reto diagnóstico en estos casos es establecer si los síntomas son provocados por una HPB. Este objetivo determina la evaluación diagnóstica inicial. **Felizmente, las causas no prostáticas de estos síntomas pueden descartarse en una mayoría significativa de pacientes sobre la base de la anamnesis, el examen físico y el análisis de orina.** En pacientes en quienes el diagnóstico sigue dudoso después de la evaluación inicial se precisan pruebas diagnósticas adicionales. Estas pruebas también pueden tener un valor modesto (aunque aún no confirmado) en la predicción de la respuesta al tratamiento. Las recomendaciones desarrolladas a continuación reflejan la opinión consensuada de dos grupos independientes que desarrollaron pautas generales para la prácti-

ca clínica (McConnell y col., 1994; Denis y col., 1998). La comisión encargada de establecer las pautas generales para la HPB de la American Urological Association (AUA) (comunicación disponible a partir de 2002) no incluye en el proyecto la discusión de aspectos relacionados con la evaluación inicial de estos pacientes.

Evaluación inicial

Interrogatorio

Es necesario obtener un interrogatorio detallado centrado en el tracto urinario, los procedimientos quirúrgicos previos, aspectos generales relacionados con la salud y el riesgo asociado con posibles procedimientos quirúrgicos (McConnell y col., 1994; Denis y col., 1998). Los aspectos específicos a debatir cuando se realiza el interrogatorio a un paciente con HPB comprenden la investigación de antecedentes de hematuria, infección urinaria, diabetes, trastornos del sistema nervioso (p. ej., enfermedad de Parkinson o accidente cerebrovascular), estrecheces uretrales, retención urinaria y agravamiento en los síntomas por el frío o el tratamiento farmacológico de problemas sinusales. **Es esencial examinar los fármacos recetados y de venta libre que consume el paciente para determinar si algunos de estos compuestos pueden interferir con la contractilidad vesical (anticolinérgicos) o aumentar la resistencia al flujo de salida vesical (α-simpaticomiméticos).** El antecedente de una intervención quirúrgica en el tracto urinario aumenta la posibilidad de estrechez de la uretra o el cuello vesical. La confección de un diario de micción (con el registro de las horas y los volúmenes de micción) puede contribuir con la identificación de pacientes con poliuria u otros trastornos no prostáticos.

Examen físico

Se encuentran indicados un tacto rectal y un examen neurológico focalizado (McConnell y col., 1994; Denis y col., 1998). Además, deben evaluarse los genitales externos para descartar estenosis meatal o masas uretral palpables, y el examen del abdomen permite confirmar o descartar una vejiga distendida palpable. **El tacto rectal y el examen neurológico tienen por finalidad detectar un cáncer de próstata o recto, evaluar el tono del esfínter y descartar cualquier problema neurológico que pueda ser responsable de los síntomas de presentación.** La presencia de induración es un hallazgo tan importante como la de un nódulo.

El tacto rectal permite estimar el tamaño aproximado de la próstata. En los pacientes que prefieren o requieren tratamiento invasivo (p. ej., cirugía), la estimación del tamaño prostático es importante para seleccionar el abordaje más adecuado. El tacto rectal permite una medición suficientemente precisa en la mayoría de los casos. Sin embargo, el tamaño de la próstata no debe influir en la decisión de administrar un tratamiento activo o abstenerse de ello. El tamaño no se correlaciona con la severidad de los síntomas, con el grado de obstrucción urodinámica ni con el resultado del tratamiento (Bissada y col., 1976; Roehrborn y col., 1986; Simonsen y col., 1987; Meyhoff y col., 1981). Si se requiere una medición más precisa del tamaño prostático para determinar si se requiere una prostatectomía a cielo abierto en lugar de una resección transuretral de la próstata (RTUP), la ecografía (transabdominal o transrectal) es más precisa que la cistoscopia.

Análisis de orina

El análisis de orina se lleva a cabo mediante tiritas reactivas o el examen miscroscópico del sedimento centrifugado para descartar la presencia de infección urinaria y hematuria, trastornos que sugieren un proceso patológico no asociado con HPB como causa de los síntomas (McConnell y col., 1994; Denis y col., 1998).

No se cuenta con evidencia suficiente que indique que el análisis de orina sea un procedimiento de screening eficaz en hombres asintomáticos (Preventative Services Task Force, 1989). Dado que los trastornos graves del tracto urinario son relativamente infrecuentes, el valor predictivo de su detección es escaso, y la eficacia de la detección y la intervención tempranas no se confirmó. **Sin embargo, en hombres de edad avanzada con HPB y una prevalencia elevada de estos trastornos, el beneficio asociado con un estudio inocuo como el análisis de orina sin duda justifica este enfoque.** Esta prueba permite la utilización selectiva de los estudios diagnósticos por imágenes y la endoscopia en pacientes con una probabilidad máxima de beneficios asociados. Más importante aún, el análsis de orina contribuye para diferenciar la infección urinaria y el cáncer de vejiga de la HPB. Estos trastornos pueden provocar síntomas del tracto urinario (p. ej., polaquiuria y urgencia) que simulan HPB.

El valor predictivo positivo del análisis de orina para el diagnóstico de cáncer u otras enfermedades urológicas oscila entre el 4 y el 26%, según los pacientes evaluados y la rigurosidad de los estudios de seguimiento (Mohr y col., 1986a y 1986b; Mohr y col., 1987). El examen citológico de la orina debe considerarse en hombres con síntomas de irritación severos, sobre todo si poseen antecedentes de tabaquismo. Si se utiliza una tirita reactiva urinaria debe usarse un método que detecte la leucocitoesterasa y los nitritos para evaluar la presencia de piuria y bacteriuria.

Determinación del nivel sérico de creatinina

Aunque la determinación del nivel sérico de creatinina se recomendó para la evaluación inicial de todos los pacientes con síntomas de STUI con el fin de descartar la insuficiencia renal causada por la presencia de una uropatía obstructiva (McConnell y col., 1994; Denis y col., 1998), **en la Fifth International Consultation sobre HPB se sugirió que este análisis debería ser opcional o secundario.** En un ensayo combinado de estudios en pacientes con HPB, el porcentaje de sujetos con insuficiencia renal fue del 13,6% (espectro: 0,3 al 30%) (McConnell y col., 1994). Es posible que esta cifra sea una sobreestimación, dado que estos artículos solo con-

tienen información acerca de pacientes que reciben tratamiento en algún momento de la evolución. De todas maneras, la cantidad de pacientes con insuficiencia renal en una población que consulta al médico por prostatismo sintomático puede llegar hasta 1 de cada 10.

Se estableció con claridad que los pacientes con HPB e insuficiencia renal tienen un riesgo aumentado de complicaciones posoperatorias. Este riesgo es del 25% en individuos con insuficiencia renal, frente a un 17% en los que no presentan este trastorno (Mebust y col., 1989). Además, mortalidad quirúrgica en sujetos con insuficiencia renal es hasta 6 veces mayor (Holtgrewe y Valk, 1962; Melchior y col., 1974). De 6.102 pacientes evaluados en 25 estudios mediante urografía intravenosa (UIV) antes de la cirugía prostática, un 7,6% presentaba evidencia de hidronefrosis (McConnell y col., 1994). De éstos, un 33,6% padecía insuficiencia renal asociada.

La presencia de un nivel sérico de creatinina elevado en un paciente con HPB es una indicación para realizar estudios diagnósticos por imágenes (ecografía) a fin de evaluar el tracto urinario superior. En un análisis retrospectivo de 345 pacientes tratados con prostatectomía, un 1,7% (n = 6) presentaba lesiones renales ocultas y progresivas (Mukamel y col., 1979). Estos pacientes padecían síntomas urinarios mínimos o nulos, y es posible perteneciesen a la categoría de "prostatismo silencioso". La determinación del nivel sérico de creatinina es uno de los métodos disponibles para identificar este subgrupo. Si bien la insuficiencia renal secundaria a una HPB mínimamente sintomática es un hallazgo raro, la probabilidad exacta de hallar esta asociación no ha sido calculada. En consecuencia, la determinación sistemática del nivel sérico de creatinina se considera un enfoque razonable.

Nivel sérico de antígeno prostático específico

El cáncer de próstata puede provocar STUI como consecuencia de una obstrucción uretral similar a la asociada con la HPB. Además, por lo general coexiste con HPB. En la mayoría de los hombres con una expectativa de vida de 10 años o más, la presencia conocida de un cáncer de próstata simultáneo puede alterar el manejo de la HPB. La detección de cáncer de próstata nodular voluminoso durante el tacto rectal sin duda afecta el tratamiento ulterior; sin embargo, la "detección temprana" de un cáncer de próstata de escaso volumen en un hombre de 80 años es probable que no afecte el enfoque terapéutico. La determinación del nivel sérico de PSA y el tacto rectal aumentan la tasa de detección del cáncer de próstata en relación con el uso del tacto rectal exclusivo. **En consecuencia, la primera está indicada en los pacientes en quienes la detección de un cáncer alterará en grado significativo el manejo de la HPB** (McConnell y col., 1994; Denis y col., 1998). Hay una superposición considerable entre los niveles séricos de PSA en hombres con HPB y de pacientes con un cáncer de próstata clínicamente localizado. Un 28% de los sujetos con una HPB demostrada desde el punto de vista histológico presenta un nivel sérico de PSA mayor que 4 ng/mL (McConnell y col., 1994). La determinación de la tendencia del nivel sérico de PSA en el curso del tiempo (velocidad de PSA), la determinación de los niveles séricos de PSA libre comparado con PSA en la forma de complejos y la densidad del PSA pueden aumentar la especificidad de esta prueba en hombres con HPB.

Un problema especial son los individuos con HPB tratados con supresión de andrógenos (p. ej., finasterida). En estos casos, el nivel sérico de PSA disminuye en un 40 a un 50% después de 3 meses de tratamiento. La ausencia de datos acerca del nivel sérico de PSA basal (antes del tratamiento) complica la interpretación de los resultados ulteriores.

Evaluación de los síntomas

El puntaje internacional de síntomas prostáticos (International Prostate Sympton Score [IPSS]) es idéntico al índice de síntomas de la AUA y es el sistema recomendado como herramienta de puntaje sintomático para la evaluación basal de la severidad de los síntomas en hombres que se presentan con STUI (McConnell y col., 1994; Denis y col., 1998). Si se utiliza el sistema IPSS, los síntomas pueden clasificarse como leves (0 a 7), moderados (8 a 19) o graves (20 a 35). **El puntaje de síntomas también debe ser el determinante primario de la respuesta terapéutica o la progresión de la enfermedad durante el período de seguimiento.** Aunque también se utilizan otros cuestionarios de puntaje de síntomas, el IPSS representa el patrón oro, tanto en los Estados Unidos como en el resto del mundo.

El IPSS no puede utilizarse para establecer el diagnóstico de HPB. Puede estar elevado en pacientes de ambos sexos con una diversidad de trastornos del tracto urinario inferior, como infección, tumores o vejiga neurogénica. No obstante, es la herramienta ideal para graduar la severidad de los síntomas basales, evaluar la respuesta al tratamiento y detectar la progresión de los síntomas en los hombres tratados con observación expectante. **La terapéutica óptima en pacientes individuales también depende de la forma en la que un nivel de síntomas dado afecta la calidad de vida del paciente (grado de molestia asociada).**

La mayoría de los pacientes que consultan al médico por síntomas asociados con HPB lo hacen porque éstos disminuyen la calidad de vida. Los cuestionarios que categorizan estos síntomas en términos cuantitativos revisten importancia para evaluar los síntomas del paciente, establecer la severidad de la enfermedad, determinar la progresión de la enfermedad en el curso del tiempo y contribuir con la identificación de puntos cronológicos de intervención terapéutica y la evaluación de la respuesta al tratamiento. Estos métodos de evaluación también permiten comparar la eficacia de las diversas intervenciones. Desde la perspectiva del paciente, el parámetro final aislado más importante sin duda es el alivio de los síntomas y no la velocidad de flujo, la presión del detrusor o los factores de resistencia uretral.

El IPSS lo desarrolló la comisión de medición de la AUA (Barry y col., 1992a y 1992b). Cada una de las preguntas del cuestionario puede asociarse con 0 a 5 puntos,

lo que implica un puntaje de síntomas total que varía entre 0 y 35. Este conjunto de siete preguntas posee una solidez interna (alfa de Cronbach: 0,85) y es confiable (correlación entre prueba y repetición de la prueba: 0,93). Este índice se correlaciona con firmeza con los puntajes globales relacionados con las dificultades urinarias globales (r = 0,78) y es sensible a la respuesta terapéutica.

El puntaje de la AUA puede dividirse en tres categorías sintomáticas: "leve", "moderada" y "grave" (Barry y col., , 1992a). Solo 1 de 120 hombres con puntajes de 0 a 7 manifestó una molestia moderada asociada con sus síntomas; este subgrupo puede categorizarse con síntomas leves. La mayoría de los 108 hombres con puntajes de síntomas entre 8 y 19 también manifestaron que éstos "no molestaban en absoluto" o solo lo hacían "un poco". Solamente 4 de los 108 hombres manifestaron que los síntomas de la HPB molestaban "mucho". Estos pacientes pueden categorizarse dentro del grupo de síntomas moderados. La mayoría de los hombres con puntajes entre 20 y 35 manifestaron que el trastorno molestaba "algo" o "mucho" y estos sujetos pueden categorizarse dentro del grupo con síntomas severos.

Es evidente que los puntajes de síntomas no son suficientes para abarcar la morbilidad asociada con el problema prostático según la percepción del paciente individual. También debe considerarse la repercusión de los síntomas sobre el estilo de vida. Es posible que la intervención terapéutica se justifique más en un sujeto con síntomas moderados que manifiesta un grado elevado de molestia asociada que en uno con síntomas graves que los considera tolerables. Aunque el IPSS se correlaciona en forma correcta con los indicadores de la calidad de vida (Sagnier y col., 1995), persiste la necesidad de herramientas sensibles para determinar el efecto de la HPB sobre la calidad de vida.

Pruebas diagnósticas adicionales

Después de la evaluación inicial debe considerarse la posibilidad de obtener estudios diagnósticos adicionales en pacientes en quienes hay una probabilidad elevada de que los STUI no sean consecuencia de una HPB.

Según las pautas establecidas por la Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) para pacientes con HPB, los sujetos en quienes la evaluación inicial es normal y el puntaje IPSS indica un cuadro sintomático leve (0 a 7 puntos) no requieren examen diagnóstico adicional (McConnell y col., 1994). Éstos deben incluirse en un programa de observación expectante para su vigilancia ulterior. La mayoría de los hombres que padecen complicaciones graves de la HPB requiere intervención quirúrgica. La velocidad del flujo urinario, el volumen residual posmiccional (VRP) y los estudios urodinámicos de presión-flujo son adecuados para la evaluación de hombres con síntomas moderados a severos (IPSS ≥ 8). El valor de los estudios de presión-flujo es cuestionable, sobre todo en el grupo que elige la observación expectante o el tratamiento médico como opción de manejo. **La cistoscopia no está indicada en forma sistemática**, pero representa una opción durante la evaluación ulterior en casos en los que se considera seriamente un tratamiento invasivo (McConnell y col., 1994). Entre las pruebas recomendadas por el International Consensus figuran la velocidad del flujo urinario y el VRP (Cockett y col., 1993; Denis y col., 1998).

En ciertos casos el médico puede ofrecer opciones terapéuticas sin necesidad de recurrir a otros estudios diagnósticos. Este enfoque puede ser en especial válido en los pacientes que prefieran la observación expectante o el tratamiento médico. Por el contrrio, el médico puede considerar la necesidad de proseguir la investigación diagnóstica aun cuando no se hayan obtenido estudios diagnósticos adicionales en una fase inicial y el paciente opte por una alternativa terapéutica invasiva.

Pruebas diagnósticas en hombres que requieren intervención quirúrgica por hiperplasia prostática benigna

Tanto la AHCPR como las International Consensus Guidelines recomiendan la intervención quirúrgica de pacientes con retención urinaria refractaria (fracaso en por lo menos un intento de extracción del catéter) o con cualquiera de los siguientes trastornos que es indudable que son secundarios a la HPB: infección urinaria recurrente, hematuria macroscópica recurrente, cálculos vesicales, insuficiencia renal o divertículos vesicales de gran tamaño (McConnell y col., 1994; Denis y col., 1998).

En esta situación no es necesario realizar pruebas diagnósticas nuevas, salvo que haya motivos para sospechar que la retención urinaria se debe a una enfermedad vesical primaria. En ese caso los estudios urodinámicos (p. ej., cistometría de llenado) pueden ser de utilidad. Los estudios urodinámicos de presión-flujo son impracticables en pacientes incapaces de orinar. La cistoscopia preoperatoria facilita la planificación del abordaje más prudente. La presencia de infección y hematuria es una indicación para evaluar estos trastornos antes de tratar la HPB.

Uroflujometría

La uroflujometría es el registro electrónico de la velocidad de fujo urinario durante el transcurso de la micción. Este estudio es una prueba urodinámica no invasiva utilizada con frecuencia para la evaluación diagnóstica de pacientes que se presentan con síntomas de OTSV. Los resultados de la uroflujometría no son específicos para la detección de la causa de los síntomas. Por ejemplo, un flujo urinario lento en exceso puede deberse a una obstrucción (p. ej., próstata hiperplásica, estrechez uretral, estenosis meatal) o la hipocontractilidad del detrusor. **El Panel de la AHCPR llegó a las siguientes conclusiones relacionadas con la uroflujometría** (McConnell y col., 1994):

- **Las mediciones de la velocidad de flujo son imprecisas si el volumen de orina evacuado es menor que 125 a 150 mL.**
- **El registro de la velocidad de flujo representa la prueba urodinámica no invasiva aislada óptima para detectar obstrucción del tracto urinario. No obs-**

tante ello, la evidencia disponible en la actualidad es insuficiente para recomendar un valor "umbral" que permita juzgar la eficacia del tratamiento.

- **La velocidad máxima de flujo (VMF, Qmáx) identifica pacientes con HPB con mayor especificidad que la velocidad de flujo promedio (Qave).**
- **Aunque Qmáx disminuye a medida que aumenta la edad y se reduce el volumen de orina evacuado, en la actualidad no se recomienda corrección alguna para la edad o el volumen en la práctica clínica cotidiana.**
- **Si bien esta impresión no se confirmó, los pacientes con una Qmáx mayor que 15 mL/seg parecen responder de manera menos satisfactoria a la prostatectomía que los que presentan una Qmáx inferior a 15 mL/seg.**
- **Una Qmáx menor que 15 mL/seg no permite diferenciar una obstrucción de una descompensación vesical.**

En la Fourth International Consultation sobre la HPB se llegó a la conclusión de que la medición de la velocidad de flujo representa una herramienta reproducible para determinar desde el punto de vista cuantitativo la fuerza del chorro urinario, y cuando se la utiliza en combinación con los puntajes de síntomas en un pequeño subgrupo de pacientes (20%) se asocia con una probabilidad elevada de detectar casos de OTSV (Denis y col., 1998).

A pesar de sus limitaciones, los registros de la velocidad de flujo se asociaron con cierto grado de sensibilidad para el diagnóstico de HPB. Scott y col. (1967) y Shoukry y col. (1975) observaron que la Qmáx se correlacionaba mejor que los síntomas con la presencia o la ausencia de obstrucción establecidas por estudios de presión-flujo. Siroky y col. (1979) llegaron a la conclusión de que la uroflujometría permitía establecer una diferenciación fisiológica entre pacientes sin obstrucción y los que la presentaban. Gleason y col. (1982) observaron que la Qmáx permitía diferenciar hombres normales de pacientes con HPB, estrecheces uretrales o prostatitis. Sin embargo, los autores también registraron que este parámetro considerado en forma aislada no permitió diferenciar un subgrupo de pacientes con descompensación del detrusor de los que presentaban obstrucción.

Chancellor y col. (1991) comunicaron que los registros de velocidad de flujo no permiten establecer diferencias entre una OTSV y un deterioro de la contractilidad del detrusor como causa de disminución de la Qmáx. Ninguno de los ocho parámetros urodinámicos no invasivos mencionados resultó significativamente distinto en 31 individuos con obstrucción del tracto de salida vesical y 14 con deterioro de la contractilidad del detrusor. Abrams y col. (1977, 1979) estudiaron el valor de la uroflujometría antes de la prostatectomía. Se observó que las tasas de fallas relacionadas con la cirugía eran menores después de agregar la medición de la velocidad de flujo a la categorización de los síntomas durante la evaluación preoperatoria.

En algunos estudios, la Qmáx permitió predecir el resultado quirúrgico. En un ensayo informado por Jensen y col. (1984), 53 pacientes se trataron con prostatectomía solo sobre la base de indicaciones clínicas. El nivel de Qmáx reveló mejorías del puntaje sintomático posquirúrgico en los tres grupos, pero en el que presentaba una Qmáx menor que 10 mL/seg antes del tratamiento se asoció con un mejor resultado global objetivo de acuerdo con el juicio subjetivo global.

En otro estudio que abarcó hombres evaluados con velocidades de flujo antes y 6 meses después de la prostatectomía (Jensen y col., 1988a), la evaluación subjetiva reveló una mejoría sintomática global del 80% después de la operación. La diferencia entre las tasas de éxito en hombres con valores por arriba y debajo de un valor Qmáx umbral de 10 mL/seg no fue significativa ($p = 0,2$). Por otra parte, cuando el valor umbral de Qmáx se estableció en 15 mL/seg, esta diferencia resultó significativa.

McLoughlin y col. (1990) recurrieron a los estudios urodinámicos y a un valor Qmáx umbral de 12 mL/seg para evaluar a 108 hombres con prostatismo un año antes y uno después de la intervención quirúrgica. Los autores observaron que si se utilizaba un valor Qmáx menor que 12 mL/seg como indicador de obstrucción, solo un 3% de los pacientes se habría tratado con una RTUP innecesaria. Los autores llegaron a la conclusión de que no se justificaba una evaluación sistemática con estudios urodinámicos o cistometrografía, pero que debía considerarse el screening de la velocidad de flujo seguido de estudios urodinámicos en individuos con un valor de Qmáx mayor que 12 mL/seg.

La disminución muy marcada de la velocidad de flujo no parece asociarse con una respuesta terapéutica insatisfactoria. En un estudio de 84 pacientes tratados con cirugía por HPB sintomática (Donkervoort y col., 1975), los pacientes con una Qmáx preoperatoria menor que 7 mL/seg mostraron una mejoría sintomática similar a la observada en individuos con una Qmáx mayor que 7 mL/seg.

La evaluación subjetiva de los síntomas y el análisis del puntaje de síntomas cuantitativo no se correlacionan con firmeza con las determinaciones uroflujométricas y se consideran indicadores independientes. Los pacientes con una velocidad máxima de flujo mayor que 15 mL/seg se asocian con un resultado posoperatorio algo menos satisfactorio que los que presentan una Qmáx menor que 15 mL/seg (aunque en la mayoría de los casos de todos modos se observa una mejoría). Otros investigadores comunicaron hallazgos similares para diferentes valores umbrales de Qmáx (p. ej., 12 mL/seg). Los pacientes con síntomas muy molestos que sugieren prostatismo pero con un valor Qmáx mayor que 15 mL/seg pueden beneficiarse con pruebas urodinámicas nuevas (p. ej., estudios de presión-flujo) para reducir la cantidad de fracasos terapéuticos. Una Qmáx menor que 15 mL/seg no permite diferenciar entre obstrucción del tracto de salida vesical y alteración del detrusor. Parece que no hay un umbral mínimo de Qmáx que permita establecer el diagnóstico fiable de insuficiencia del detrusor o predecir un resultado quirúrgico insatisfactorio.

Volumen residual posmiccional

El volumen de orina residual posmiccional (VRP) es la cantidad de líquido remanente en la vejiga inmediata-

mente después de completada la micción. En diversos estudios se indicó que el volumen residual de orina normal varía entre 0,09 y 2,24 mL, con una media de 0,53 mL (Hinman y Cox, 1967). Un 78% de los hombres normales presenta un VRP menor que 5 mL y un 100%, un VRP menor que 12 mL (DiMare y col., 1963). El panel del AHCPR para HPB llegó a las siguientes conclusiones relacionadas con el VRP (McConnell y col., 1994):

- **Las mediciones del volumen de orina residual se asocian con un grado significativo de variabilidad individual que limita su aplicación clínica.**
- **El volumen de orina residual no se correlaciona en grado significativo con otros signos o síntomas de prostatismo.**
- **Un volumen de orina residual elevado puede predecir una tasa de fracasos algo más elevada con una estrategia de observación expectante. Sin embargo, hasta el presente no se definió con precisión un volumen umbral que permita predecir con certeza una evolución desfavorable.**
- **No se sabe con precisión si el volumen de orina residual permite predecir el resultado del tratamiento quirúrgico.**
- **No se tiene certeza acerca de si el volumen de orina residual indica un riesgo inminente de lesión vesical o renal.**
- **El volumen de orina residual puede medirse con precisión suficiente por métodos no invasivos con ecografía transabdominal. Las variaciones de los resultados obtenidos con este método son menores que las biológicas del VRP.**

La Fourth International Consultation recomendó determinar el VRP durante la evaluación inicial y el monitoreo de pacientes tratados con observación expectante u otros regímenes terapéuticos conservadores (Denis y col., 1998).

El VRP puede determinarse mediante técnicas no invasivas (ecografía) o invasivas (cateterización). La modalidad utilizada con mayor frecuencia es la ecografía. Las técnicas invasivas son precisas si se las aplica en forma correcta, pero se asocian con un pequeño riesgo de molestias para el paciente, lesión uretral, infección urinaria y bacteriemia transitoria (no cuantificada en la literatura). Además de los equipos ecográficos estándar para el barrido abdominal, se cuenta con un equipo portátil, mucho más pequeño y barato, que permite medir el VRP (BladderScan; Diagnostic Ultrasound, Bothell, WA). Según artículos publicados, la precisión de este dispositivo es similar a la de unidades ecográficas más onerosas y a la de la cateterización. Mediante este dispositivo se observó que la diferencia media entre el VRP estimado y el VRP "verdadero" (o sea, obtenido por cateterización) fue de 6,9 mL en 39 mediciones efectuadas en 20 niños con vejigas neurogénicas (Massagli y col., 1990). En 164 mediciones practicadas en pacientes adultos se documentó un coeficiente de correlación de 0,79 (Ireton y col., 1990).

Las variaciones individuales de las determinaciones del VRP son significativas más allá de la técnica utilizada. Aunque las mediciones repetidas contribuyen para minimizar este error, este enfoque implica un gasto mayor (con técnicas no invasivas) o un mayor grado de molestia (con técnicas invasivas) para el paciente. Birch y col. (1988) comunicaron que de 30 hombres con HPB, un 66% presentó amplias variaciones del VRP después de llevar a cabo tres mediciones en un mismo día. En un 34% de los pacientes no se documentaron diferencias entre las tres mediciones. En un 58% de los casos se observaron diferencias entre como mínimo dos de las mediciones y en un 8% los tres valores fueron distintos entre sí. En la mayoría de los casos dos de las mediciones fueron similares y la tercera arrojó resultados sustancialmente distintos. Bruskewitz y col. (1982) observaron variaciones similares de la cantidad mensurada después de llevar a cabo mediciones repetitivas del VRP (repetidas entre 2 y 5 veces) mediante cateterización con introducción y extracción del catéter en 47 hombres antes de la prostatectomía. Los autores tampoco observaron una correlación entre la cantidad de orina residual y los hallazgos cistoscópicos o urodinámicos, la severidad de los síntomas ni la presencia o la ausencia de antecedentes de infección urinaria.

La mayoría de los estudios clínicos revela una correlación mínima entre el VRP y las determinaciones basales de los síntomas, la velocidad del flujo o los indicadores urodinámicos de obstrucción (Griffiths y Castro, 1970; Abrams y Griffiths, 1979; Shoukry y col., 1995).

No obstante, Neal y col. (1987) observaron una asociación significativa entre VRP, edad, Qmáx "subnormal" y resistencia uretral elevada en 253 hombres. Sin embargo, una presión miccional reducida no se correlacionó en grado significativo con el VRP. Los autores llegaron a la conclusión de que la obstrucción al flujo de salida vesical se relaciona con el aumento progresivo del VRP. En el Outcome Study efectuado por la AUA, Barry y col. (1993) observaron una correlación significativa entre un VRP elevado y una velocidad de fujo reducida, pero no documentaron una correlación con el IPSS.

Tradicionalmente, los urólogos supusieron que un aumento del VRP denotaba una progresión de la HPB y, en consecuencia, era una "indicación" para la intervención quirúrgica. Este concepto es el fundamento subyacente a la inclusión del VRP como criterio quirúrgico por parte de las autoridades sanitarias. Lamentablemente, hasta el presente se carece de datos que sustenten el valor predictivo del VRP. Andersen (1982) estudió 104 hombres con HPB y comunicó dos patrones de progresión. La evolución lenta se caracterizó por el desarrollo de niveles elevados de VRP que condujeron a la descompensación del músculo detrusor y con el tiempo a la retención urinaria. La evolución rápida se asoció con contracciones deshinibidas del detrusor (CDD). En este estudio, la correlación entre la progresión de la enfermedad y la magitud del VRP, la presencia de CDD y los síntomas fue poco significativa. A pesar de ello, Andersen recomendó el VRP como parámetro de seguridad siempre que se determine longitudinalmente a lo largo de la evolución clínica de un paciente con prostatismo.

Jensen y col. (1988a, b, c y d) examinaron el valor pronóstico del VRP y otras 14 variables clínicas y urodinámicas para predecir el resultado de la intervención qui-

rúrgica en 120 hombres con prostatismo. Los autores observaron que el VRP era el segundo parámetro con mayor valor predictivo (después de los estudios de presión-flujo). Sin embargo, la combinación de estos dos factores predictivos no permitió que los autores predijesen con exactitud el resultado final en ninguno de los 14 pacientes en quienes fracasó el tratamiento.

Datos derivados del ensayo aleatorizado Veterans Affairs (VA) Cooperative Study Group, en el que se comparó la RTUP con la observación expectante, mostraron que el VRP no permite predecir con certeza el resultado de la cirugía, y la evidencia que avala la necesidad de superar un cierto umbral de VRP antes de indicar la operación es escasa. Además, un VRP elevado permitió predecir un ligero aumento de la tasa de fracasos para la observación expectante. **Sin embargo, en la mayoría de los hombres con un volumen residual de orina elevado no fue necesario recurrir a la intervención quirúrgica en el curso de los 3 años de duración del ensayo.**

En resumen, **es conveniente considerar el VRP un "parámetro de seguridad". Los pacientes con un VRP significativo requieren monitoreo vigilante si prefieren un tratamiento no quirúrgico. No obstante, la mayoría de los que presentan un VRP elevado no parecen correr un riesgo aumentado de complicaciones.**

Estudios de presión-flujo

Si la evaluación inicial, la velocidad de flujo y el VRP no sugieren con firmeza la presencia de OTSV debe considerarse la posibilidad de estudios urodinámicos de presión-flujo, sobre todo si se piensa en un tratamiento invasivo (p. ej., cirugía) o falló la cirugía (Cockett y col., 1993; McConnell y col., 1994; Denis y col., 1998). **Los estudios de presión-flujo permiten establecer diferencias entre pacientes con un valor de Qmáx reducido como consecuencia de una obstrucción y sujetos con un valor de Qmáx reducido debido a una vejiga descompensada o neurogénica.** También es posible que los estudios de presión-flujo identifiquen una obstrucción asociada con presión elevada en hombres sintomáticos con una velocidad de flujo urinario normal. Los estudios de presión-flujo parecen asociarse con una relación prueba/repetición de la prueba razonablemente fiable (Rosier y col., 1995).

La evidencia que avala la utilidad de los estudios de presión-flujo para predecir el fracaso quirúrgico es dudosa. Algunos investigadores comunicaron una disminución de las tasas de fracaso de la cirugía con el uso de este parámetro, mientras que otros piensan que los estudios de presión-flujo no son superiores a la determinación de Qmáx con esta finalidad. Es posible que algunos pacientes en quienes se decide no realizar intervención quirúrgica sobre la base de los resultados de los estudios de presión-flujo en realidad puedan beneficiarse con la operación.

Los estudios de presión-flujo son particularmente útiles para establecer la diferencia entre una obstrucción uretral y un deterioro de la contracción del detrusor. Estas pruebas se encuentran indicadas en los casos en los que esta diferenciación pueda modificar el enfoque terapéutico ulterior. Los pacientes con antecedentes de enfermedades neurológicas que se sabe afectan las funciones de la vejiga o el esfínter, y los sujetos con una velocidad de flujo normal (Qmáx > 15 mL/seg) pero síntomas molestos también pueden beneficiarse con una evaluación urodinámica, sobre todo si se contempla la posibilidad de un tratamiento quirúrgico.

Numerosos urodinamistas aceptan el valor de los gráficos de presión-flujo, pero la interpretación de estas correlaciones no se estandarizó en forma apropiada y los valores umbrales que diferencian la obstrucción de la ausencia de obstrucción son relativamente arbitrarios. Diversos investigadores propusieron distintas formas de presentar un mismo conjunto de datos que se supone que permiten establecer una diferenciación más certera entre ambos subgrupos de pacientes (Abrams y Griffiths, 1979; Jensen y col., 1988b; Schafer y col., 1988, 1989). Estas diferencias de la presentación y la definición de los datos dificultan el análisis de la evidencia que sustenta la aplicación de los estudios de presión-flujo.

El valor de los estudios de presión-flujo en la predicción del resultado terapéutico es dudoso. En un estudio realizado por Abrams (1979), la inclusión de los datos de presión-flujo en la evaluación preoperatoria y las indicaciones para la intervención quirúrgica redujo la tasa de fallas subjetiva al 12% (de un 28% en los casos en los que los pacientes se definieron como candidatos quirúrgicos sin considerar los datos urodinámicos). Sin embargo, una tasa de fracaso quirúrgico del 28% es significativamente más alta que la comunicada en otras series de RTUP (McConnell y col., 1994). **Jensen y Andersen (1990) recomendaron la evaluación urodinámica no invasiva en pacientes con un valor de Qmáx mayor que 15 mL/seg. En el caso de la población incluida en este estudio, este enfoque hubiese conducido a la exclusión de un 9% adicional de sujetos del tratamiento quirúrgico y a una disminución de la tasa de fracaso quirúrgico al 8,3%.** No obstante, la validez de esta recomendación puede cuestionarse sobre la base de los resultados de un estudio previo realizado por Jensen y col. (1988b y d) que demostró que la mayoría de los pacientes insatisfechos con los resultados corresponde a casos clasificados de manera incorrecta antes de la operación, aun cuando se hubiesen realizado estudios urodinámicos.

Los estudios de presión-flujo en realidad permiten una clasificación más precisa de los pacientes. Abrams y col. (1979) utilizaron gráficos de presión-flujo además de la medición de la velocidad de flujo. En este estudio se observó que en alrededor de la mitad de los casos los pacientes con STUI podían clasificarse de manera correcta como obstruidos o no obstruidos solo sobre la base de la Qmáx, pero el agregado de la presión del detrusor al valor de Qmáx permitió la clasificación correcta de dos tercios de los sujetos incluidos en este grupo. El tercio restante se evaluó mediante gráficos de presión-flujo. En muchos de estos casos se documentaron valores reducidos de presión y Qmáx, lo que indica que la causa de la Qmáx reducida era la descompensación del músculo detrusor.

Los estudios de presión-flujo aportan conocimientos más específicos acerca de la función del detrusor y la

etiología de la disfunción miccional que las mediciones de la velocidad de flujo. Sin embargo, en varios ensayos se demostró que los estudios de presión-flujo poseen un valor algo superior que el del puntaje de síntomas y la determinación de la velocidad de flujo. Los beneficios de los estudios de presión-flujo son superiores en los pacientes con síntomas significativos que presentan un valor de Qmáx mayor que 15 mL/seg o en quienes la evaluación inicial sugiere disfunción vesical en lugar de HPB como causa de los síntomas.

Cistometría de llenado (cistometrografía)

La cistometría de llenado agrega escasa información y no se recomienda su utilización sistemática en la evaluación de la mayoría de los pacientes con STUI (Cockett, 1993; McConnell y col., 1994). Esta prueba puede ser valiosa para la evaluación de pacientes con lesiones neurológicas conocidas o sospechadas y STUI, pero los estudios de presión-flujo aportan información más específica. En pacientes con presuntas lesiones vesicales o neurológicas primarias incapaces de orinar (retención urinaria), la cistometría de llenado puede ser valiosa.

Este estudio urodinámico invasivo aporta información acerca de la capacidad vesical, la presencia de CDD y el umbral para estas contracciones y la distensibilidad vesical. **Las CDD se encuentran en alrededor del 60% de los hombres con STUI y se correlacionan con firmeza con la presencia de síntomas irritativos durante la micción** (McConnell y col., 1994). **Sin embargo, en la mayoría de los casos las CDD desaparecen con la intervención quirúrgica.** Después del tratamiento quirúrgico, las CDD persisten solo en alrededor de una cuarta parte de los pacientes. La persistencia de los síntomas después de la intervención quirúrgica se asocia con mayores probabilidades de CDD coexistente, pero la cistometrografía preoperatoria no permite identificar este subgrupo.

Aunque la cistometría de llenado puede revelar una deficienca contráctil del detrusor en hombres con disfunción vesical primaria, los estudios de presión-flujo aportan mucha más información relacionada con la interacción entre la contracción vesical y la resistencia uretral. La cistometría de llenado puede ser útil en sujetos con retención urinaria incapaces de orinar para realizar un estudio de presión-flujo.

Uretrocistoscopia

La uretrocistoscopia no es recomendable para evaluar la necesidad de tratamiento (Cockett, 1993; McConnell y col., 1994). Este estudio se recomienda en hombres con STUI y antecedentes de hematuria microscópica o macroscópica, estrechez uretral (o factores de riesgo para este trastorno, como antecedentes de uretritis o lesión uretral), cáncer de vejiga o cirugía del tracto urinario inferior (sobre todo una RTUP previa). La uretrocistoscopia puede considerarse en hombres con síntomas moderados a graves que optaron por un tratamiento quirúrgico u otra modalidad invasiva con el fin de planificar el abordaje técnicamente más adecuado.

Este análisis permite visualizar la uretra prostática y la vejiga en hombres con HPB. Tradicionalmente los urólogos pensaron que el aspecto del tracto urinario inferior reflejaba la severidad de la enfermedad o permitía predecir el resultado del tratamiento. Sin embargo, este procedimiento urológico usual no se estudió en forma apropiada. No se dispone de datos acerca de la sensibilidad, la especificidad o el valor predictivo del estudio. Los beneficios potenciales de la uretrocistoscopia comprenden la capacidad de mostrar un aumento del tamaño prostático y la obstrucción de la uretra y el cuello vesical, la identificación de anomalías anatómicas específicas que alteran la adopción de decisiones, la identificación de cálculos, trabeculación, celdillas y divertículos vesicales, la medición del VRP y la exclusión de procesos patológicos vesicales y uretrales no relacionados. Los posibles adversos comprenden molestias para el paciente, riesgos asociados con la anestesia o los sedantes, infección urinaria, sangrado y retención urinaria. La incidencia de estos problemas no se conoce con certeza, pero es probable que sea reducida (salvo por las molestias asociadas con el procedimiento).

A menudo se piensa que el aspecto endoscópico de la vejiga y la próstata contribuye con la adopción de decisiones terapéuticas. **Aunque el grado de correlación entre el aspecto endoscópico del tracto urinario inferior y el resultado del tratamiento no se conoce con precisión, la información disponible sugiere que es mínimo.** La demostración endoscópica de obstrucción (lóbulos laterales en contacto) no posee valor predictivo. **La presencia de trabéculas vesicales podría asociarse con una tasa de fracasos algo más elevada en sujetos tratados con observación expectante, pero no permite predecir el resultado de la intervención quirúrgica.** No obstante, la uretroscopia puede ser valiosa para determinar la posibilidad técnica de llevar a cabo ciertos tratamientos invasivos. Por ejemplo, si la uretrocistoscopia revela un lóbulo medio de gran tamaño es probable que la incisión transuretral de la próstata (ITUP) sea infructuosa. La decisión de realizar una prostatectomía a cielo abierto puede depender no solo del tamaño de la próstata sino también de su configuración. Sin embargo, en todos estos casos el paciente y el médico ya optaron por una modalidad de tratamiento invasiva. En consecuencia, la uretroscopia se lleva a cabo para seleccionar o descartar técnicas específicas, y no para establecer la necesidad de tratamiento.

Estudios diagnósticos por imágenes del tracto urinario

Los estudios diagnósticos por imágenes del tracto urinario no se recomiendan para la evaluación sistemática de pacientes con STUI, salvo en presencia de uno o más de los siguientes factores: hematuria, infección urinaria, insuficiencia renal (en este caso se recomienda ecografía), antecedentes de urolitiasis o de intervención quirúrgica del tracto urinario (McConnell y col., 1994; Denis y col., 1998).

A fines de la década de 1980, un 73,4% de los urólogos de los Estados Unidos utilizaba la UIV para visuali-

zar el tracto urinario de hombres con HPB (Holtgrewe y col., 1989). El porcentaje de urólogos que utilizan la ecografía para visualizar el tracto urinario se desconoce. La UIV se asocia con una incidencia de eventos adversos significativos del 0,1%. La ecografía no se asocia en forma directa con ningún acontecimiento adverso conocido.

De todos los estudios diagnósticos por imágenes realizados en hombres con HPB, el 70 a 75% de los resultados se consideraron normales (McConnell y col., , 1994; Denis y col., 1998). Solo un pequeño porcentaje del 25 al 30% de hallazgos anormales requiere alteraciones del tratamiento de los pacientes. La incidencia de hallazgos significativos no es más elevada en el tracto urinario de los hombres con HPB en comparación con controles pareados por edad y sexo, salvo en el caso de cálculos vesicales, divertículos y trabeculación indicadores de OTSV. Bundrick y Katz (1986) informaron una alteración de las decisiones terapéuticas en un 2,2% (4 de 180) de los pacientes de acuerdo con los resultados de la UIV en una población preseleccionada por la exclusión de pacientes con hematuria, infección y antecedentes de tumores vesicales. Pinck y col. (1980) postergaron la RTUP y la reemplazaron por una intervención más urgente en un 2,5% (14 de 557) casos. Estas observaciones indican que en alrededor de un 10 del 25% de pacientes con estudios diagnósticos por imágenes "anormales" los hallazgos modificarán la estrategia terapéutica.

La presencia o los antecedentes de hematuria, insuficiencia renal, infección urinaria o antecedentes de cálculos vesicales o cirugía del tracto urinario aumentan la probabilidad de que la UIV o la ecografía revelen hallazgos clínicamente significativos (Andersen y col., 1977; Bauer y col., 1980; Morrison, 1980; Christofferson y Moller, 1981; Wasserman y col., 1987; Juul y col., 1989). Donker y Kakiailatu (1978) observaron que la identificación de hombres con infección urinaria, hematuria macroscópica e insuficiencia renal habría permitido el diagnóstico de casi todos los hallazgos anormales en la población de 307 pacientes con HPB estudiada por estos autores. Aunque se carece de datos concluyentes acerca de la incidencia combinada de los factores predictivos clínicos antes mencionados, alrededor de un tercio de todos los hombres con HPB presenta una de estas indicaciones para la evaluación del tracto urinario mediante un estudio diagnóstico por imágenes.

En los pacientes en los que hay indicaciones para estudios diagnósticos por imágenes, varios investigadores recomiendan la ecografía combinada con una radiografía simple del árbol urinario, en lugar de una UIV, y una evaluación de la función renal mediante la determinación del nivel sérico de creatinina (Matthews y col., 1982; Lilienfeld y col., 1985; Cascione y col., 1987; Hendrikx y col., 1988; Solomon y Van Niekerk, 1988).

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y LA SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO MÉDICO DE LA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

Los resultados del tratamiento de cualquier proceso patológico dependen de la magnitud del efecto clínico y la incidencia y la severidad de la morbilidad relacionada con la intervención terapéutica. La evaluación de la eficacia de los tratamientos médicos de la HPB requiere establecer parámetros de evaluación clínicamente significativos, identificar indicadores clínicos cuantitativos fiables, eliminar los sesgos asociados con el investigador y el paciente, tener presente la respuesta al placebo y reclutar la cantidad suficiente de sujetos para que solo los cambios clínicamente significativos muestren variaciones estadísticas. La evaluación de la seguridad de los tratamientos médicos requiere un esfuerzo riguroso para identificar todos los efectos adversos clínicos, bioquímicos, teratogénicos y mutagénicos asociados con la administración de un fármaco.

Parámetros de evaluación clínicos

Las consecuencias de la HPB comprenden STUI, disfunción del músculo detrusor asociada con falta de contractilidad, inestabilidad y fibrosis del detrusor, vaciamiento vesical incompleto, retención urinaria aguda y crónica, infección urinaria, insuficiencia renal y hematuria (Shapiro y Lepor, 1995). **Los objetivos del tratamiento de la HPB comprenden el alivio de los STUI, la mejoría de la OTSV, la mejoría del vaciamiento vesical y la inestabilidad del detrusor, la reversión de la insuficiencia renal y la prevención de episodios futuros de hematuria macroscópica, infección urinaria y retención urinaria.**

Indicadores cuantitativos del resultado terapéutico

Síntomas

El objetivo principal del índice de síntomas de la AUA fue desarrollar una herramienta universalmente aceptada para determinar en términos cuantitativos la repercusión de las distintas modalidades de tratamiento de la HPB sobre los STUI (Cockett y col., 1992). **No se cuenta con un formato estandarizado para informar los cambios del puntaje de la AUA u otros indicadores cuantitativos de severidad de los síntomas después del tratamiento.** Respuesta sintomática es el porcentaje de pacientes que llegan a un umbral de respuesta o los cambios promedio en un puntaje de síntomas en un grado determinado. En la literatura en general se consigna el procentaje de hombres que muestra una reducción del 30 al 50% del puntaje de síntomas. La expresión de la respuesta sintomática como un umbral de respuesta aislado no permite establecer la magnitud global del efecto clínico. Si los puntajes de síntomas basales indican síntomas leves a moderados, las modificaciones de escasa magnitud y clínicamente no significativas se asociarán con alteraciones porcentuales importantes. Si los síntomas basales son graves, modificaciones absolutas relativamente importantes pueden no resultar clínicamente significativas. La evolución de los síntomas debería expresarse en forma de porcentaje de pacientes que alcanzan un umbral de respuesta y modificaciones grupales promedio del puntaje de síntomas.

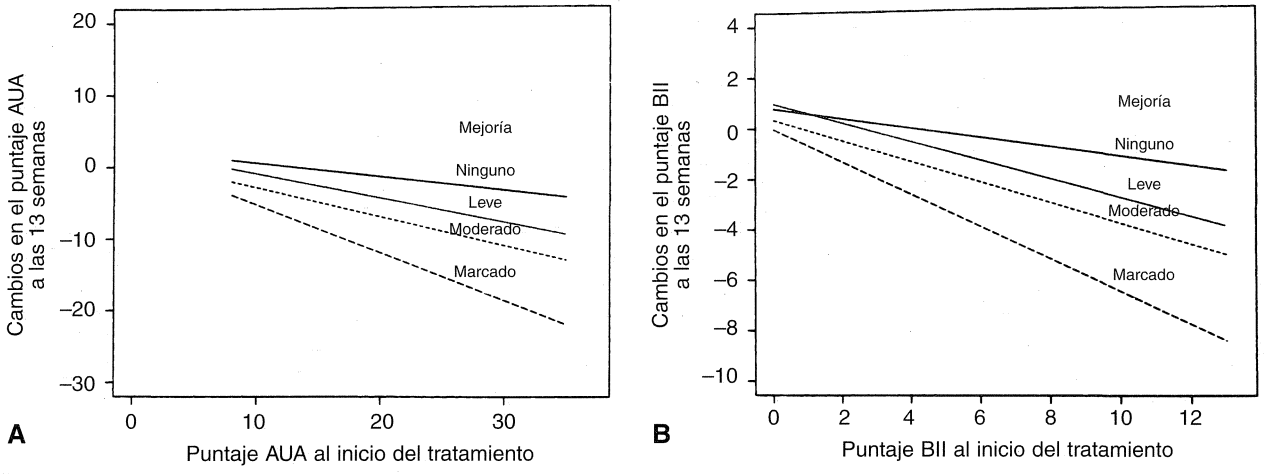


Fig. 39-1. Relación entre los puntajes al inicio y los cambios absolutos de los puntajes para todos los sujetos que participaron en el Veterans Administration Benign Prostatic Hyperplasia Medical Therapy Study, en el cual la mejoría global después de transcurridas 13 semanas se clasificó como nula, leve, moderada o marcada. **A.** Índice de síntomas AUA, 1.120 pacientes; **B.** Índice de impacto sobre la hiperplasia prostática benigna (HPB), 1.117 pacientes. (**A** y **B**, de Barry MJ, Cockett ATK, Holtgrewe HL y col.: Relationship of symptoms of prostatism to commonly used physiological and anatomical measures of the severity of benign prostatic hyperplasia. J Urol 1995; 154:1770-1774.)

Barry y col. (1995) comunicaron la importancia clínica de las modificaciones del índice de síntomas de la AUA. En un ensayo aleatorizado a doble ciego controlado con placebo para evaluar el tratamiento médico participaron 1.165 pacientes que completaron el cuestionario del índice de síntomas de la AUA en condiciones basales y después de 3 meses de tratamiento. Las modificaciones porcentuales y absolutas del índice de síntomas de la AUA y el índice de repercusión sobre la HPB se correlacionaron con cinco categorías globales de mejoría sintomática (fig. 39-1). Las modificaciones grupales medias del índice de síntomas AUA en sujetos que clasificaron los resultados como mejoría pronunciada, mejoría moderada, mejoría leve, ninguna modificación o agravamiento del cuadro fueron −8,8; −5,1; −3; −0,7 y +2,7, respectivamente. **La relación entre las categorías globales subjetivas de mejoría y las modificaciones del índice de síntomas AUA y el índice de repercusión sobre la HPB dependieron del puntaje basal con el índice de síntomas AUA. Este estudio importante aportó los datos necesarios para determinar el tamaño de las muestras e interpretar la importancia clínica de la mejoría sintomática en los ensayos clínicos de pacientes con HPB.**

Obstrucción del tracto de salida vesical

En modelos de OTSV en animales de experimentación se observaron alteraciones pronunciadas de la ultraestructura, la composición celular, el metabolismo y la función vesicales como consecuencia de la OTSV (Levin y col., 2000). La extrapolación de estas observaciones experimentales en el ser humano requiere cautela, dado que la respuesta a la OTSV depende de la especie considerada y de la severidad y la duración de la obstrucción (Levin y col., 1995). **En estudios en animales de experimentación se demostró que en condiciones experimentales la OTSV provoca alteraciones que pueden afectar en forma negativa la función vesical.** Los objetivos de la evaluación y el tratamiento de la OTSV en hombres con HPB son revertir o prevenir estas consecuencias adversas.

La limitación principal de la evaluación urodinámica de la OTSV radica en que aún no se demostró que los resultados obtenidos revistan importancia clínica, dado que la magnitud del trastorno no se correlaciona con la severidad de los síntomas. Nitti y col. (1994) demostraron que los pacientes con HPB clasificados como obstruidos, dudosos y no obstruidos según el nomograma de Abrams y Griffith tienen el mismo promedio grupal de puntaje de síntomas de la AUA. Ko y col. (1995) no observaron ninguna correlación entre el puntaje de síntomas AUA y el puntaje de obstrucción de Schaefer. No se cuenta con evidencia clínica longitudinal que indique que la obstrucción urodinámica no tratada peanuncie la progresión clínica de la enfermedad ni un deterioro de la función del detrusor. La evaluación urodinámica no permite predecir la mejoría de los síntomas después del bloqueo α-adrenérgico (Witjes y col., 1995), la termoterapia con microondas transuretral (Tubaro y col., 1995) o la prostatectomía (Jensen y col., 1983).

Dado que las mediciones urodinámicas sincrónicas de presión-flujo no se correlacionan con la gravedad de la disfunción vesical, la severidad de los síntomas, ni la respuesta al tratamiento, estos estudios no son necesarios para evaluar la respuesta de la HPB al tratamiento médico. Se requieren estudios de largo plazo para determinar si el examen urodinámico permite predecir la progresión de la enfermedad. El estudio Medical Therapy of Prostate Symptoms (MTOPS) (tratamiento médico de los síntomas prostáticos) auspiciado por los National Institutes of Health, en el presente en curso, aportará esta información esencial. Por el momento, la aplicación principal de las pruebas urodinámicas es facilitar el diagnóstico diferencial de hombres que se presentan con numerosas causas posibles de STUI.

La uroflujometría representa un método no invasivo y barato para evaluar el grado de OTSV (Siroky, 1990). **Los valores significativos de VMF no se estandarizaron.** Dentro del espectro de VMF más bajo, una modificación absoluta de magnitud relativamente pequeña (p. ej., 4 a 6 mL/seg) se corresponde con un cambio porcentual relativamente alto, mientras que dentro del espectro de VMF más alta, una modificación absoluta de magnitud relativamente elevada (p. ej., 12 a 17 mL/seg) se corresponde con un cambio porcentual modesto. La importancia clínica de la modificación de la VMF es imposible de definir debido a la ausencia de correlaciones entre este indicador y parámetros clínicos, fisiológicos o bioquímicos significativos.

Vaciamiento vesical

La importancia clínica del VRP es motivo de debate. Si bien es lógico pensar que un VRP elevado provoca síntomas o exacerba los preexistentes como consecuencia de la disminución de la capacidad funcional de la vejiga, Barry y col. (1993) no observaron correlación alguna entre el puntaje de síntomas de la AUA y el VRP. Se sugirió que si está elevado indicaría predisposición al desarrollo de infección urinaria y disfunción vesical secundaria a la estasis y la sobredistensión. **No se cuenta con datos que indiquen que la incidencia de infección urinaria se relacione con el VRP.** Otra limitación de la medición del VRP es la variabilidad de este parámetro en el curso de intervalos breves (Bruskewitz y col., 1982). En los casos en los que el valor del VRP afecta las decisiones terapéuticas es imperativo medirlo en forma repetida.

La manera de comparar los datos relacionados con el VRP no se estandarizó. En general, estos datos se presentan como cambios promedio grupales. En la mayoría de los ensayos clínicos en pacientes con HPB se descartan los sujetos con un VRP basal elevado (> 300 mL) debido al riesgo que implica la aleatorización en un grupo tratado con placebo o una modalidad terapéutica ineficaz. **En consecuencia, la mayoría de los reclutados en ensayos clínicos presenta un VRP basal reducido. La evaluación del efecto de un fármaco sobre el vaciamiento vesical en hombres con un VRP de baja magnitud es irrelevante.**

Inestabilidad del detrusor

La inestabilidad del detrusor se define como la aparición de una contracción del detrusor mayor que 15 cm de H_2O en presencia de un volumen vesical menor que 300 mL (Jepsen y Bruskewitz, 2000).

La importancia clínica de la inestabilidad del detrusor en hombres con HPB no se conoce con certeza. No hay evidencia de que en pacientes con inestabilidad del detrusor que prefieren la observación expectante aumente el riesgo de progresión de la enfermedad. La presencia de inestabilidad del detrusor no permite predecir de manera fiable la respuesta al tratamiento médico o quirúrgico. **En consecuencia, la inestabilidad del detrusor no se considera un indicador estándar del resultado del tratamiento en los ensayos clínicos.**

Retención urinaria

La retención urinaria aguda o crónica a menudo se atribuye a la HPB. Los episodios de retención urinaria aguda pueden desencadenarse por el consumo de agentes farmacológicos simpaticomiméticos o anticolinérgicos, o por factores que conduzcan a una sobredistensión vesical. **La retención urinaria aguda a menudo se considera una indicación absoluta para la intervención terapéutica. De 59 pacientes dinamarqueses que se presentaron en una sala de guardia con retención urinaria aguda, un 73% manifestó episodios de retención urinaria recurrente durante la semana previa a la extracción del catéter** (Breum y col., 1982). Taube y Gajraj (1989) observaron que en un 72% de los hombres que se presentaron con retención urinaria aguda el ensayo miccional resultó infructuoso. La probabilidad de una micción exitosa después de la extracción del catéter urinario se correlaciona con el volumen vesical en el momento del drenaje inicial (Djavan y col., 1997). **La evolución natural de la retención urinaria aguda después de un ensayo de micción exitoso no está bien estudiada.**

El Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men (Jacobsen y col., 1997) **aportó información acerca del riesgo de desarrollar retención urinaria aguda. El riesgo acumulado de desarrollar retención urinaria aguda en un grupo no seleccionado de hombres de 40 a 79 años durante 50 meses de seguimiento fue de 6,8 episodios por 1.000 personas-años** (Jacobsen y col., 1999). **La incidencia de retención urinaria aguda se relacionó con la edad, la severidad de los síntomas y el tamaño de la glándula prostática.** Dado que la retención urinaria es una complicación relativamente infrecuente, un estudio planificado con la finalidad de establecer si el tratamiento médico contribuye a prevenir la retención urinaria requeriría una gran cantidad de pacientes y un seguimiento prolongado.

Otro objetivo del tratamiento puede ser prevenir un segundo episodio de retención urinaria después de un ensayo de micción exitoso. Para evaluar la eficacia del tratamiento farmacológico por esta indicación, los pacientes que completaron en forma exitosa un ensayo de micción después de un episodio de retención urinaria deberían asignarse al azar en un grupo que reciba un tratamiento activo y uno con placebo. Esta indicación exige la administración de fármacos con un comienzo de acción inmediato.

Infección del tracto urinario, insuficiencia renal y hematuria

A diferencia de lo que ocurre con otras manifestaciones de la HPB, el diagnóstico de infección urinaria, insuficiencia renal o hematuria no es problemático y los estudios requeridos son no invasivos y baratos. Dado que estos sujetos no son específicos de enfermedad ni de sexo, se debe ser cauto en asumir una relación causal con la HPB. La presencia de una infección urinaria en hombres con un VRP elevado podría ser consecuencia de una HPB. A pesar de la lógica aparente de esta presunción, no hay evidencia que indique que el desarrollo

de infección del tracto urinario en la población masculina de edad avanzada se asocie con VRP o OTSV. Es razonable suponer que la insuficiencia renal es secundaria a la retención urinaria si se revierte después de evacuar la vejiga mediante la cateterización del paciente. La hematuria puede ser consecuencia de la dilatación varicosa de los vasos sanguíneos que irrigan la uretra prostática.

Dado que la incidencia de infección urinaria, insuficiencia renal o hematuria es relativamente baja y que estas manifestaciones representan trastornos inespecíficos en la población de hombres de edad avanzada, sería muy difícil planificar un estudio prospectivo para establecer si cualquier modalidad terapéutica para la HPB es capaz de prevenir estas manifestaciones en una cohorte no seleccionada de hombres. Un parámetro clínico de evaluación razonable sería la prevención de la infección y la hematuria macroscópica recurrentes.

Eliminación de sesgos

El sesgo puede definirse como un error o una discrepancia sistemática entre el valor verdadero y el obtenido, por causas no relacionadas con la capacidad de la muestra. El único mecanismo disponible que garantiza que los sesgos potenciales del sujeto y el investigador no afecten el resultado final es la planificación aleatorizada a doble ciego. Dado que en general los sujetos se asignan al azar en un grupo que recibe un tratamiento activo y uno tratado con placebo, cualquier efecto del sesgo del investigador afectará ambos grupos por igual.

La eliminación de los sesgos en los ensayos clínicos de pacientes con HPB es esencial. Algunos pacientes manifiestan un gran entusiasmo por el "nuevo" tratamiento que recibirán. En ausencia de una aleatorización a ciegas es posible que estos pacientes se distribuyan preferentemente en los grupos de tratamiento activo. Un sujeto que sabe que recibe placebo es posible que sea más reacio a comunicar cualquier acontecimiento adverso o respuesta clínica. Un investigador puede sentirse inclinado a censurar diversos resultados si conoce el tratamiento asignado al grupo. Si bien ciertos parámetros subjetivos, como los síntomas, se asocian con mayores probabilidades de ser influidos por el efecto placebo, otros indicadores cuantitativos, como el VRP y la VMF también están sujetos a un efecto placebo.

Tamaño de la muestra

En general se piensa erróneamente que la validez de un ensayo clínico se relaciona de manera directa con la cantidad de sujetos reclutados. Uno de los objetivos de un ensayo clínico es determinar si la diferencia observada entre dos grupos de tratamiento es clínicamente significativa. Si el tamaño de la muestra del ensayo clínico se estableció en forma apropiada en una fase de planificación previa, un resultado clínicamente significativo también lo es para la estadística. El cálculo del tamaño de la muestra que proporcione los niveles apropiados de significación y potencia estadística representa una parte esencial de la planificación de un ensayo. El reclutamiento de una cantidad excesiva de sujetos puede conducir a un exceso de potencia estadística; esto es, una diferencia pequeña y clínicamente no significativa puede resultar estadísticamente significativa. Por el contrario, el reclutamiento de una cantidad insuficiente de sujetos puede provocar el efecto inverso; esto es, una diferencia grande clínicamente significativa puede no ser estadísticamente significativa. Cuanto mayor es la cantidad de sujetos reclutados en un estudio menor será la modificación necesaria para alcanzar una diferencia estadísticamente significativa. En consecuencia, el observador debe examinar la magnitud de la diferencia entre los grupos y juzgar el grado de significación clínica.

Acontecimientos adversos

Para que un fármaco se apruebe para su investigación clínica en el ser humano es necesario que no se asocie con efectos químicos, sobre la conducta, fisiológicos, teratogénicos, mutagénicos o carcinogénicos significativos en como mínimo dos modelos animales.

Los eventos adversos o indeseables típicos observados en un ensayo clínico comprenden manifestaciones físicas, resultados de laboratorio y quejas subjetivas. Para detectar posibles acontecimientos indeseables se lleva a cabo un examen físico exhaustivo y se realiza una batería de pruebas de laboratorio en condiciones basales y al finalizar el estudio. Las quejas de los sujetos en general se registran durante cada una de las visitas médicas. Los efectos adversos clínicos pueden ser esperados o inesperados.

Las quejas pueden recabarse mediante una lista de verificación o manifestarse de manera espontánea. **El uso de una lista de verificación suele asociarse con una mayor incidencia de eventos adversos clínicos.** La evaluación de los acontecimientos adversos debe determinar la frecuencia y la severidad de los acontecimientos, y si la severidad de un acontecimiento adverso es suficiente para interrumpir la participación del sujeto en el estudio.

La mayoría de los ensayos clínicos basan su potencia en las evaluaciones de los resultados y no en los acontecimientos adversos. **El riesgo de tener bajo poder estadístico es mayor si éste se basa en los acontecimientos adversos serios.**

TRATAMIENTO MÉDICO DE LA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

Los tratamientos médicos investigados para la HPB incluyen la administración de bloqueantes α-adrenérgicos, la supresión de los andrógenos y el uso de inhibidores de la aromatasa y extractos vegetales. En este capítulo se destacan en especial el uso de bloqueantes α-adrenérgicos y la supresión de andrógenos debido a que estos compuestos se evaluaron en forma exhaustiva para determinar su eficacia y seguridad y son ampliamente recetados para el tratamiento de la HPB. También se efectúa una revisión de los inhibidores de la aromatasa debido al interés histórico de estos fármacos. Los extractos

vegetales se mencionan debido a que se utilizan con frecuencia en varias regiones del mundo a pesar de la ausencia de ensayos clínicos planificados de manera apropiada. Dado que los extractos vegetales no se clasifican como fármacos, la comercialización y los presuntos efectos terapéuticos de estos compuestos no reciben control riguroso de los organismos reguladores.

La repercusión del tratamiento médico

Antes de la década de 1980 la prostatectomía era la única intervención terapéutica ampliamente aceptada para el tratamiento de la HPB. **El entusiasmo por los tratamientos médicos se sustentó en parte en las limitaciones de la prostatectomía, que comprenden morbilidad asociada con el procedimiento quirúrgico, falta de éxito sistemático, necesidad de repetir el tratamiento y posibilidad de que la prostatectomía aumente el riesgo de complicaciones cardíacas tardías potencialmente fatales** (Lepor, 1993). Si bien las modalidades terapéuticas médicas no alcanzan el mismo nivel de eficacia que la prostatectomía, **su posible ventaja radica en la posibilidad de obtener un beneficio clínicamente significativo con una menor cantidad y severidad de efectos colaterales reversibles** (Lepor, 1993). Dado que en la gran mayoría de los casos la indicación para la intervención terapéutica en pacientes con HPB es mejorar la calidad de vida mediante el alivio de los síntomas (Mebust y col., 1989), la menor tasa de morbilidad asociada con el tratamiento médico reviste suma importancia en las decisiones adoptadas por el paciente.

En 1990, la RTUP era la segunda operación más frecuente (después de la cirugía por cataratas) en los registros del programa Medicare de los Estados Unidos (Health Care Financing Administration, 1990). **En la actualidad se considera que el tratamiento médico es el enfoque terapéutico alternativo preferido en los pacientes sin indicaciones absolutas para la intervención quirúrgica. Dado que en la gran mayoría de sujetos tratados con RTUP las indicaciones quirúrgicas no son absolutas** (Mebust y col., 1989) **y los pacientes en general prefieren una intervención terapéutica no quirúrgica, la cantidad de prostatectomías realizadas disminuyó en todo el mundo. Una encuesta realizada por el banco de datos de U.S. Medicare reveló que la cantidad absoluta de prostatectomías disminuyó de 250.000 en 1987 a 116.000 en 1996 y 88.000 en 2000** (Health Care Financing Administration, 2000). Esta reducción del 55% en la cantidad de RTUP se produjo a pesar de la cantidad creciente de hombres incluidos en el programa Medicare. En Francia, Canadá, Dinamarca y Alemania se comunicaron reducciones similares de la cantidad de RTUP (Holtgrewe, 1998).

Alrededor de un 30% de los hombres estadounidenses mayores de 50 años padece síntomas de prostatismo moderados a severos (Chute y col., 1993; Lepor y Machi, 1993). **Los datos demográficos correspondientes a la población de los Estados Unidos indican que en la actualidad alrededor de 8,7 millones de hombres son elegibles para discutir opciones terapéuticas para la HPB** (Jacobsen y col., 1995). La gran mayoría de éstos no elegirá la prostatectomía debido a los riesgos asociados con la intervención quirúrgica, y son candidatos al tratamiento médico.

Selección de candidatos para el tratamiento médico

El candidato ideal para el tratamiento médico debe presentar síntomas molestos que afecten en forma negativa la calidad de vida. El hallazgo de un puntaje de síntomas "elevado" no es por sí solo una indicación suficiente para el tratamiento médico. Es necesario que los síntomas sean lo suficientemente molestos para que el paciente acepte comprometerse de por vida con un tratamiento médico, siempre que los fármacos utilizados sean eficaces y los efectos adversos, mínimos o nulos. No debe ofrecerse un tratamiento médico a pacientes que se presentan con indicaciones absolutas para una intervención quirúrgica. Los sujetos que se presentan con retención urinaria recurrente, infecciones urinarias recurrentes, insuficiencia renal, cálculos vesicales y hematuria macroscópica recurrente requieren un tratamiento quirúrgico para evitar complicaciones de la HPB que pueden ser fatales. Hasta no contar con estudios clínicos debidamente controlados en forma adecuada que demuestren sin dudas un resultado satisfactorio, todo paciente que se presenta con indicaciones absolutas debe recibir asesoramiento para aceptar el tratamiento quirúrgico. Si un sujeto con internación apropiada está dispuesto a aceptar los riesgos, es posible ofrecer un tratamiento médico con la condición de someterse a un seguimiento cuidadoso y aceptar la intervención quirúrgica si se demuestra que el tratamiento conservador es ineficaz.

Prevención de la hiperplasia prostática benigna con un tratamiento médico

Uno de los objetivos del tratamiento médico radica en prevenir el desarrollo de HPB o la progresión de la enfermedad. Hay numerosos factores que dificultan la prevención del desarrollo de HPB. Las manifestaciones clínicas de la HPB rara vez son fatales. La intervención con fines preventivos debería comenzar antes de la quinta década de la vida para coincidir con la instalación de la HPB (Partin, 2000). **Las limitaciones principales del tratamiento preventivo son el riesgo de eventos adversos medicamentosos en el largo plazo y el costo elevado asociado con este enfoque.** Además, se cuenta con modalidades terapéuticas médicas y quirúrgicas eficaces para el manejo de una HPB clínicamente manifiesta. **Dado que no se conocen factores predictivos clínicos, bioquímicos ni genéticos que permitan predecir con certeza el desarrollo o la progresión de la HPB, cualquier hombre corre el riesgo de presentar esta enfermedad. La posibilidad de identificar a los hombres con mayor predisposición al desarrollo de HPB refractaria al tratamiento médico permitiría planificar una profilaxis más racional.** Hay evidencia que indica que los hombres con próstatas de gran tamaño corren mayor riesgo de retención urinaria (Jacobsen y col., 1997) y que la administración de un tratamiento médico

(finasterida) podría reducir en grado significativo el riesgo de esta complicación (McConnell y col., 1998). La decisión de ofrecer un tratamiento preventivo de la retención urinaria depende del grado de riesgo, el costo asociado con el tratamiento y la preferencia del paciente.

Observación expectante

Un porcentaje significativo de hombres con STUI no optará por intervenciones médicas o quirúrgicas debido a que los síntomas no son suficientemente molestos, las complicaciones del tratamiento se perciben como más problemáticas que los propios síntomas y hay temores relacionados con los posibles efectos en el largo plazo de un tratamiento farmacológico diario y con el costo asociado. En estos casos, una vez descartada la posibilidad de cáncer u otra patología genitourinaria grave y luego de asegurar al paciente que la postergación del tratamiento no traerá consecuencias irreversibles, los sujetos sin indicaciones absolutas para la intervención quirúrgica pueden optar por la observación expectante. De 670 hombres consecutivos con HPB derivados a 39 urólogos de Holanda, un 41% optó por la observación expectante (Stoevelaar y col., 1999). No hay motivos que impidan que un paciente informado con síntomas graves no asociados con otras complicaciones de la HPB opte por la observación expectante a pesar de la seguridad y la eficacia del tratamiento médico. La observación expectante no implica la ausencia total de intervención terapéutica. La severidad de los síntomas y las molestias resultantes pueden disminuir con medidas sencillas, como la reducción de la cantidad de líquido ingerido, sobre todo antes de acostarse por las noches, la moderación de la ingestión de alcohol y los productos que contienen cafeína, así como el mantenimiento de un cronograma de micción.

En un estudio de 556 sujetos con síntomas moderados de HPB aleatorizados en un grupo tratado con RTUP y otro tratado con observación expectante se evaluaron los resultados de esta última modalidad (Wasson y col., 1995). Los cambios en todos los indicadores de evolución utilizados fueron más grandes en el grupo tratado con RTUP. Uno de los resultados evolutivos importantes en el grupo de pacientes que optaron por la observación expectante fue la progresión de la enfermedad. Durante 3 años de seguimiento se documentaron fracasos terapéuticos en 23 (8,2%) y en 47 pacientes (17%) asignados a los grupos de RTUP y observación expectante, respectivamente. El fracaso terapéutico en el grupo con observación expectante se debió con mayor frecuencia a un aumento del VRP o el puntaje de síntomas.

TRATAMIENTO CON BLOQUEANTES α-ADRENÉRGICOS

Fundamentos racionales para el uso de bloqueantes α-adrenérgicos

El fundamento racional del uso de bloqueantes α-adrenérgicos para el tratamiento de la HPB se basa en la hipótesis que postula que la fisiopatología de la HPB clínica se debe en parte a la OTSV, que es mediada por receptores α_1-adrenérgicos (α_1AR) asociados con el músculo liso prostático (Caine, 1986). La importancia de esta obstrucción dinámica se confirmó por estudios morfométricos en los que se demostró que el músculo liso es uno de los componentes celulares predominantes de la HPB, dado que representa un 40% de la densidad de área de la próstata hiperplásica (Shapiro y col., 1992). Caine y col. (1975) observaron que la próstata humana se contrae en presencia del agonista α-adrenérgico noradrenalina. Con ulterioridad, varios investigadores demostraron que **la tensión del músculo liso prostático es mediada por α_1AR** (Hieble y col., 1985; Lepor y col., 1988; Gup y col., 1989). Lepor y Shapiro (1984) fueron los primeros investigadores en caracterizar el α_1AR en la próstata humana mediante estudios de fijación de radioligandos. Estos investigadores luego comunicaron que un 98% de los α_1AR se localiza en la estroma prostática (Kobayashi y col., 1993). La importancia de la inervación adrenérgica de la próstata fue avalada por la observación de **niveles elevados de noradrenalina en la próstata humana** (Lepor y col., 1990). Si bien el hallazgo de niveles elevados de α_1AR en el músculo liso prostático y noradrenalina en la próstata humana sugiere que la inervación adrenérgica desempeña un papel importante en la función de la próstata, no hay motivos para suponer que estos factores sean responsables directos de la HPB clínica. Lepor y col. (1990) no observaron diferencias significativas entre los niveles de noradrenalina, la densidad de α_1AR (Gup y col., 1989) ni las respuestas contráctiles isométricas a la fenilnefrina (Gup y col., 1989) en tejidos de HPB derivados de hombres con una enfermedad sintomática o asintomática. Otros investigadores observaron que los niveles de α_1 AR son más elevados en el adenoma prostático que en la cápsula prostática (Yamada y col., 1987; Kawabe y col., 1990). Estos hallazgos solo reflejan diferencias de la distribución regional de los α_1 AR en la próstata y de ninguna manera demuestran que la HPB clínica se deba a una regulación en más de los α_1 AR.

La evidencia más indudable de que el bloqueo de los α_1AR prostáticos alivia la OTSV proviene de la observación de una correlación directamente proporcional entre la densidad del área del músculo liso prostático y la modificación de la VMF en 26 sujetos evaluados con una biopsia prostática antes de la instauración de un tratamiento con terazosín, un bloqueante α-adrenérgico (Shapiro y col., 1992). Aunque las glándulas prostáticas de los pacientes en quienes mejoraron los síntomas se asociaban con una densidad de área media de músculo liso significativamente mayor que la de las próstatas de los pacientes que no respondieron al tratamiento, no se observó una correlación directa entre la densidad de área del músculo liso prostático y la modificación del puntaje de síntomas. Estas observaciones sugirieron que la eficacia de los bloqueantes α-adrenérgicos también podría deberse a mecanismos mediados por α_1AR presentes en otras regiones aparte del músculo liso prostático, y que la mejoría sintomática y la disminución de la OTSV mediadas por α_1AR podrían obedecer a diversos mecanismos.

Cuadro 39-1. *Clasificación de los bloqueantes α-adrenérgicos y dosis recomendadas*

Clase de α-bloqueante	*Dosis*
No selectivos	
Fenoxibenzamina	10 mg 2 veces/día
α_1	
Prazosín	2 mg 2 veces/día
Alfuzosín LI	2,5 mg 3 veces/día
Indoramina	20 mg 2 veces/día
α_1 de acción prolongada	
Terazosín	5 o 10 mg/día
Doxazosín	4 u 8 mg/día
Alfuzosín LP	10 mg/día
Selectivo para subtipos de receptores	
Tamsulosín	0,4 mg/día

Clasificación de los bloqueantes α-adrenérgicos

Los bloqueantes α-adrenérgicos pueden clasificarse según la selectividad por los distintos αAR y la vida media de eliminación (cuadro 39-1).

Se demostró que la fenoxibenzamina, un bloqueante α-adrenérgico, no selectivo, es muy eficaz para el tratamiento de la HPB (Caine y col., 1976, 1978). El uso de este fármaco está limitado por la elevada incidencia y la severidad de los acontecimientos adversos.

Berthelson y Pettinger (1977) describieron dos subtipos de αAR (α_1 y α_2). El prazosín fue uno de los primeros antagonistas α_1AR que se investigaron para el tratamiento de la HPB (Hedlund y col., 1983). **La eficacia de la fenoxibenzamina y el prazosín son similares, pero la segunda se tolera mejor; este hallazgo implica que la eficacia y la toxicidad de estos dos fármacos son mediadas en mayor medida por α_1AR y α_2AR, respectivamente** (Lepor y col., 1989). El prazosín y otros antagonistas α_1AR, incluidos los fármacos de liberación intermedia (LI) alfuzosín (Jardin y col., 1991) e indoramina (Ramsay y col., 1985), requieren la administración de dos dosis diarias como mínimo debido a la vida media de eliminación relativamente breve de estos compuestos.

El paso siguiente en el desarrollo de bloqueantes α-adrenérgicos fue el descubrimiento de fármacos con vidas medias de eliminación que permitían la administración de una sola dosis diaria. El terazosín (Lepor y col., 1992) y el doxazosín (Gillenwater y col., 1995) son bloqueantes α-adrenérgicos de acción prolongada que resultaron inocuos y eficaces para el tratamiento de la HPB.

Estudios de clonación molecular permitieron identificar tres subtipos de α_1AR (Andersson y col., 1997). Price y col. (1993) observaron que **en la próstata humana predomina el mRNA codificador de α_{1a}AR.** Que el mRNA para α_{1a}AR se haya traducido no significa que se haya traducido la proteína codificada por el mRNA. Lepor y col. utilizaron técnicas autorradiográficas (Kobayashi y col., 1993) e inmunohistoquímicas (Walden y col., 1997) y observaron **que los α_{1a}AR y los α_{1b}AR predominan en la estroma y el epitelio prostáticos del ser humano, respectivamente. Se demostró que la tensión del músculo liso prostático es mediada por α_{1a}AR** (Forray y col., 1994a y b). Este hallazgo es compatible con la localización de los α_{1L}AR en la estroma prostática. Más tarde, Muramatsu y col. (1994) comunicaron que los α_{1L}AR se encontraban presentes en la próstata y mediaban la contracción del músculo prostático. La gran mayoría de las evidencias disponibles sugiere que el sitio de fijación de α_{1L}AR representa un estado conformacional de α_{1a}AR (Andersson y col., 1997).

El tramsulosín es un antagonista de α_{1a}AR que se administra una sola vez por día y posee cierta selectividad por α_{1a}AR (en comparación con α_{1b}AR) y una afinidad similar por α_{1a}AR y α_{1d}AR (Foglar y col., 1995). La industria farmacéutica desarrolló antagonistas α_{1a}AR que poseen una selectividad 1.000 veces mayor por los α_{1a}AR que por los α_{1b}/α_{1d} AR (Forray y col., 1994b). Dado que los subtipos de α_{1a}R que median la eficacia y los efectos adversos no se conocen, por el momento es imposible identificar el antagonista específico para el subtipo α_1AR responsable (Lepor, 1996). **La utilidad clínica de estos antagonistas α_1AR sumamente selectivos deberá determinarse en ensayos clínicos futuros.**

Interpretación de la literatura relacionada con los bloqueantes α-adrenérgicos

En época reciente se efectuó una revisión de la literatura relacionada con los bloqueantes α-adrenérgicos (Chapple, 1998; Djavan y Marberger, 1999; Lowe, 1999; Lepor, 2000). **Los metaanálisis de la literatura relacionada con los bloqueantes α-adrenérgicos publicada hasta el presente a menudo inducen a error debido a que todos los datos para un fármaco dado se combinan sin tener en cuenta la dosis ni la planificación del estudio.**

Planificación de los estudios

Se recurrió a cuatro tipos de estudios diferentes para evaluar los bloqueantes α-adrenérgicos en pacientes con HPB: titulación hasta una dosis fija, titulación hasta la respuesta, titulación hasta la dosis máxima y supresión de la dosis aleatorizada.

Los pacientes reclutados para los estudios con **titulación hasta una dosis fija** reciben una de varias dosis finales prefijadas con independencia de la respuesta clínica, salvo que aparezcan efectos adversos significativos. Una de las ventajas de este tipo de planificación radica en que permite determinar la eficacia y la seguridad de diferentes dosis. Una desventaja es la necesidad de una muestra numerosa para identificar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con placebo y los que reciben tratamiento activo.

La metodología con **titulación hasta la respuesta** permite que el investigador titule la dosis hasta un umbral de respuesta o hasta llegar a una dosis máxima. Este tipo de planificación posee la ventaja de requerir una muestra más pequeña, dado que todos los sujetos que reciben un tratamiento activo se evalúa como un grupo combinado con independencia de la dosis final. La des-

ventaja radica en el riesgo de subestimar el efecto terapéutico máximo si la titulación no se lleva a cabo hasta obtener la respuesta máxima. Los datos obtenidos también pueden inducir a error si se expresan en términos de alteraciones grupales medias según la dosis final, dado que no todos los pacientes que no respondieron al tratamiento llegaron a recibir la dosis máxima en ausencia de efectos adversos tóxicos.

La **supresión de la dosis aleatorizada** comienza con un estudio de titulación de dosis a rótulo abierto. Todos los pacientes que responden al tratamiento se asignan al azar en un grupo tratado con el fármaco activo y otro tratado con placebo. La ventaja de este tipo de ensayo radica en la mayor cantidad de sujetos que responde al tratamiento. La desventaja es que los resultados no pueden generalizarse al grupo no tratado.

Al igual que en el caso de titulación hasta la respuesta, el método de **titulación hasta la dosis máxima** requiere una muestra relativamente pequeña debido a que solo hay un grupo de tratamiento. Este tipo de estudio define la máxima respuesta clínica posible en la práctica, siempre que la dosis máxima también represente la más eficaz tolerable.

Respuesta a la dosis

En estudios multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo se demostró en forma sistemática que la mejoría de los síntomas y el flujo dependen de la dosis de bloqueantes α-adrenérgicos. **Las diferencias de eficacia entre las distintas dosis a menudo no resultaron estadísticamente significativas debido a que estos estudios para definir espectros de dosis no se habían dotado de un poder estadístico suficiente para revelar diferencias significativas entre los grupos tratados con distintas dosis.** MacDiarmid y col. (1999) aportaron la evidencia más convincente de la existencia de una correlación positiva entre la dosis y la eficacia de los bloqueantes α-adrenérgicos en el tratamiento de la HPB. Los pacientes que respondieron al tratamiento con 4 mg de doxazosín se aleatorizaron a doble ciego en un grupo tratado con 4 mg y otro que recibió 8 mg. **La mejoría documentada en el grupo tratado con 8 mg de doxazosín resultó ser 3,7 unidades de puntaje de síntomas mayor que la observada entre los que consumieron 4 mg (p = 0,03).** En los ensayos de fase III, los efectos de la dosis en los pacientes que responden al tratamiento se atenúa por la ausencia de efectos terapéuticos en los pacientes que no responden al tratamiento. En la práctica clínica los pacientes que no responden dejan de utilizar el fármaco.

Revisión de la literatura

Varias revisiones resumieron la amplia experiencia clínica con los bloqueantes α-adrenérgicos en pacientes con HPB (Chapple, 1998; Djavan y Marberger, 1999; Lowe, 1999; Lepor, 2000). Los antagonistas α_1AR no selectivos y de acción breve se utilizan con menor frecuencia en la práctica clínica debido a problemas de tolerancia y a la necesidad de administrar varias dosis diarias. En estudios aleatorizados a doble ciego controlados con placebo se documentó la seguridad y la eficacia de la fenoxibenzamina (Caine y col., 1978; Abrams y col., 1982), el prazosín (Hedlund y col., 1983; Martorana y col., 1984; Kirby y col., 1987; LeDuc y col., 1990; Ruutu y col., 1991; Chapple y col., 1992), la indoramina (Iacovou y Dunn, 1987; Chow y col., 1990; Scott y Abrams, 1991) y el alfuzosín de liberación intermedia (LI) (Ramsay y col., 1985; Carbin y col., 1991; Jardin y col., 1991; Hensen y col., 1994). Salvo en el caso del alfuzosín, en estos ensayos participó una cantidad relativamente pequeña de pacientes y se evaluaron dosis únicas en el corto plazo sin analizar la mejoría sintomática en términos cuantitativos.

En estudios multicéntricos aleatorizados a doble ciego controlados con placebo se evaluó la seguridad y la eficacia de los bloqueantes α-adrenérgicos de acción prolongada terazosín, doxazosín, temsulosín y alfuzosín de liberación prolongada (LP). Los sujetos que participaron en estos estudios en general se presentaron con síntomas moderados a graves y un VRP menor que 300 mL, y sin indicaciones absolutas para la intervención quirúrgica. A continuación se ofrece una revisión de los estudios más representativos para ilustrar la seguridad, la eficacia y las aplicaciones más frecuentes de los bloqueantes α-adrenérgicos en la HPB. Para un análisis más exhaustivo de los resultados, el lector puede consultar los artículos originales.

Terazosín

El terazosín es el bloqueante α_1-adrenérgico investigado de manera más exhaustiva para el tratamiento de la HPB. En los estudios multicéntricos aleatorizados a doble ciego controlados con placebo se demostró en forma sistemática la eficacia y la inocuidad del terazosín en pacientes con HPB (DiSilverio, 1992; Lepor y col., 1992; Lloyd y col., 1992; Brawer y col., 1993; Elhilali y col., 1996; Lepor y col., 1996; Roehrborn y col., 1996) (cuadro 39-2).

El estudio multicéntrico aleatorizado a doble ciego controlado con placebo con grupos paralelos para evaluar la administración de una sola dosis diaria de terazosín en pacientes con HPB sintomática comunicado por Lepor y col. (1992) reflejó con realismo las posibilidades de este fármaco. Este estudio comprendió 285 pacientes distribuidos al azar en un grupo tratado con placebo y otros tratados con 2, 5 o 10 mg de terazosín una vez por día. **Se documentaron disminuciones estadísticamente significativas de los puntajes de irritación, obstrucción y síntomas totales basales con todas las dosis de terazosín. El nivel de mejoría del puntaje de síntomas resultó dependiente de la dosis. En los tratados con 10 mg de terazosín se observó una reducción mucho más significativa de los puntajes medios de irritación y síntomas totales que en el grupo que recibió placebo.** Los grupos tratados con 5 y 10 mg de terazosín se asociaron con una disminución media significativamente mayor de los puntajes obstructivos que la observada en el grupo placebo. Los porcentajes de pacientes que experimentaron una mejoría superior al 30%

Cuadro 39-2. *Eficacia del terazosín en la hiperplasia prostática benigna*

Referencia	Reclutados (n)	Tratamiento aleatorizado (meses)	Dosis (mg)	Diferencia grupal media con relación al placebo	
				VFM (mL/seg)	Puntaje de síntomas
Lepor y col., 1992	285	3	2	+1,1	−1
			5	+0,6	−1,3*
			10	+1,9	−2,3‡
Brawer y col., 1993	160	6	Titulación hasta obtener respuesta§	+1,4*	−3,5*
Roehrborn y col., 1996	2.084	12	Titulación hasta obtener respuesta§	+1,4*	−4‡
Elhilali y col., 1996	224	6	Titulación hasta obtener respuesta§	+1,3	−1,8

* $p < 0,05$.
† $p < 0,01$.
‡ $p < 0,001$.
§ Dosis máxima: 10 mg.
VFM, velocidad de flujo máximo.

del puntaje de síntomas totales en los grupos tratados con placebo y con dosis de 2, 5 y 10 mg de terazosín fueron del 40%, el 51%, 57% y el 69%, respectivamente (fig. 39-2). El porcentaje de pacientes que experimentó una mejoría superior al 30% del puntaje de síntomas totales en el grupo tratado con 10 mg de terazosín fue significativamente mayor que el del grupo placebo.

Se documentó una mejoría estadísticamente significativa en relación con los valores basales para las velocidades de flujo máxima y media en todos los grupos de tratamiento. El efecto del terazosín sobre la VMF también resultó dependiente de la dosis. En el grupo tratado con 10 mg de terazosín se observó el incremento de mayor magnitud de las velocidades de flujo máxima y media con relación a los valores basales. Los procentajes de pacientes que experimentaron una mejoría superior al 30% de la VMF en los grupos tratados con placebo y con dosis de 2, 5 y 10 mg de terazosín fueron del 26, el 40, el 35 y el 52%, respectivamente (véase fig. 39-2). El porcentaje que experimentó una mejoría superior al 30% de la VMF en el grupo tratado con 10 mg de terazosín fue significativamente mayor que el del grupo placebo.

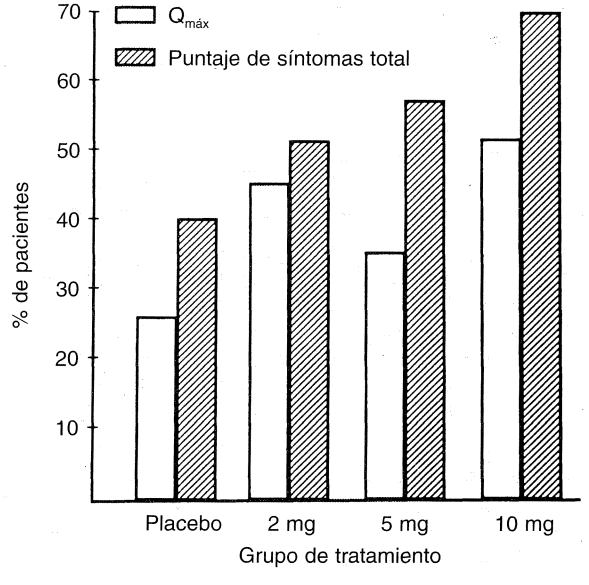


Fig. 39-2. En un estudio aleatorizado doble ciego se reclutaron 185 pacientes para comparar el placebo contra 2 mg, 5 mg y 10 mg de terazosín una vez por día. Se ilustran los porcentajes de pacientes que experimentaron una mejoría mayor del 30% del puntaje de síntomas total y la velocidad máxima de flujo urinario. (De Lepor H: Medical therapy for benign prostatic hyperplasia. Urology, 1993;42:483-501. Reproducido con autorización de Urology.)

En términos globales, los acontecimientos adversos fueron de escasa magnitud y reversibles en los cuatro grupos de tratamiento. Aunque en los grupos tratados con terazosín se documentó una mayor incidencia de astenia, síndrome gripal y mareos, las diferencias con respecto al grupo tratado con placebo no se consideraron estadísticamente significativas. Se observó una incidencia significativamente mayor de hipotensión postural en el grupo tratado con 5 mg de terazosín que entre los que recibieron placebo. La incidencia de síncope en todos los pacientes tratados con terazosín fue menor que el 0,5%.

Se examinaron las relaciones entre la modificación porcentual del puntaje de síntomas total y la VMF y la edad, el tamaño prostático, la VMF, el VRP y el puntaje de síntomas total en condiciones basales con la finalidad de identificar factores clínicos o urodinámicos que permitiesen predecir la respuesta al tratamiento con terazosín. **No se documentó una asociación significativa entre el efecto terapéutico y cualquiera de los factores basales mencionados antes.**

Es legítimo preguntarse si los resultados de estudios multicéntricos realizados, sobre todo de aquellos efectuados en centros médicos terciarios, pueden extrapolarse en la práctica habitual. Roehrborn y col. (1996) comunicaron los resultados del Hytrin Community Assessment Trial (HYCAT), un estudio aleatorizado a doble ciego de un año de duración para comparar la seguridad y la eficacia del terazosín con las del placebo en 2.084 hombres. La gran mayoría de los sujetos que participó en este estudio fue reclutada por urólogos durante la práctica comunitaria. La dosis diaria de terazosín se tituló hasta 10 mg según la decisión del investigador principal. En la figura 39-3 se ilustran los puntajes de síntomas en los grupos tratados con placebo y terazosín durante el curso del estudio. **La mejoría relacionada con el**

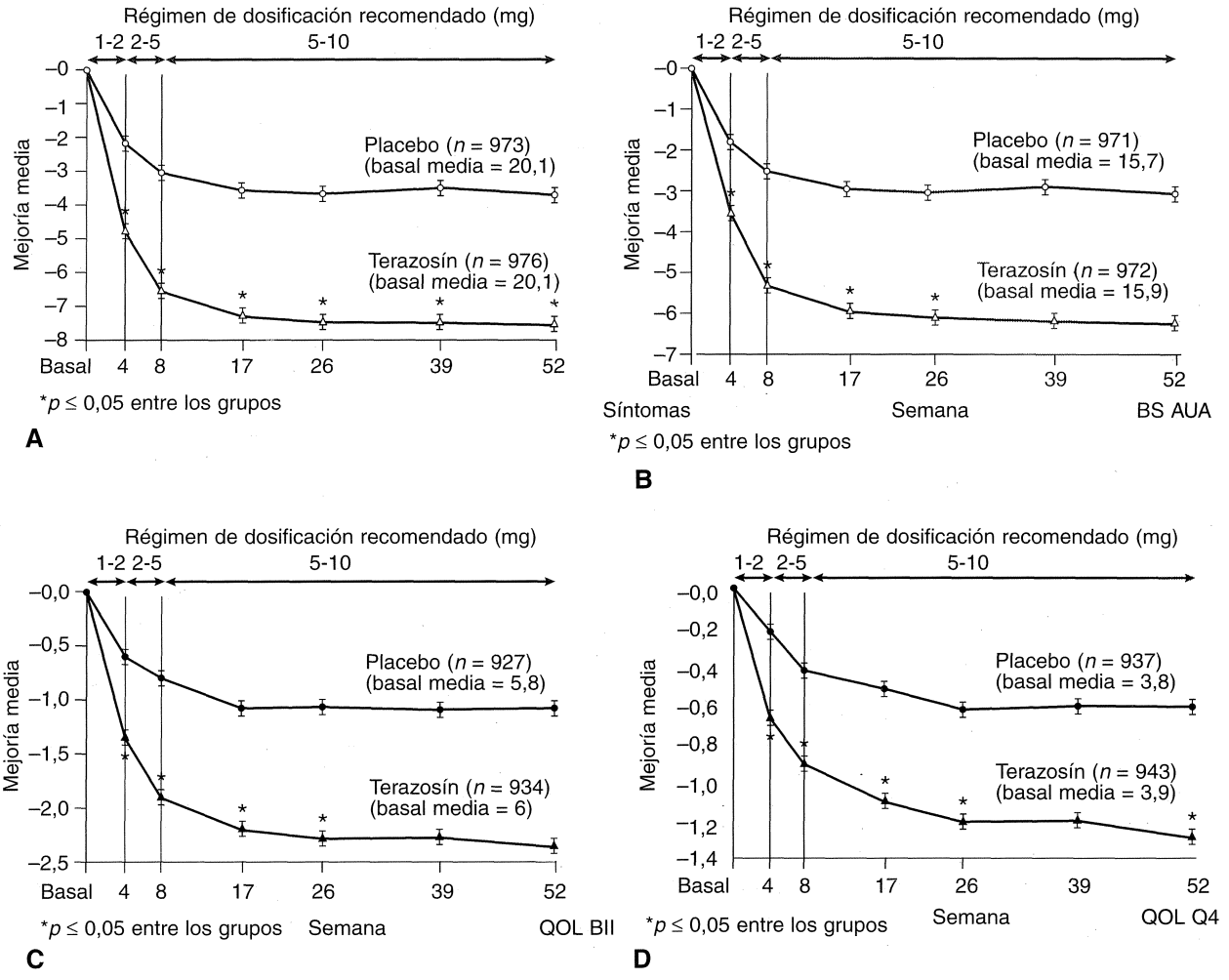


Fig. 39-3. Curso cronológico de las mejorías del puntaje de síntomas (SS) de la American Urological Association (AUA) (**A**), el puntaje de síntomas molestos AUA (**B**), el Índice de impacto sobre la HPB (BII) (**C**) y el cuestionario relacionado con la calidad de vida (QOL Q4) (**D**) para los grupos tratados con placebo y con terazosín. Una disminución de los puntajes representa una mejoría clínica. Las semanas 1-2 y 2-5 son los períodos de titulación obligatorios para las dosis de 1 y 2 mg de terazosín (y placebo), respectivamente. (**A-D**, redibujado de Roehrborn CG: Effectiveness and safety of terazosin versus placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia in the HYCAT study. Urology, 1996; 47:159-168. Reproducido con autorización de Urology.)

tratamiento (terazosín contra placebo) del puntaje de síntomas de la AUA y la VMF urinaria fue de 3,9 unidades de síntomas y 1,4 mL/seg, respectivamente. Las tasas de incidencia de mareos, astenia y edema periférico relacionados con el tratamiento fueron del 5,9, el 4,6 y el 3,1%, respectivamente.

Lepor (1995) publicó los resultados preliminares de un estudio de extensión para evaluar la duración de la respuesta clínica al terazosín en el que participaron 494 pacientes. La duración del período de seguimiento varió entre 3 y 42 meses. Los porcentajes de pacientes con dosis finales de terazosín de 1, 2, 5, 10 y 20 mg fueron del 7%, el 12%, el 26%, el 34% y el 21%, respectivamente. De los 494 pacientes, 213 (43,1%) abandonaron el estudio en etapa temprana 55 (11%) debido al fracaso terapéutico, 96 (19%) por eventos adversos y 62 (13%) por razones administrativas.

En todas las visitas de seguimiento los valores de VMF fueron significativamente mayores que los basales (fig. 39-4). En condiciones basales se registró una VMF de 10 mL/seg. Entre los meses 3 y 42 se observó una mejoría de este parámetro que varió entre 2,3 y 4 mL/seg. Durante este período se documentó una mejoría de la VMF en relación con el valor basal de por lo menos un 30% en un 40-59% de los pacientes.

Los puntajes de síntomas de Boyarsky grupales medios fueron significativamente menores que los valores basales en todos los puntos de seguimiento; esta observación fue válida para los parámetros de obstrucción, irritación y síntomas totales (fig. 39-5). A partir de los 3 meses de tratamiento, la mejoría varió entre 4 y 5,4 puntos. Entre los meses 3 y 42 se documentó una mejoría del puntaje de síntomas total de como mínimo un 30% en un 62,4-77,1% de los pacientes.

Kirby (1998a) examinó las modificaciones medias de la presión arterial según la presencia de normotensión o hipertensión en condiciones basales (cuadro 39-3). En los pacientes normotensos en general se observa-

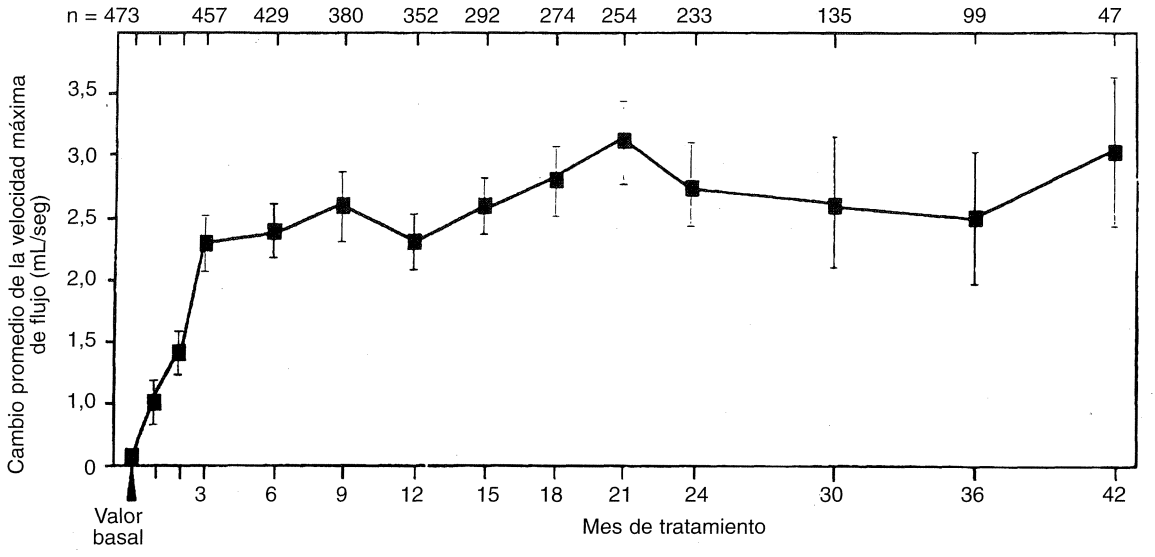


Fig. 39-4. Cambio promedio de la velocidad máxima de flujo entre los valores basales y los valores a los 42 meses en pacientes tratados con terazosín. Los números en la parte superior del gráfico indican la cantidad de pacientes disponibles en cada intervalo cronológico. Todos los puntos cronológicos fueron significativamente diferentes de los valores basales en el nivel $p \leq 0,05$. (De Lepor H y el Multicenter Study Group: Long-term efficacy and safety of terazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. Urology, 1995; 46:406-413. Reproducido con autorización de Urology.)

ron reducciones de escasa magnitud y clínicamente insignificantes de la presión arterial. En los pacientes hipertensos no tratados se documentaron reducciones clínicamente significativas de la presión arterial. En los hombres con hipertensión controlada el terazosín no ejerció efecto significativo alguno sobre la presión arterial, mientras que en sujetos con hipertensión mal controlada el tratamiento con terazosín redujo la presión arterial en grado significativo. **En todas las situaciones clínicas el efecto del terazosín sobre la presión arterial fue fisiológicamente deseable. La capacidad de mejorar dos trastornos a menudo simultáneos (HPB e hiperten-**

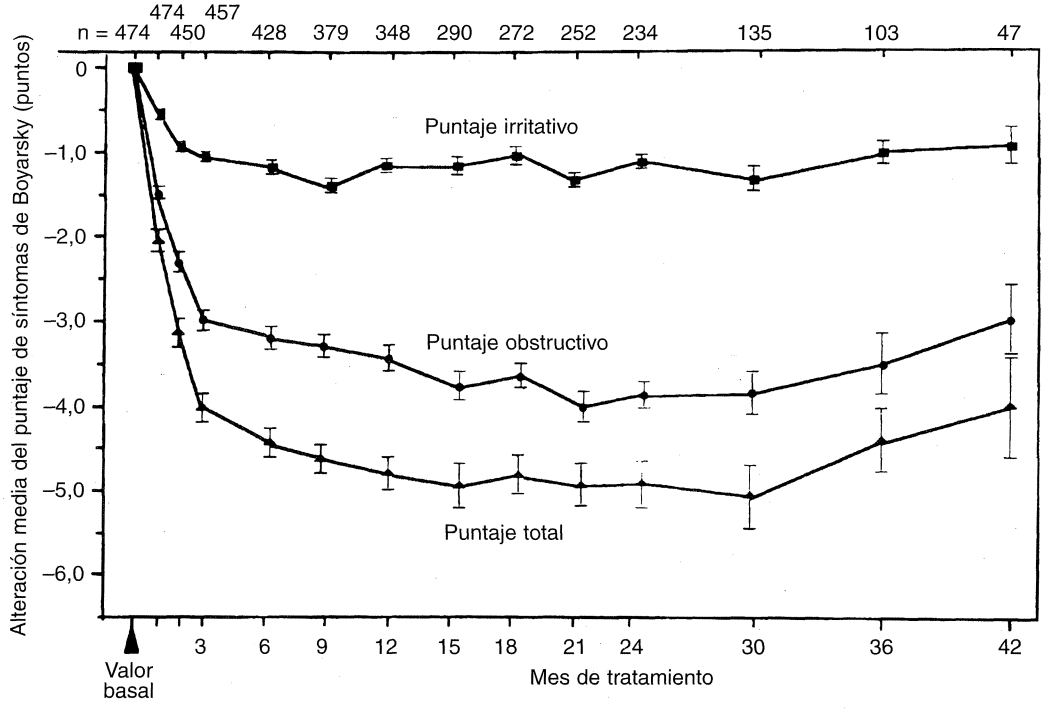


Fig. 39-5. Alteración media del puntaje de síntomas de Boyarsky entre los valores iniciales y los valores a los 42 meses. Los puntajes iniciales fueron de 10,5 para el puntaje total, 6,2 para el puntaje de síntomas obstructivos y 4,3 para el puntaje de síntomas irritativos. Los números de la parte superior del gráfico indican la cantidad de pacientes disponibles en cada intervalo cronológico. Todas las alteraciones fueron significativas en el nivel $p \leq 0,05$. (De Lepor H y el Multicenter Study Group: Long-term efficacy and safety of terazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. Urology, 1995;45:406-413. Reproducido con autorización de Urology.)

Cuadro 39-3. *Efecto del terazosín sobre la presión arterial en hombres normotensos e hipertensos*

	Cambios relacionados con el tratamiento de la presión arterial sistólica/diastólica (mm Hg)
Sin tratamiento antihipertensivo	
Normotensos	−3,1/−1,7
Hipertensos	−13,7/−10,7
Con tratamiento antihipertensivo	
Normotensos	−2,8/−0,2
Hipertensos	−12,6/−11,5

sión) representa una ventaja importante de este fármaco.

Doxazosín

El doxazosín es un bloqueante α_1-adrenérgico de acción prolongada estudiado en forma exhaustiva en pacientes con HPB. La vida media del doxazosín es más prolongada que la del terazosín (22 frente a 12 horas). La eficacia y la seguridad del fármaco, y la duración prolongada de la respuesta clínica al doxazosín se demostraron en cuatro ensayos multicéntricos aleatorizados a doble ciego y controlados con placebo (Chapple y col., 1994; Fawzy y col., 1995; Gillenwater y col., 1995) (cuadro 39-4) y un estudio de extensión a rótulo abierto en el largo plazo (Lepor, 1995).

Fawzy y col. (1995) comunicaron los resultados de un estudio multicéntrico aleatorizado a doble ciego controlado con placebo en 100 sujetos normotensos con HPB en el que se utilizó el método de titulación hasta la respuesta. De los 41 sujetos evaluables tratados con doxazosín, un 88% llegó a la dosis máxima (8 mg). **Las alteraciones grupales medias de la VMF y el puntaje de síntomas fueron significativamente mayores en el grupo tratado con doxazosín que en el que recibió placebo** (véase cuadro 39-4). **Las magnitudes de estos efectos asociados con el tratamiento fueron similares a las observadas con terazosín.** Las modificaciones de la presión arterial sistólica en sujetos normotensos son mayores con doxazosín que con terazosín. Las tasas de incidencia de mareos, fatiga, cefalea, somnolencia, hipotensión y náuseas asociadas con el tratamiento fueron del 20, el 8, el 8, el 6, el 8 y el 8%, respectivamente. Los porcentajes de sujetos que abandonaron el estudio debido a un acontecimiento adverso en los grupos tratados con doxazosín y placebo fueron del 14 y el 2,1%, respectivamente. En este estudio con doxazosín, la incidencia de acontecimientos adversos clínicos relacionados con el tratamiento es algo mayor que la documentada para terazosín y ello podría deberse al mayor efecto de doxazosín sobre la presión arterial.

Gillenwater y col. (1995) comunicaron los resultados de un estudio multicéntrico aleatorizado a doble ciego controlado con placebo en 248 sujetos con hipertensión esencial leve a moderada y HPB en el que se utilizó el método de titulación hasta una dosis fija para comparar el placebo con la administración de 2, 4, 8 y 12 mg de doxazosín. En el cuadro 39-4 se resumen las alteraciones grupales medias de la VMF y el puntaje de síntomas de Boyarsky por grupo de tratamiento. **Dado que en cada grupo de tratamiento individual se incluyó una cantidad relativamente escasa de pacientes, la imposibilidad de demostrar significación estadística entre el grupo placebo y algunos de los grupos con tratamiento activo podría deberse al tamaño escaso de la muestra. Se demostró que la mejoría media grupal de la VMF es dependiente de la dosis y estadísticamente significativa en relación con el placebo en todos los grupos de tratamiento activo.** Las mejorías grupales medias del puntaje de síntomas en relación con el placebo fueron estadísticamente significativas en los grupos tratados con 4 y 8 mg de doxazosín. Se observaron alteraciones estadística y clínicamente significativas de la presión arterial sistólica entre el grupo placebo y los grupos tratados con 4, 8 y 12 mg de doxazosín. La reducción de la presión arterial se consideró un resultado deseable en estos pacientes hipertensos. La incidencia global de mareos y fatiga asociados con el tratamiento fue del 15 y el 10%, respectivamente. Los porcentajes de sujetos que abandonaron el estudio debido a un acontecimiento adverso en los grupos tratados con doxazosín y placebo fueron del 11,1 y el 4,1%, respectivamente.

Cuadro 39-4. *Eficacia del doxazoín en la hiperplasia prostática benigna*

Referencia	*Reclutados (n)*	*Tratamiento aleatorizado (meses)*	*Dosis (mg)*	*Diferencia grupal media en relación con el placebo*	
				VFM (mL/seg)	*Puntaje de síntomas*
Chapple y col., 1994	135	3	4	+1,5	NC
Fawzy y col., 1995	100	4	Titulación entre 2 y 8 mg	+2,2*	−3,2†
Gillenwater y col., 1995	248	3,5	2	+1,4	−2,5
			4	+2,2‡	−4,7*
			8	+3,2*	−3,9†
			12	+3,5*	−2,1

* $p < 0,01$.
† $p < 0,001$.
‡ $p < 0,05$.
NC, no comunicado; VFM, velocidad de flujo máximo.

En un estudio de extensión abierto en el largo plazo con doxazosín (Lepor, 1995) se comunicaron modificaciones estadísticamente significativas del puntaje de síntomas y la VMF en relación con los valores basales. La mejoría inicial del puntaje de síntomas y la VMF en 450 sujetos se mantuvo durante un período de hasta 42 meses.

Kirby (1995) resumió los efectos del doxazosín sobre la presión arterial en hombres normotensos e hipertensos que participaron en dos ensayos aleatorizados a doble ciego y controlados con placebo (Fawzy y col., 1995; Gillenwater y col., 1995). Las reducciones medias de la presión arterial sistólica en posición sentada en los pacientes normotensos e hipertensos fueron de 3 y 17 mm Hg, respectivamente. Las disminuciones grupales medias de la presión arterial sistólica en posición sentada en los normotensos y los hipertensos fueron de 4 y 3 mm Hg, respectivamente.

La comparación entre los ensayos multicéntricos aleatorizados a doble ciego controlados con placebo no simultáneos con terazosín (véase cuadro 39-2) y doxazosín (véase cuadro 39-4) indican que ambos fármacos poseen eficacia similar. Aunque estos compuestos no se evaluaron en un estudio comparativo, es improbable que un ensayo de esta naturaleza revele diferencias clínicamente significativas.

Tamsulosín

El tamsulosín es el antagonista α_1-adrenérgico más potente de todos los bloqueantes α-adrenérgicos investigados para el tratamiento de la HPB (Foglar y col., 1995). Una de las características singulares del tamsulosín radica en cierto grado de especificidad por los α_{1a}AR (Foglar y col., 1995). La seguridad y la eficacia del tamsulosín se evaluaron en cuatro ensayos multicéntricos aleatorizados a doble ciego controlados con placebo (Kawabe y col., 1990; Abrams y col., 1995; Lepor y col., 1998; Narayan y col., 1998) (cuadro 39-5).

Lepor y col. (1998) comunicaron el resultado de un ensayo multicéntrico aleatorizado a doble ciego controlados con placebo en 765 hombres estadounidenses con HPB clínica distribuidos al azar en un grupo tratado con placebo y otros dos que recibieron 0,4 o 0,8 mg de tamsulosín durante 13 semanas. En el cuadro 39-5 se resumen las alteraciones grupales medias de la VMF, el puntaje de síntomas de la AUA y los acontecimientos adversos. La mejoría del puntaje de síntomas fue significativamente mayor en el grupo tratado con 0,8 mg de tamsulosín que en el que recibió 0,4 mg. Las tasas de incidencia de mareos, astenia, rinitis y anormalidades de la eyaculación asociadas con el tratamiento en el grupo tratado con 0,4 mg de tamsulosín fueron del 5, el 3, el 3 y el 6%, respectivamente, mientras que en el grupo tratado con 0,8 mg de tamsulosín fueron del 6, el 3, el 9 y el 18%, respectivamente. Las alteraciones grupales medias de la presión arterial sistólica y diastólica en los grupos tratados con placebo y tamsulosín no difirieron en grado significativo entre los sujetos hipertensos y los normotensos. Entre los pacientes con hipertensión no controlada, las alteraciones de la presión arterial sistólica en los grupos tratados con placebo, 0,4 y 0,8 mg de tamsulosín fueron de 8,4, 7,2 y 10,2 mm Hg, respectivamente. **La falta de reducción de la presión arterial en individuos hipertensos en condiciones basales representa un efecto cuestionable.**

De los 618 sujetos que completaron el estudio aleatorizado de 13 semanas comunicado por Lepor y col. (1998), 418 (68%) continuaron en el ensayo de extensión de 40 semanas con el mismo tratamiento a doble ciego y las mismas dosis. **Las mejorías de los síntomas y la velocidad de flujo observadas al final del estudio de 13 semanas de duración se mantuvieron durante las 40 semanas del estudio de extensión.**

Narayan y col. (1998) comunicaron los resultados de un ensayo multicéntrico aleatorizado a doble ciego controlado con placebo para comparar la seguridad y la eficacia del tratamiento con 0,4 o 0,8 mg de tamsulosín con la administración de un placebo. Este estudio incluyó a 735 hombres y el tratamiento activo duró 13 semanas. Las mejorías del puntaje de síntomas de la AUA y la VMF relacionadas con el tratamiento fueron comparables a las comunicadas por Lepor y col. (1998). Las diferencias observadas entre los grupos tratados con 0,4 y 0,8 mg de tamsulosín no fueron estadísticamente significativas; sin embargo, el poder estadísti-

Cuadro 39-5. *Eficacia del tamsulosín en la hiperplasia prostática benigna*

Referencia	*Reclutados (n)*	*Tratamiento aleatorizado (meses)*	*Dosis (mg)*	*Diferencia grupal media en relación con el placebo*	
				VFM (mL/seg)	*Puntaje de síntomas*
Kawabe y col., 1990	270	1	0,1	+0,3	NC
			0,2	+2,6	NC
			0,4	+2,1	NC
Abrams y col., 1995	313	2¼	0,4	+1,7*	−1,3†
Lepor y col., 1998	756	3	0,4	+1,3†	−2,8‡
			0,8	+1,7‡	−3,2‡
Narayan y col., 1998	735	3	0,4	+0,6	−1,5†
			0,8	+0,9†	−2,2†

* $p < 0,05$.
† $p < 0,01$.
‡ $p < 0,001$.
NC, no comunicado: VFM, velocidad de flujo máximo.

co de este estudio fue insuficiente para demostrar diferencias clínicamente significativas entre los grupos de tratamiento activo. Las tasas de incidencia de astenia, mareos, rinitis y anormalidades de la eyaculación asociadas con el tratamiento en el grupo tratado con 0,4 mg de tamsulosín fueron del 2, el 5, el 3 y el 11%, respectivamente, mientras que entre los que recibieron 0,8 mg de tamsulosín fueron del 3, el 8, el 9 y el 18%, respectivamente. Las tasas de incidencia de eyaculación retrógrada y rinitis fueron significativamente mayores en el grupo tratado con 0,8 mg que en el que recibió 0,4 mg. No se documentaron diferencias estadística o clínicamente significativas de la presión arterial sistólica entre los grupos de tratamiento.

Alfuzosín

El alfuzosín LI comenzó a investigarse para el tratamiento de la HPB a principios de la década de 1990 en Europa. **Jardin y col. (1991) comunicaron el primer ensayo multicéntrico aleatorizado a doble ciego controlado con placebo en gran escala en el que se demostró que el alfuzosín era seguro y eficaz para el tratamiento de la HPB** (cuadro 39-6). Un estudio de extensión a rótulo abierto en el largo plazo reveló que la eficacia del alfuzosín se mantenía durante un período de hasta 30 meses (Jardin y col., 1994). La limitación principal del alfuzosín LI fue la necesidad de numerosas dosis diarias (2,5 mg 3 veces/día o 5 mg 2 veces/día). En ausencia de una superioridad demostrable con respecto a los fármacos de una sola administración diaria, como terazosín, doxazosín y tamsulosín, no hay razones que justifiquen la prescripción del alfuzosín LI.

El alfuzosín LP es una nueva forma farmacéutica que permite administrar una sola dosis diaria sin necesidad de titulación de la dosis. Aún no se registró comercialmente en los Estados Unidos.

Buzelin y col. (1997) comunicaron los resultados del primer ensayo multicéntrico aleatorizado a doble ciego controlado con placebo destinado a evaluar la seguridad y la eficacia del alfuzosín LP para el tratamiento de la HPB. En este estudio participaron 390 sujetos aleatorizados en un grupo tratado con una dosis diaria de 5 mg de alfuzosín y un grupo tratado con placebo durante 12 semanas. Las mejorías del IPSS y la VMF relacionadas con el tratamiento fueron de −1,6 unidades de síntomas y 1,3 mL/seg, respectivamente. Las tasas de abandono por acontecimientos adversos fueron del 4,6 y el 7,1% en los grupos tratados con alfuzosín LP y placebo, respectivamente. **La modificación de 2 mm Hg de la presión arterial sistólica y diastólica no difirió en grado significativo de la observada en el grupo placebo. Las tasas de incidencia de mareos y astenia fueron similares en el grupo tratado con alfuzosín LP y en el que recibió placebo.**

Se comparó alfuzosín LP (10 mg 1 vez/día) con alfuzosín LI (2,5 mg 3 veces/día) y el placebo (van Kerrenbroeck y col., 2000). Después de un período de un mes durante el que se administró placebo, 447 pacientes se distribuyeron al azar en iguales cantidades en los tres grupos de tratamiento durante 3 meses. Las mejorías del IPSS fueron de 6,9, 6,4 y 4,9 puntos en los grupos tratados con alfuzosín 10 mg/día, alfuzosín 2,5 mg 3 veces/día y placebo, respectivamente. La mejoría de los síntomas observada en ambos grupos de tratamiento activo fue significativamente mayor que la registrada en el grupo que recibió placebo. Las mejorías de los subpuntajes de llenado y vaciamiento vesicales y el índice de calidad de vida también resultaron significativamente mayores en los grupos de tratamiento activo que entre los sujetos tratados con placebo. Las mejorías de la VMF fueron de 2,3 mL/seg, 3,2 mL/seg y 1,4 mL/seg en los grupos asignados para alfuzosín LP, alfuzosín LI y placebo, respectivamente, lo que implica que el beneficio fue significativamente mayor en ambos grupos con tratamiento activo en comparación con el placebo. Las tasas de incidencia de mareos fueron del 2,1, el 4,7 y el 1,3% en los individuos con alfuzosín LP, alfuzosín LI y placebo, respectivamente, mientras que las tasas de incidencia de astenia fueron del 3,5, el 0,7 y el 2,6% en los grupos correspondientes. No se documentó caso alguno de disfunción sexual en el grupo tratado con alfuzosín 10 mg/día. No se comunicaron efectos estadística o clínicamente significativos relacionados con el tratamiento sobre la presión arterial, tanto en sujetos normotensos como en hipertensos. Entre los hombres hipertensos en condiciones basales, las reducciones medias de la presión arterial en posición vertical fueron de 8,1, 8,6 y 5,8 mm Hg, en los grupos tratados con alfuzosín LP, alfuzosín LI y placebo, respectivamente. La ausencia de acontecimientos adversos y alteraciones significativas de la presión arterial diferencian al alfuzosín LP del terazosín y el doxazosín.

Cuadro 39-6. *Eficacia del alfuzosín en la hiperplasia prostática benigna*

Referencia	*Reclutados (n)*	*Tratamiento aleatorizado (meses)*	*Dosis (mg)*	*Diferencia grupal media en relación con el placebo*	
				VFM (mL/seg)	*Puntaje de síntomas*
Jardin y col., 1994	518	6	7,5-10	1,5*	−1†
Buzelin y col., 1997	390	3	5, 2 veces/día	1,3†	−1,6‡
Kerrenbroeck y col., 2000	447	3	10/día	0,9*	−2‡
		2,5, 3 veces/día	1,8†	−1,5‡	

* $p < 0,05$.
† $p < 0,001$.
‡ $p < 0,01$.
VFM, velocidad de flujo máximo.

El alfuzosín se clasificó como fármaco uroselectivo debido a la ausencia de efectos adversos y sobre la presión arterial (Kirby, 1998a). La forma LP no presenta uroselectividad farmacológica para ninguno de los subtipos de α_1AR (Andersson y col., 1997). Estudios in vivo en ratas conscientes demostraron que el alfuzosín reduce la presión uretral sin alterar en grado significativo la presión arterial (Martin y col., 1995). Esta observación experimental no demuestra uroselectividad debido a que el terazosín y el doxazosín no alteran la presión arterial en sujetos normotensos. Otra posible explicación de la ausencia de acontecimientos adversos es la baja capacidad del alfuzosín de atravesar la barrera hematoencefálica (Rouguier y col., 1994). **También es importante tener presente que la mejor tolerancia al alfuzosín podría relacionarse sencillamente con un menor grado de bloqueo de los α_1AR, dado que la mejoría asociada con la administración de 10 mg de alfuzosín parece menor que la obtenida con 10 mg de terazosín y 8 mg de doxazosín.**

La eficacia en el largo plazo del alfuzosín en dosis de 2,5 mg tres veces/día se sustenta por un ensayo prospectivo a rótulo abierto de 3 años de duración que implicó 3.228 hombres con HPB clínica (Lukacs y col., 2000). **Las mejorías del puntaje de síntomas en el índice de calidad de vida relacionado de manera específica con la HPB observadas en la visita de seguimiento de 3 meses se mantuvieron durante los 36 meses de seguimiento ulterior.** Un 20,1% de los hombres abandonó el estudio. Solo un 4,2% de los sujetos interrumpió el tratamiento debido a acontecimientos adversos. Los otros motivos de abandono comprendieron muerte (7,6%), pérdida del paciente durante el seguimiento (1,7%), ausencia de eficacia (1,8%), razones personales (0,8%), presencia de una enfermedad simultánea (0,7%) y otras razones (3,3%). Solo un 0,3% de los hombres padeció retención urinaria aguda. Es razonable suponer que el alfuzosín LP también mantiene su eficacia en el transcurso del tiempo.

Efectos de los bloqueantes α-adrenérgicos sobre la obstrucción del tracto de salida vesical

El objetivo principal del tratamiento médico es mejorar los síntomas urinarios. La validez de los estudios urodinámicos para evaluar la eficacia clínica del tratamiento médico de la HPB es motivo de debates. Un fármaco que mejorase los parámetros urodinámicos indicadores de OTSV sin aliviar los STUI sería de un valor clínico limitado. Por el contrario, un fármaco que aliviase los STUI sin mejorar los parámetros urodinámicos indicadores de OTSV aún sería clínicamente muy valioso. Los estudios aleatorizados y controlados con placebo destinados a evaluar los efectos de los bloqueantes α-adrenérgicos sobre los parámetros de presión-flujo son relativamente escasos. Una de las limitaciones para la planificación de este tipo de ensayos es la falta de definición de un parámetro clínicamente significativo.

Martorana y col. (1997) comunicaron los resultados de un ensayo aleatorizado a doble ciego y controlado con placebo para evaluar los resultados del tratamiento durante un mes con alfuzosín en dosis de 2,5 mg tres veces/día sobre los parámetros urodinámicos de presión-flujo. Las modificaciones de la presión del detrusor en condiciones de máxima velocidad de flujo, la presión de apertura del detrusor y la presión máxima del detrusor fueron significativamente mayores en el grupo tratado con alfuzosín que en el que recibió placebo. No se documentaron diferencias significativas entre los efectos del alfuzosín y los del placebo sobre la VMF.

Retención urinaria aguda

Es razonable suponer que la retención urinaria se debe en parte a factores dinámicos, dado que un porcentaje significativo de pacientes recupera la capacidad de orinar en forma espontánea después de la introducción de un catéter uretral (Taube y Gajraj, 1989). Si la retención urinaria fuese consecuencia de un aumento de la actividad simpática del músculo liso prostático, un agente α-bloqueante aumentaría la probabilidad de micción espontánea después de la extracción del catéter uretral. McNeill y col. (1999) evaluaron los efectos del alfuzosín LP, 5 mg 2 veces/día comparado con placebo en hombres que se presentaron con retención urinaria aguda. El catéter urinario permanente se refirió 24 horas después de la instauración del tratamiento. En este estudio se descartaron los sujetos con un volumen vesical mayor que 1,5 litros en el momento de la cateterización urinaria. **Las tasas de micción espontánea después de la extracción del catéter fueron del 55 y el 29% en los grupos tratados con alfuzosín LP y placebo, respectivamente.** El efecto clínico fue mayor entre los más jóvenes. De los hombres que completaron exitosamente el ensayo de micción, un 32% experimentó un segundo episodio de retención urinaria aguda o debió tratarse con una prostatectomía.

La ventaja del alfuzosín LP y el tamsulosín en relación con el terazosín y el doxazosín para el manejo de la retención urinaria aguda radica en la posibilidad de administrar una dosis terapéutica al instaurar el tratamiento, lo que reduce el período hasta el intento de micción espontánea.

Se requiere un ensayo aleatorizado a doble ciego y controlado con placebo en gran escala y duración prolongada para determinar si alguna modalidad de tratamiento médico puede prevenir la retención urinaria. Lamentablemente, la duración del período de tratamiento activo no superó el año en ninguno de los ensayos aleatorizados a doble ciego y controlados con placebo para evaluar los efectos de los bloqueantes α-adrenérgicos. Dado que los hombres con un aumento del tamaño prostático tienen una probabilidad tres veces mayor de padecer un episodio de retención urinaria (Jacobsen y col., 1997), el reclutamiento de hombres con glándulas prostáticas grandes aumentará la probabilidad de observar un efecto sobre la retención urinaria. **El estudio prospectivo abierto de tres años de duración con alfuzosín reveló un riesgo de retención urinaria del 0,3%** (Lukacs y col., 2000). **Éste es muy inferior al previsto en una cohorte de hombres pareados por edades** (Jacobsen y col., 1997). El estudio MTOPS es un ensayo controlado con

placebo de 7 años de duración en 2.800 hombres destinado a evaluar la repercusión del tratamiento médico (placebo, doxazosín exclusivamente, finasteride exclusivamente y un tratamiento combinado) sobre la progresión de la enfermedad y permitirá establecer el papel desempeñado por los bloqueantes α-adrenérgicos en la prevención de la retención urinaria.

Bloqueantes α-adrenérgicos en los pacientes de edad avanzada

Los acontecimientos adversos asociados con terazosín y doxazosín que pueden revestir especial importancia en pacientes de edad avanzada comprenden los mareos y la hipotensión ortostática, que pueden aumentar el riesgo de caídas. Kaplan y col. (1997) efectuaron una revisión de una serie personal de 36 hombres mayores de 80 años con HPB tratados con terazosín o doxazosín. Los bloqueantes α-adrenérgicos se toleraron bien y no se asociaron con acontecimientos adversos significativos. La muestra incluida en este estudio fue insuficiente para evaluar la incidencia de caídas. **El análisis combinado de los estudios multicéntricos aleatorizados a doble ciego y controlados con placebo para evaluar el tratamiento con terazosín** (Zhang y Manski, 1998), **doxazosín** (Kaplan y D'Alisera, 1998) **y tamsulosín** (Chapple y col., 1997) **reveló que la incidencia de acontecimientos adversos no depende de la edad.** Es importante señalar que en estos estudios participaron pacientes muy selectos, lo que implica que los resultados relacionados con la tolerancia y la seguridad no son extrapolables a todos los hombres de edad avanzada.

Bloqueantes α-adrenérgicos y tratamiento de la hiperplasia prostática benigna y la hipertensión simultáneas

Los agentes bloqueantes α-adrenérgicos terazosín y doxazosín son fármacos establecidos para el tratamiento de la hipertensión (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, 1997). Mediante evidencias clínicas incuestionables se demostró que el terazosín y el doxazosín reducen la presión arterial, sobre todo en hombres hipertensos, y que esta disminución de la presión arterial es clínicamente significativa (Fawzy y col., 1995; Gillenwater y col., 1995; Lepor y col., 1997; Kirby, 1995, 1998a; Lowe y col., 1999). **Alrededor de un 30% de los hombres tratados por una HPB padece una hipertensión coexistente** (Boyle y Napalkov, 1995). Es razonable recomendar el uso de bloqueantes α-adrenérgicos como tratamiento de elección en sujetos con hipertensión y HPB.

En un análisis provisorio reciente del Anti-Hipertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) (ensayo del tratamiento antihipertensivo y lipidorreductor para prevenir ataques cardíacos) se cuestionó la administración de doxazosín en hombres en situación de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva (ALLHAT Collaborative Research Group, 2000). En este estudio de 24.335 sujetos con hipertensión y como mínimo otro factor de riesgo coronario, los pacientes de sexo masculino se asignaron al azar en grupos tratados con clortalidona, doxazosín, amlodipina o lisinopril. El aumento significativo del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva en el grupo que recibió doxazosín en comparación con el tratado con clortalidona fue el fundamento racional para suprimir la terapéutica con doxazosín en este ensayo. No se documentó un aumento significativo del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva entre la doxazosín y los otros agentes antihipertensivos. Es interesante señalar que ambos fármacos se asociaron con una reducción similar de la presión arterial. **En el estudio ALLHAT se cuestionó el papel del doxazosín como tratamiento de primera línea de la hipertensión. En este ensayo no se evaluaron los riesgos y los beneficios relativos del doxazosín en hombres con HPB e hipertensión, ni su uso combinado con otros agentes antihipertensivos.** El doxazosín aún es una opción aceptable para el tratamiento de pacientes con HPB e hipertensión coexistentes. La decisión de agregar otros agentes antihipertensivos depende del médico.

Mecanismos de los efectos adversos asociados con el bloqueo α-adrenérgico

Los mareos y la astenia son los efectos adversos asociados con más frecuencia con los bloqueantes α-adrenérgicos. La identificación de los mecanismos subyacentes a estos afectos adversos es esencial para el desarrollo de los programas destinados a evaluar fármacos con acciones específicas sobre los subgrupos de α_1AR. Se supuso que los mareos (y quizá posiblemente la astenia) se debían a efectos cardiovasculares. Lepor y col. (2000) correlacionaron la incidencia de acontecimientos adversos asociados con terazosín respecto de las modificaciones de la presión arterial. Los hombres que presentaron mareos y astenia no manifestaron alteraciones significativas de la presión arterial durante el tratamiento con terazosín. Solo la hipotensión postural se asoció con modificaciones más pronunciadas de la presión arterial. **Es probable que los mareos y la astenia mediados por los bloqueantes α-adrenérgicos se deban a efectos sobre el SNC.** En consecuencia, no es lógico suponer que el descubrimiento de un bloqueante α-adrenérgico que no ejerza efectos sobre la presión arterial aumente en grado significativo la tolerancia a esta clase de fármacos.

Comparación de los distintos bloqueantes α-adrenérgicos

La acción terapéutica y los eventos adversos de los bloqueantes α-adrenérgicos dependen de la dosis, por lo que la eficacia y la tolerancia de dos bloqueantes α-adrenérgicos distintos solo pueden determinarse en un ensayo aleatorizado a doble ciego controlado con placebo. Es imperativo que estos estudios posean un poder estadístico suficiente para demostrar efectos estadísticamente significativos relacionados con la eficacia y la tolerancia.

Buzelin y col. (1997a) comunicaron los resultados de un ensayo aleatorizado a doble ciego controlado con pla-

cebo en el que se compararon bloqueantes α-adrenérgicos (alfuzosín LI, 2,5 mg 3 veces/día frente al tamsulosín, 0,4 mg/día). Las mejorías del puntaje de síntomas de Boyarsky y la VMF y las tasas de incidencia de mareos y astenia no fueron significativamente diferentes entre ambos grupos de tratamiento. Los efectos del alfuzosín y el tamsulosín sobre los valores de presión arterial sistólica y diastólica en posiciones supina y vertical en pacientes hipertensos tampoco fueron significativamente distintos. En este estudio se sugirió que el alfuzosín LI y el tamsulosín no difieren en mayor medida en lo que respecta la eficacia y la tolerancia. El tamsulosín posee la ventaja de no requerir titulación de la dosis.

Las dosis diarias recomendadas de terazosín, doxazosín, tamsulosín y alfuzosín LI son 10, 8, 0,4 y 10 mg, respectivamente. Los datos clínicos sugieren que el terazosín en dosis de 10 mg y el doxazosín en dosis de 8 mg son más eficaces que el tamsulosín en dosis de 0,4 mg y el alfuzosín en dosis de 10 mg (véanse cuadros 39-2 y 39-4 a 39-6). Las tasas de incidencia de astenia y mareos son más elevadas con terazosín y doxazosín. **La mayor tolerancia aparentemente asociada con tamsulosín y alfuzosín LP podría deberse solo al menor grado de bloqueo α-adrenérgico y no a una mayor uroselectividad de estos fármacos. Esta duda podría resolverse mediante la evaluación de la eficacia y la tolerancia relativas del tratamiento diario con terazosín, 10 mg, o doxazosín, 8 mg, frente al tratamiento diario con tamsulosín, 0,4 mg, o alfuzosín LP, 10 mg.** Hasta que se lleven a cabo estos estudios es posible comparar los ensayos no simultáneos si se tienen presentes los posibles efectos de las diferencias de planificación, selección de pacientes, documentación de los acontecimientos adversos y dosificación.

El terazosín y el doxazosín poseen propiedades farmacológicas y farmacocinéticas muy similares. En consecuencia, no debe sorprender que la eficacia y la tolerancia de estos dos agentes también sean similares. La eficacia del terazosín y del doxazosín depende de la dosis; las mejorías más significativas de los puntajes de síntomas se observaron con 10 mg de terazosín y 8 mg de doxazosín. Se demostró que estas dosis son significativamente más eficaces que las más reducidas. Aunque la incidencia de acontecimientos adversos también depende de la dosis, el terazosín, 10 mg, y el doxazosín, 8 mg, en general se toleran bien.

El terazosín se comercializa por unidad, de manera que la titulación hasta la dosis de 10 mg no implica una desventaja económica. No hay diferencias de costo significativas entre la dosis de 10 mg de terazosín y la de 8 mg de doxazosín. **Por lo tanto, hasta contar con ensayos comparativos aleatorizados a doble ciego que demuestren lo contrario, las dosis de 10 mg de terazosín y 8 mg de doxazosín deben considerarse equivalentes.** Si bien el precio del tratamiento con doxazosín puede reducirse al dividir la tableta de 8 mg, este ahorro implica una pérdida significativa de eficacia.

El tamsulosín y el alfuzosín LP se clasificaron como bloqueantes α_1-adrenérgicos uroselectivos. En estudios aleatorizados se demostró que la dosis de 0,8 mg de tamsulosín es significativamente más eficaz para aliviar los síntomas de la HPB que la de 0,4 mg (Lepor y col., 1998). No se efectuaron estudios para establecer el espectro de dosis del alfuzosín LP. Lamentablemente, hasta el presente no se comercializó un preparado de tamsulosín en dosis de 0,8 mg. El costo asociado con esta forma farmacéutica equivale al doble del costo del tratamiento con terazosín 10 mg o doxazosín 8 mg. En consecuencia, es en exceso onerosa, sobre todo si se considera que la eficacia asociada no es significativamente mayor que la obtenida con 10 mg de terazosín u 8 mg de doxazosín. Una de las presuntas ventajas de los bloqueantes α_1-adrenérgicos uroselectivos radica en la mayor tolerancia de estos compuestos. Si bien el tamsulosín en dosis de 0,8 mg parece asociarse con una menor incidencia de astenia que el terazosín o el doxazosín, la incidencia de mareos es similar y las tasas de incidencia de rinitis y trastornos de la eyaculación son significativamente mayores. **El costo y los acontecimientos adversos asociados con la dosis de 0,8 mg de tamsulosín determinan que la única dosis aceptable sea la de 0,4 mg.** Los datos clínicos disponibles sugieren que la dosis de 0,4 mg de tamsulosín es menos eficaz que la terazosín en dosis de 10 mg o la doxazosín 8 mg, y no se asocia con una mayor tolerancia. La ventaja del tratamiento con tamsulosín en dosis de 0,4 mg radica en la posibilidad de administrar esta dosis clínicamente eficaz sin necesidad de titulación. **En el caso de médicos que no ofrecen en forma sistemática un tratamiento con las dosis elevadas de terazosín (10 mg) y doxazosín (8 mg), la administración de 0,4 mg de tamsulosín representa una opción razonable (incluso preferible).**

La ventaja principal del tamsulosín en dosis de 0,4 mg y el alfuzosín LP es que estos fármacos no requieren titulación de la dosis. En el caso de hombres que se presentan con retención urinaria, es probable que el tamsulosín y el alfuzosín LP reduzcan el tiempo hasta la extracción del catéter debido a que no es necesaria la titulación hasta una dosis eficaz. Los datos disponibles sugieren que tamsulosín y alfuzosín LP ejercen menos efectos sobre la presión arterial en los pacientes hipertensos en comparación con terazosín y doxazosín. La reducción de la presión arterial en hombres hipertensos podría representar una ventaja de terazosín y doxazosín, sobre todo si se considera que un 30% de los pacientes con HPB también padece hipertensión.

El futuro del tratamiento con bloqueantes α-adrenérgicos

Varios laboratorios importantes cuentan con programas para el desarrollo activo de antagonistas α_1-adrenérgicos selectivos para la próstata. **Las ventajas de los antagonistas selectivos para subtipos α_1AR dependen del subtipo de α_1AR que media la eficacia, los efectos vasculares, la toxicidad y algunos de los efectos no prostáticos deseables, como la modificación del nivel sérico de lípidos** (Lepor, 1996). Aunque los α_{1a}AR median las contracciones del músculo liso prostático, es concebible que la eficacia de estos fármacos también sea mediada por efectos sobre otros músculos lisos extraprostáticos. Las ventajas de los antagonistas selectivos

para el subtipo α_1AR no pueden predecirse en forma fiable a partir de modelos animales y en consecuencia deberán evaluarse en ensayos clínicos planificados de manera apropiada.

Resumen

En los ensayos multicéntricos, aleatorizados a doble ciego y controlados con placebo se demostró sin dudas la seguridad y la eficacia de los bloqueantes α-adrenérgicos para el tratamiento de la HPB. La respuesta clínica a estos agentes es rápida y depende de la dosis. En estudios de rótulo abierto en el largo plazo se demostró que la respuesta clínica es duradera. Los bloqueantes α_1-adrenérgicos de acción prolongada son fármacos bien tolerados. Son seguros en los pacientes de edad avanzada, reducen el grado de OTSV y es probable que disminuyan el riesgo de retención urinaria. Terazosín y doxazosín reducen significativamente la presión arterial solo en pacientes hipertensos, lo que posibilita el tratamiento de sujetos con HPB e hipertensión simultáneas. En la actualidad no se cuenta con estudios que comparen en forma directa los distintos bloqueantes α-adrenérgicos, por lo que toda pretensión de superioridad es injustificable.

SUPRESIÓN DE ANDRÓGENOS

Fundamentos racionales de la supresión de andrógenos

El fundamento racional de la supresión de andrógenos es la observación de que el desarrollo embrionario de la próstata depende del andrógeno dihidrotestosterona (DHT) (Shapiro, 1990). La testosterona se convierte en DHT por acción de la enzima 5α-reductasa. **La deficiencia genética de 5α-reductasa en los hombres conduce al desarrollo de una próstata rudimentaria y genitales externos feminizados** (Walsh y col., 1974). **El desarrollo de HPB también es un proceso dependiente de los andrógenos** (Coffey y Walsh, 1990). La castración y los agentes farmacológicos que suprimen la síntesis o los efectos de la testosterona y la DHT también se asocian con una disminución del volumen prostático en hombres con HPB (McConnell, 1990). Peters y Walsh (1987) demostraron que la supresión de los andrógenos induce la regresión de la próstata, sobre todo de sus elementos epiteliales. Se piensa que la reducción del volumen prostático disminuiría el componente estático de la OTSV resultante de la HPB. La fisiopatología de la HPB no depende del tamaño de la próstata, lo que representa una limitación importante del enfoque basado en la supresión de andrógenos.

Clasificación de los agentes farmacológicos

Alrededor de 1890 se comunicó que la castración quirúrgica era una modalidad eficaz para el tratamiento de un aumento del tamaño prostático (White, 1895; Cabot, 1896). Scott y Wade (1969) publicaron el primer estudio en el que se investigó la supresión de andrógenos (castración médica) en pacientes con HPB. Se observó que el acetato de ciprosterona, un agente antiandrogénico, redujo los síntomas y aumentó la VMF en la mayoría de los pacientes tratados. En el cuadro 39-7 se resumen las estrategias farmacológicas para la supresión de andrógenos en pacientes con HPB investigadas en el curso de los últimos 30 años.

Cuadro 39-7. *Supresión de andrógenos: clasificación de los agentes farmacológicos y dosis*

Fármacos	*Dosis*	*Referencia*
Análogos de la GnRH		
Leuprolida	3,75 mg IM por día durante un mes	Schroeder y col., 1986 Keane y col., 1988 Eri y Tveter, 1993
Acetato de nafarelina	400 mg SC por día	Peters y Walsh, 1987
Cetrorelix	1 mg SC por día ± dosis de carga	Lepor y col., 1997
Agentes progestágenos		
17α-hidrocortisona	200 mg IM por semana	Meiraz y col., 1977
Megestrol	250 mg por vía oral 3 veces/día 40 mg por vía oral 3 veces/día	Donkervoort y col., 1975 Geller y col., 1979
Antiandrógenos		
Flutamida	100 mg 3 veces/día 250 mg 3 veces/día	Caine y col., 1975 Stone, 1989
Oxandolona	200 mg IM por semana	Ostri y col., 1989
Bicalutamida (Casodex®)	50 mg por día	Eri y Tveter, 1993
Zanoterona	100-800 mg/día	Berger y col., 1995
Inhibidores de la 5α-reductasa		
Finasteride	5 mg por vía oral/día	Gormley y col., 1992
	5 mg por vía oral/día	Finasteride Study Group, 1993
	5 mg por vía oral/día	Andersen y col., 1996
	5 mg por vía oral/día	Marberger y col., 1998
	5 mg por vía oral/día	McConnell y col., 1998

Problemas relacionados con la interpretación de los estudios con supresión de andrógenos

Se piensa que los resultados beneficiosos de la supresión de andrógenos en pacientes con HPB serían mediados por la disminución del volumen prostático. **Después de la instauración de un tratamiento supresor de andrógenos, la reducción máxima del volumen prostático se observa en el transcurso de 6 meses** (Peters y Walsh, 1987; Gormley y col., 1992). Por lo tanto, para evaluar el efecto terapéutico máximo es necesario que la aleatorización se prolongue como mínimo 6 meses. Dado que el mecanismo responsable de la eficacia de estos fármacos es la reducción del volumen prostático, es razo-

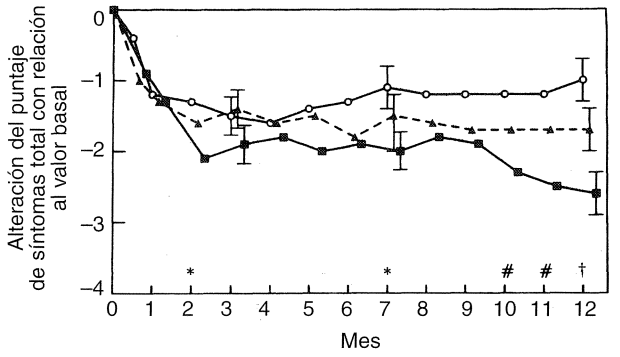


Fig. 39-6. Cambio promedio (± DE) del puntaje total de síntomas en hombres con HPB durante el tratamiento con placebo (*círculos*), 1 mg de finasteride (*triángulos*) o 5 mg de finasteride (*cuadrados*). Los *asteriscos* ($p \leq 0,05$), los *símbolos numeral* ($p < 0,01$) y la *cruz* ($p < 0,001$) indican diferencias significativas entre los grupos tratados con finasteride y el que recibió placebo. El mes 0 representa el valor inicial. (De Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1992;327:1185-1191. Massachusetts Medical Society, 1992. Todos los derechos reservados.)

nable suponer que el mayor beneficio terapéutico se observará en pacientes con próstata de gran tamaño. **En la mayoría de los ensayos aleatorizados a doble ciego y controlados con placebo para la evaluación del tratamiento supresor de andrógenos participaron sujetos con próstatas muy aumentadas** (Gormley y col., 1992; Eri y Tveter, 1993a y b; Finasteride Study Group, 1993; McConnell y col., 1998). **Es posible que los resultados de estudios en los que participó una cantidad desproporcionada de pacientes con una próstata de gran tamaño no sean extrapolables al paciente "típico" con HPB clínica.**

Revisión de la literatura

Se publicaron varias revisiones excelentes de la supresión de andrógenos en pacientes con HPB (Vaughan y Lepor, 1996; McConnell, 2000). En la enorme mayoría de estudios farmacológicos realizados para evaluar la supresión de andrógenos no hubo asignación al azar, se analizó una escasa cantidad de sujetos y se basaron en indicadores cualitativos. En esta sección solo efectuaremos una revisión de los ensayos multicéntricos, aleatorizados a doble ciego y controlados con placebo. **El finasteride, un inhibidor de la 5α-reductasa, representa el supresor androgénico paradigmático y será el fármaco comentado con mayores detalles.**

Finasteride

El finasteride es un inhibidor competitivo de la enzima 5α-reductasa (Vermeulen y col., 1989). Reduce los niveles séricos e intraprostático de DHT. Se conocen como mínimo dos isotipos de la enzima 5α-reductasa (tipos I y II) (Jenkins y col., 1992). **El finasteride es un inhibidor selectivo de la isoenzima tipo II.** No reduce la concentración de DHT hasta los niveles de castración debido a que la testosterona circulante se convierte en DHT por isoenzimas tipo I presentes en la piel y el hígado (Thigpen y col., 1993).

Gormley y col. (1992) comunicaron los resultados del primer ensayo multicéntrico, aleatorizado a doble ciego y controlado con placebo destinado a evaluar la seguridad y la eficacia del finasteride en 895 hombres con HPB. Estos sujetos se aleatorizaron en grupos tratados en placebo, 1 mg de finasteride o 5 mg de finasteride durante 1 año. Este ensayo a menudo se designa con el nombre de North American Finasteride Trial (ensayo norteamericano con finasteride).

Los volúmenes prostáticos basales en los grupos tratados con placebo, 1 mg de finasteride y 5 mg de finasteride fueron de 61, 61 y 59 mL, respectivamente. Los parámetros principales para la evaluación comprendieron el promedio de cambios grupales en el puntaje de síntomas de Boyarsky modificado (puntaje máximo: 36) y la VMF (figs. 39-6 y 39-7). En el cuadro 39-8 se presentan los cambios promedio grupales del puntaje de síntomas, la VMF y el volumen prostático. Los cambios promedio porcentuales grupales del puntaje de síntomas a los 12 meses en los grupos tratados con placebo, 1 mg de finasteride y 5 mg de finasteride fueron de −2, 9 y 21%, respectivamente. Los cambios promedio grupales para la VMF fueron del 8, el 23 y el 22%, respectivamente, y los cambios promedio grupales del volumen prostático fueron de −3, −18 y −19%, respectivamente. **Las diferencias entre los cambios promedio grupales del VMF y el volumen prostático resultaron estadísticamente significativas en los grupos tratados con 1 y 5 mg de finasteride comparados con el grupo tratado con placebo. Las diferencias entre los cambios promedio grupales del puntaje de síntomas fueron estadísticamente significativas solo entre el grupo placebo y el que recobró 5 mg de finasteride.** La respuesta sintomática dependiente de la dosis no se acompañó de una res-

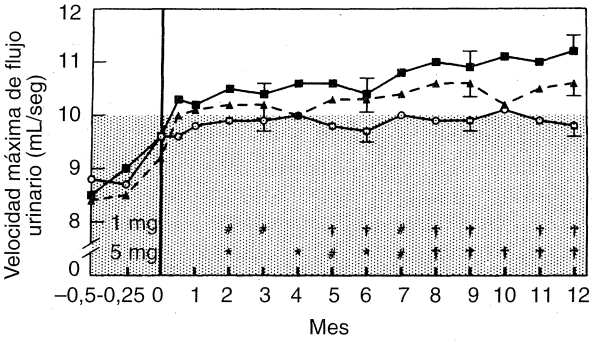


Fig. 39-7. Índices de flujo máximo urinario promedio (± DE) en hombres con HPB durante el tratamiento con placebo (*círculos*), 1 mg de finasteride (*triángulos*) o 5 mg de finasteride (*cuadrados*). El área *punteada* indica el espectro dentro del cual se consideró que el flujo urinario estaba obstruido. El mes 0 representa el valor basal. Los valores previos al mes 0 se obtuvieron durante el período de lavado de 2 semanas durante el que se administró placebo. Los *asteriscos* ($p < 0,05$), los *símbolos de número* ($p < 0,001$) y las *cruces* ($p < 0,01$) indican diferencias significativas entre los grupos tratados con finasteride y el grupo tratado con placebo. (De Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC y col.: The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1992; 327:1185-1191. Copyright© 1992. Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)

Cuadro 39-8. *Eficacia del finasteride en la hiperplasia prostática benigna*

Referencia	*Reclutados (n)*	*Tratamiento aleatorizado (meses)*	*Dosis (mg)*	VFM (mL/seg)	*Diferencia grupal media en relación con el placebo*	
					Puntaje de síntomas	*Volumen prostático (mL)*
Gormley y col., 1992	895	12	1	+1,6*	−0,8	−13*
			5	+1,8*	−1,7†	−12,3*
Finasteride Study Group, 1993	750	12	1		NC	NC
			5	+1,3†	−1,3‡	NC
Andersen y col., 1995	707	12	5	+1,4‡	−1,2†	NC
		24	5	+1,5‡	−2,2‡	NC
Marberger y col., 1998	3.720	12	5	0,6‡	−1*	−7,6
		24	5	0,8‡	−1,7*	−9,6
McConnell y col., 1998	3.040	48	5	1,7*	−1,6*	NC

$p < 0,01$.
$p < 0,05$.
$p < 0,01$.
NC, no comunicado: VFM, velocidad de flujo máximo.

puesta del volumen prostático ni la VMF dependientes de la dosis. Los cambios del volumen prostático no se correlacionaron en forma directa con la magnitud de la respuesta clínica al finasteride. Estas observaciones sugieren que la eficacia del finasteride podría no depender de la reducción del volumen prostático. Las incidencias de disminución de la libido, trastornos de la eyaculación e impotencia fueron significativamente mayores en los grupos tratados con finasteride en comparación con el que recibió placebo. Las tasas de incidencia de disminución de la libido, trastornos de la eyaculación e impotencia asociadas con el tratamiento en los grupos tratados con 1 y 5 mg de finasteride fueron del 4,7, el 2,7 y el 3,7%, respectivamente, y el 3,4, el 2,7 y el 1,7%, respectivamente. **El porcentaje de pacientes que abandonó el tratamiento debido a un acontecimiento adverso clínico fue similar en los tres grupos de estudio.** La regresión del volumen prostático fue máxima después de transcurridos 6 meses de tratamiento. Los mayores cambios del puntaje de síntomas y la VMF se produjeron en el curso de los 2 primeros meses de tratamiento activo.

El Finasteride Study Group (1993) comunicó los resultados de otro ensayo multicéntrico, aleatorizado a doble ciego y controlado con placebo conocido como International Finasteride Study (estudio internacional con finasteride). En este último ensayo revelaron modificaciones del puntaje de síntomas, el VMF y el volumen prostático similares a las documentadas en el ensayo North American Finasteride Trial.

Andersen y col. (1995) comunicaron los resultados de un ensayo multicéntrico, aleatorizado a doble ciego y controlado con placebo destinado a evaluar la seguridad y la eficacia del finasteride en 707 hombres escandinavos que recibieron un tratamiento aleatorizado durante un período de 2 años. Los valores medios de volumen prostático basal en los sujetos tratados con placebo y con finasteride fueron de 41,7 y 40,6 mL, respectivamente. Este ensayo no mostró un sesgo de selección por reclutamiento de pacientes con próstatas muy aumentadas de tamaño. La determinación de los cambios en el puntaje de síntomas se llevó a cabo mediante un puntaje de síntomas de Boyarsky modificado. En el cuadro 39-8 se resumen las diferencias de las alteraciones grupales medias del puntaje de síntomas y el VMF entre los dos grupos después de 12 y 24 meses de tratamiento activo. **Las diferencias de los cambios promedio grupales del puntaje de síntomas y el VMF entre los dos grupos de tratamiento después de un año de tratamiento aleatorizado son ligeramente menores que en el estudio norteamericano con finasteride. Es posible que este fenómeno se deba a la menor magnitud de los volúmenes prostáticos basales.** Aunque el porcentaje de sujetos que experimentaron algún acontecimiento adverso clínico y el porcentaje de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a acontecimientos adversos clínicos fueron similares en el grupo tratado con finasteride y en el que recibió placebo, la cantidad de pacientes con disfunción sexual fue mayor en el primer grupo (19% vs. 10%). La modificación del puntaje de síntomas en el curso del tiempo demuestra que la respuesta al placebo retorna a los niveles basales en el transcurso de 1 a 2 años, mientras que la respuesta a la finasteride se mantiene estable. Los autores interpretaron estos hallazgos como una indicación de que el finasteride detiene o modifica la evolución natural de la enfermedad. **Las diferencias de los cambios promedio grupales del puntaje de síntomas entre los dos grupos de tratamiento después de 12 y 24 meses de tratamiento aleatorizado fueron de solo −0,3 y 0,6 unidades de síntomas, respectivamente.**

Marberger y col. (1998) comunicaron los resultados de un ensayo aleatorizado y controlado con placebo de 2 años de duración en 3.270 hombres tratados con finasteride o placebo; los resultados de este estudio son similares a los comunicados por Andersen y col. (1995). Los valores medios de volumen prostático basal en los sujetos tratados con placebo y con finasteride fueron de 39,2 y 38,7 mL, respectivamente. Estos valores de volumen prostático basal representan los más bajos de los consignados en todos los ensayos con finasteride. La mejoría relacionada con el tratamiento del puntaje de síntomas casi AUA después de 1 y 2 años de tratamiento fue de 1 y 1,7 unidades de síntomas, respectiva-

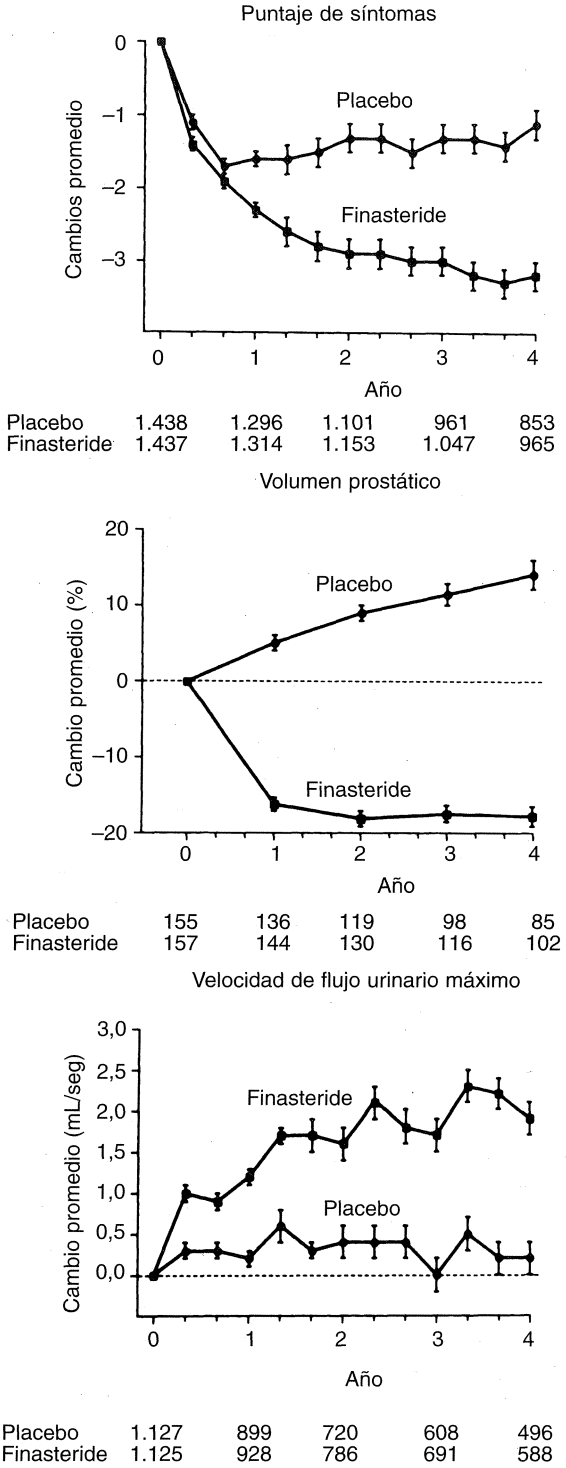


Fig. 39-8. Efecto del finasteride o el placebo sobre los puntajes de síntomas (según la escala de síntomas casi AUA), el volumen prostático y la velocidad de flujo urinario máximo en el curso del tiempo. Los valores representan cambios promedio (± DE) en relación con los valores iniciales. Los números en la parte inferior del panel indican los pacientes con datos válidos que permanecieron en el estudio. (De McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1998; 338:557-563. Reproducido con autorización.)

mente. Las tasas de incidencia de retención urinaria aguda fueron del 1 y el 2,5% en los grupos tratados con finasteride y placebo, respectivamente.

Stoner y col. (1994) comunicaron resultados relacionados con la seguridad y la eficacia del tratamiento con finasteride durante 3 años. A sujetos que habían participado en los estudios de finasteride norteamericano e internacional se les ofreció la posibilidad de participar en la extensión de un estudio de rótulo abierto después de completar un año de tratamiento aleatorizado. El análisis de seguridad y eficacia en el largo plazo (3 años) se limitó a los 543 sujetos aleatorizados al grupo tratado con 5 mg de finasteride. De estos 543 sujetos, 297 (55%) completaron 3 años de tratamiento y se consideraron evaluables. De los 246 pacientes no evaluables, 178 fueron abandonos y 68 se incluyeron en la categoría de datos insuficientes. **La observación de los cambios promedio grupales de los indicadores de resultados reveló que las modificaciones más pronunciadas del puntaje de síntomas, la VMF y el volumen prostático se produjeron entre los 12 y los 18 meses de tratamiento, época que coincide con el pasaje del tratamiento ciego al rótulo abierto. A partir de los 18 meses los cambios dependientes del tiempo se mantuvieron estables, lo que sugiere una respuesta duradera. En la comunicación más reciente de los resultados de esta extensión del estudio a rótulo abierto se demostró el mantenimiento de la respuesta al finasteride durante un período de hasta 5 años** (Hudson y col., 1999).

Boyle y col. (1996) comunicaron los resultados de un metanálisis de seis ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo para evaluar al finasteride. Los cambios promedio grupales del puntaje de síntomas y la VMF se correlacionaron con el volumen prostático medio basal. Esta observación explicaría las variaciones del efecto terapéutico entre los distintos estudios.

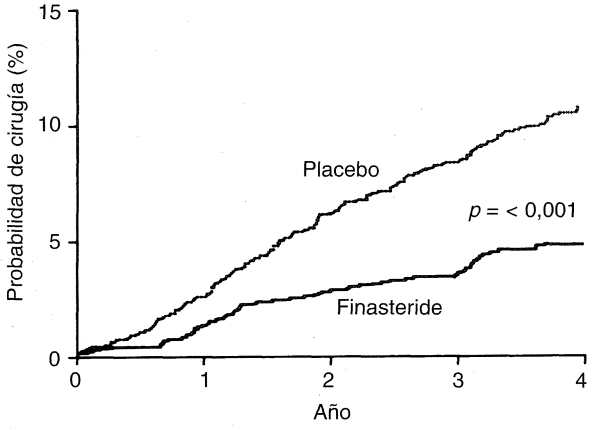
El Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study (PLESS) representa el ensayo multicéntrico, aleatorizado a doble ciego y controlado con placebo de mayor duración publicado en la literatura relacionada con el tratamiento médico de la HPB (McConnell y col., 1998). Los 3.040 hombres con síntomas urinarios moderados a graves se aleatorizaron para recibir a diario finasteride (5 mg) o placebo durante 4 años. Se utilizó un puntaje de síntomas casi AUA. **El volumen prostático basal de la población en estudio fue de alrededor de 55 mL, lo que indica un sesgo de reclutamiento de pacientes con próstatas muy aumentadas de tamaño.** En la figura 39-8 se ilustran las alteraciones grupales medias del puntaje de síntomas, el VMF y el volumen prostático durante el transcurso del estudio para los grupos tratados con finasteride y placebo. Los efectos del tratamiento con finasteride sobre el puntaje de síntomas, la VMF y el volumen prostático fueron de 2 unidades de síntomas; 1,7 mL/seg y un 32% de reducción para los sujetos que recibieron un tratamiento activo evaluados al final del estudio. **Las mejorías del puntaje de síntomas y la VMF fueron modestas y compatibles con lo observado en ensayos previos con finasteride. En el PLESS se demostró el mantenimiento de la mejoría de los síntomas y la velocidad de flujo en el grupo tratado con finaste-**

ride y una progresión muy modesta de estos parámetros de evaluación en el grupo tratado con placebo.

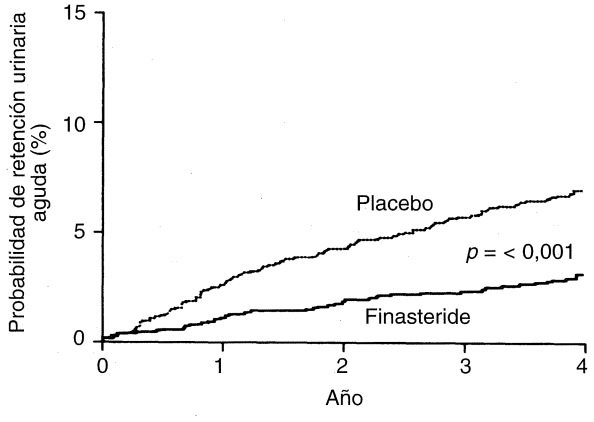
Los hallazgos singulares del PLESS se relacionan con las tasas de incidencia de retención urinaria aguda y necesidad de intervención quirúrgica por HPB (fig. 39-9). La incidencia acumulada de retención urinaria aguda a los 4 años en los grupos tratados con finasteride y placebo fueron del 7 y el 3%, respectivamente (reducción del riesgo del 57%). Los criterios para proceder a la intervención quirúrgica no se estandarizaron y se aplicaron a discreción de los investigadores. Los bloqueantes α-no se ofrecieron de manera sistemática como opción antes de la prostatectomía. El riesgo acumulado de intervención quirúrgica por HPB fue del 10 y el 5% en los grupos tratados con placebo y finasteride, respectivamente (reducción del riesgo del 55%). En los hombres con un volumen prostático mayor que 55 mL, la reducción del riesgo de retención urinaria aguda o intervención quirúrgica en el grupo tratado con finasteride fue del 70%. **La reducción del riesgo de retención urinaria aguda e intervención quirúrgica relacionada con la HPB fue clínicamente significativa, sobre todo en sujetos con próstatas muy aumentadas de tamaño.** Los hombres con próstatas muy aumentadas de tamaño y STUI deben recibir asesoramiento en cuanto al riesgo significativo de retención urinaria y los efectos beneficiosos del finasteride.

El PLESS también aportó conocimientos acerca de los efectos del finasteride sobre la detección del cáncer de próstata. La decisión de continuar la investigación diagnóstica del cáncer de próstata quedó a discreción del investigador principal del estudio y, en consecuencia, representa la práctica estándar. **La detección de cáncer de próstata no resultó significativamente diferente en los grupos tratados con placebo y finasteride, lo que sugiere que éste no enmascara el diagnóstico de cáncer de próstata (Andreoli y col., 1998).**

Tammela y Kontturi (1993) comunicaron los resultados de un ensayo aleatorizado a doble ciego y controlado con placebo en el que se examinaron los efectos del finasteride sobre la OTSV en 36 hombres en lista de espera de rutina para tratarse con una prostatectomía. Los valores de volumen prostático medio en los grupos tratados con finasteride y un placebo fueron de 50 y 48 mL, respectivamente. **La presión del detrusor media basal en presencia de un flujo de orina máximo en los grupos tratados con placebo y con finasteride fue de 115 y 126 cm H_2O, respectivamente, valores que indicaban obstrucción grave.** Los cambios promedio grupales de la presión del detrusor en presencia de un flujo urinario máximo fueron de +3 y −39 cm H_2O en los grupos tratados con placebo y finasteride, respectivamente. **Aunque la diferencia entre el grupo tratado con placebo y el que recibió finasteride fue muy significativa para la estadística en la gran mayoría de los pacientes tratados con finasteride la obstrucción persistió a pesar del tratamiento.** Los importantes cambios en la presión del detrusor relacionados con el tratamiento no se asociaron con modificaciones estadísticamente significativas del puntaje de síntomas. Los autores no indicaron si los cambios de la presión del detru-



GRUPO PLACEBO				
Cantidad de episodios	37	52	32	31
Cantidad en situación de riesgo	1.503	1.454	1.374	1.314
GRUPO TRATADO CON FINASTERIDE				
Cantidad de episodios	18	22	9	20
Cantidad en situación de riesgo	1.513	1.483	1.438	1.410



GRUPO PLACEBO				
Cantidad de episodios	36	25	20	18
Cantidad en situación de riesgo	1.503	1.454	1.398	1.347
GRUPO TRATADO CON FINASTERIDE				
Cantidad de episodios	14	11	7	10
Cantidad en situación de riesgo	1.513	1.487	1.449	1.421

Fig. 39-9. Probabilidad de intervención quirúrgica por HPB o de desarrollo de retención urinaria aguda durante el período de estudio de 4 años en los grupos tratados con placebo y finasteride. En la figura se ilustra el porcentaje de hombres con cada una de las evoluciones mencionadas. Las cantidades de episodios consignadas en la parte inferior del gráfico indican los que se produjeron en el curso de cada intervalo de un año. Las cantidades de hombres en situación de riesgo son las consignadas en el comienzo de cada intervalo de un año. Los datos de los sujetos que fallecieron, recibieron diagnóstico de cáncer de próstata o se perdieron durante el seguimiento se descartaron en el momento de la muerte, el diagnóstico de cáncer de próstata o la interrupción del tratamiento, respectivamente. (De McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1998; 338:557-563. Copyright ©1998. Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)

sor se correlacionaron con modificaciones del volumen prostático. De los sujetos que participaron en el estudio aleatorizado a doble ciego, 27 completaron un estudio de extensión abierto de 4 años de duración (Tammela y Kontturi, 1995). La presión del detrusor en condiciones de flujo urinario máximo continuó mejorando con el transcurso del tiempo.

El nivel sérico de PSA ha sido ampliamente aceptado como herramienta para el screening del cáncer de próstata (Tchetgen y Oesterling, 1995). Un nivel sérico de PSA elevado o en vías de elevación progresiva a menudo se considera una indicación para la biopsia de próstata. El finasteride reduce el nivel sérico en el orden de alrededor de un 50% (Guess y col., 1993). El efecto del finasteride sobre el nivel sérico individual de PSA es muy variable. **Debido a este fenómeno, en los pacientes candidatos para la detección temprana de un cáncer de próstata es necesario obtener un nivel sérico de PSA antes de instaurar el tratamiento con finasteride.** Un nivel sérico de PSA elevado es una indicación para realizar una biopsia. La biopsia debe repetirse si el nivel sérico de PSA aumenta en forma progresiva después de iniciar la terapéutica.

La hematuria macroscópica es una manifestación relativamente rara, aunque preocupante, de la HPB. Puchner y Miller (1995) comunicaron sus experiencias personales no controladas en 18 pacientes con HPB tratados con finasteride por hematuria macroscópica refractaria secundaria a HPB. De los 18 pacientes comunicados, 12 de ellos habían recibido una prostatectomía con anterioridad. El finasteride resultó muy eficaz para el tratamiento de la hematuria macroscópica posprostatectomía. Miller y Puchner (1998) comunicaron observaciones en una serie de seguimiento que demostraron la eficacia del finasteride para el tratamiento de una hematuria por HPB. Carlin y col. (1997) informaron la resolución de la hematuria macroscópica en 12 de 12 hombres tratados con finasteride. **Estas observaciones preliminares se confirmaron en un ensayo aleatorizado a doble ciego y controlado con placebo realizado por Foley y col. (2000) en el que se demostró que el finasteride previene la hematuria macroscópica recurrente secundaria a la HPB.** La hematuria macroscópica refractaria recurrió en el transcurso de un año en un 63 y un 14% de los hombres tratados con placebo y finasteride, respectivamente.

Zanoterona

La zanoterona es un esteroide antagonista competitivo de los receptores de andrógeno (Juniewicz y col., 1990). **Berger y col. (1995) comunicaron los resultados de un ensayo multicéntrico aleatorizado a doble ciego y controlado con placebo en 463 sujetos tratados con placebo y 100, 200, 400 u 800 mg de zanoterona durante 6 meses. Los cambios promedio grupales del puntaje de síntomas de la AUA no se comunicaron; no obstante, las diferencias entre los resultados documentados en el grupo placebo y todos los grupos tratados con zanoterona no fueron estadísticamente significativas.** Los valores medios de volumen prostático basal variaron entre 37,7 y 42,2 mL en los cinco grupos de tratamiento. Las diferencias entre los cambios promedio porcentuales grupales del volumen prostático entre el grupo placebo (–6%) y los que recibieron tratamiento activo (–4% a –8%) no fueron estadísticamente significativas. **Es interesante destacar que las diferencias de los cambios porcentuales grupales del nivel sérico de PSA entre todos los grupos tratados con zanoterona y el grupo placebo fueron significativas a pesar de la ausencia aparente de efectos del fármaco sobre el volumen prostático. La diferencia en los cambios promedio grupales del VMF entre el grupo placebo y el que recibió una dosis de 200 mg fue de 0,7 mL/seg.** Un 56 y un 22% de todos los sujetos tratados con zanoterona comunicaron dolor mamario y ginecomastia, respectivamente. **La incidencia y la severidad de los acontecimientos adversos clínicos y el grado dudoso de eficacia impidieron continuar con el desarrollo de este fármaco para el tratamiento de la HPB.**

Flutamida

La flutamida es un agente antiandrogénico no esteroide oral que inhibe la fijación de los andrógenos a sus receptores (Sufrin y Coffey, 1973). El primer ensayo aleatorizado a doble ciego y controlado con placebo en pacientes con HPB evaluó la seguridad y la eficacia de la flutamida en 31 hombres con HPB sintomática (Caine y col., 1975). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo placebo y el que recibió 300 mg de flutamida en cuanto a los síntomas, el volumen prostático, el VPR y la VMF.

Stone (1989) comunicó los resultados de un ensayo multicéntrico aleatorizado a doble ciego en el que se comparó la flutamida con un placebo en hombres con HPB. En este estudio se aleatorizaron 84 pacientes en un grupo tratado con flutamida, 250 mg tres veces/día o placebo durante 24 semanas. **De los 84 pacientes, 58 (69%) y 12 (14%) se consideraron evaluables después de 12 y 24 semanas de tratamiento a doble ciego. El tamaño escaso de la muestra a las 24 semanas impide extraer conclusiones valederas.** Las comparaciones de las alteraciones grupales medias en relación con los valores basales entre los grupos tratados con placebo y flutamida no resultaron estadísticamente significativas en ninguno de los puntos cronológicos evaluados. Las tasas de incidencia de dolor mamario y diarrea en el grupo que recibió flutamida fueron del 53 y el 11%, respectivamente. Si bien el análisis provisorio se comunicó en 1989, desde entonces no se publicó otro análisis de este estudio.

Cetrorelix

El cetrorelix es el único antagonista de la hormona liberadora de gonadotrofinas investigado para el tratamiento de la HPB. **Una ventaja de un antagonista de la hormona liberadora de gonadotrofinas en relación con los agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante para el tratamiento de la HPB radica en la posibilidad de titular el nivel de supresión de andrógenos.** Esta propiedad revestiría importancia clínica si la reducción del volumen prostático y la incidencia de

efectos adversos (soflamas o tuforadas, disminución de la libido, disfunción eréctil) dependiesen del grado de supresión de andrógenos. En un estudio abierto en 11 hombres se demostró que Cetrorelix redujo el volumen prostático y mejoró los STUI sin provocar acontecimientos adversos significativos (Barona y col., 1994). Lepor y col. (1997) comunicaron los resultados preliminares de un ensayo aleatorizado a doble ciego de Centrorelix controlado con placebo en hombres con HPB. Después de un período de lavado de 8 días con placebo, los pacientes recibieron inyecciones subcutáneas diarias de placebo o de 1 mg de Cetrorelix (C_{01}) durante 27 días. Un grupo recibió dosis de carga de 10 mg de Cetrorelix durante los primeros 4 días de tratamiento activo (C_{10}). Se observó una reducción máxima del nivel sérico de testosterona en el curso de 24 horas. Disminuyó hasta niveles de castración en el grupo C_{10} y hasta niveles de supresión intermedios en el grupo no tratado con la dosis de carga de 10 mg de Cetrorelix (C_{10}) (~ng/dL). Los hombres en quienes se apreció un efecto clínico se siguieron durante 1 año. En los grupos C_{10} y C_{01}, la mejoría relacionada con el tratamiento del puntaje de síntomas de la AUA fue de 3 y 2 unidades de síntomas, respectivamente. Tanto en el grupo C_{10} y C_{01}, la mejoría relacionada con el tratamiento de la VMF fue de 2 mL/seg. Las reducciones del volumen prostático relacionadas con el tratamiento fueron de 5,5 y 3 mL, respectivamente. La incidencia relacionada con el tratamiento de soflamas o tuforadas y disfunción sexual en el grupo C_{01} fue insignificante. Durante la extensión a rótulo abierto, el volumen prostático no retornó a los niveles basales, lo que sugiere un efecto prolongado del fármaco. Debido a problemas relacionados con la forma farmacéutica, los estudios de fase III con Cetrorelix se interrumpieron.

Las desventajas principales del Cetrorelix y otros antagonistas de la hormona liberadora de gonadotrofinas radican en la necesidad de administrar inyecciones y en el alto costo de estos compuestos. Es posible que un compuesto de este tipo que requiera una sola inyección para inducir una respuesta clínica asociada con eventos adversos mínimos y un mecanismo de acción diferente al de los inhibidores de la 5α-reductasa ocupe un lugar en el arsenal terapéutico contra la HPB.

Epristeride

El epristeride es un inhibidor dual de la 5α-reductasa y en consecuencia ejerce un gran efecto reducidor de los niveles de DHT (Clark y col., 1999). Hasta junio de 2000 se habían completado ensayos de fase III con epristeride en hombres con HPB, pero no se comunicaron los datos obtenidos. Es improbable que el epristeride posea alguna ventaja significativa con respecto al finasteride.

Supresión de andrógenos en la práctica clínica

El finasteride es el único fármaco disponible que posee la capacidad de suprimir andrógenos con una tolerancia aceptable por parte del paciente. Las experiencias adversas principales asociadas con finasteride son impotencia y disminución del volumen eyaculatorio. **En la literatura se sugirió que el finasteride muestra solo una mejoría leve del puntaje de síntomas y la VMF en relación con el placebo, sobre todo en hombres con próstatas de gran tamaño.** Ninguno de los ensayos multicéntricos a doble ciego controlados con placebo destinados a comparar bloqueantes α-adrenérgicos con finasteride y un tratamiento combinado con placebo revela una mejoría del puntaje de síntomas o de la VMF en pacientes tratados con finasteride (Lepor y col., 1996; Debruyne y col., 1998; Kirby y col., 1999). En todos estos estudios participaron hombres con HPB clínica con independencia del volumen prostático. En consecuencia, el uso de finasteride para el tratamiento de STUI secundarios a la HPB debe limitarse a los pacientes con próstatas voluminosas en quienes los bloqueantes α-adrenérgicos están contraindicados o no indujeron una respuesta satisfactoria. El finasteride debe ofrecerse a pacientes con hematuria macroscópica secundaria a la friabilidad del tejido prostático y a pacientes con STUI y próstatas aumentadas de tamaño que deseen reducir el riesgo de retención urinaria.

Resumen

El finasteride es el fármaco supresor de andrógenos mejor detallado en pacientes con HPB. Los resultados de ensayos multicéntricos aleatorizados a doble ciego y controlados con placebo parecen avalar la eficacia de este compuesto para el tratamiento de la HPB. No se sabe con certeza si estos resultados pueden extrapolarse a todos los hombres con una HPB clínica debido al obvio sesgo de selección de reclutar pacientes con próstatas grandes. El finasteride reduce el volumen prostático en alrededor de un 20%. Las mejorías globales del puntaje de síntomas (~1 unidad de síntomas) y la VMF (~1,5 mL/seg) asociadas con el tratamiento en comparación con el placebo son modestas. El hecho de que estos beneficios modestos asociados con el tratamiento en pacientes con STUI sean clínicamente significativos depende de la expectativa del médico y el paciente. Se demostró que el finasteride es seguro y eficaz en el largo plazo. Los acontecimientos clínicos adversos asociados con finasteride son mínimos y se relacionan sobre todo con la función sexual. El finasteride altera la evolución natural de la retención urinaria en hombres con STUI y aumento del volumen prostático. Es sumamente eficaz para el manejo de la hematuria macroscópica asociada con la HPB, sobre todo en pacientes con tejido prostático friable. También se investigaron los fármacos antiandrogénicos en el tratamiento de la HPB. En estos estudios no se demostraron diferencias estadísticamente significativas de eficacia entre estos compuestos y el placebo. La eficacia dudosa y la toxicidad de los fármacos antiandrogénicos limitaron el entusiasmo por comercializar estos compuestos para el tratamiento de la HPB. Para definir el papel de los antagonistas de la hormona liberadora de gonadotrofina se requieren estudios nuevos.

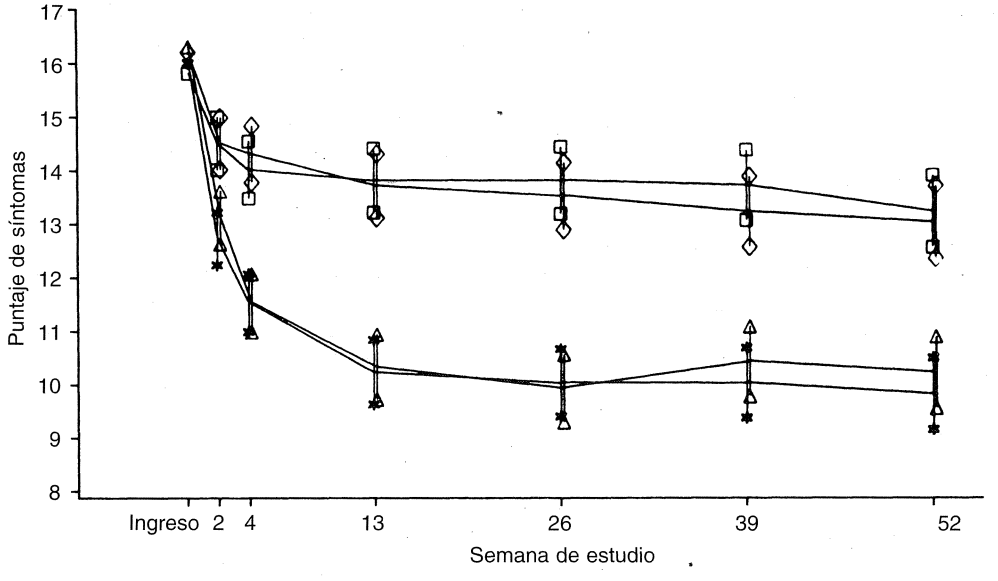
TRATAMIENTO COMBINADO

Estudio Veterans Affairs Cooperative Nº 359

Lepor y col. (1996) comunicaron los resultados del primer ensayo multicéntrico, aleatorizado a doble ciego destinado a comparar los efectos de placebo, finasteride, terazosín y tratamiento combinado (finasteride + terazosín) en 1.229 veteranos de guerra de los Estados Unidos con HPB clínica. Todos los sujetos asignados al grupo tratado con finasteride recibieron una dosis diaria de 5 mg. La dosis de terazosín se tituló en todos los casos hasta 10 mg, siempre que no se observasen acontecimientos clínicos adversos. En presencia de acontecimientos adversos, la dosis de terazosín se redujo a discreción de los investigadores hasta 5 mg. **De los 1.129 sujetos aleatorizados, 1.007 (81,9%) completaron el año de tratamiento con el compuesto asignado.**

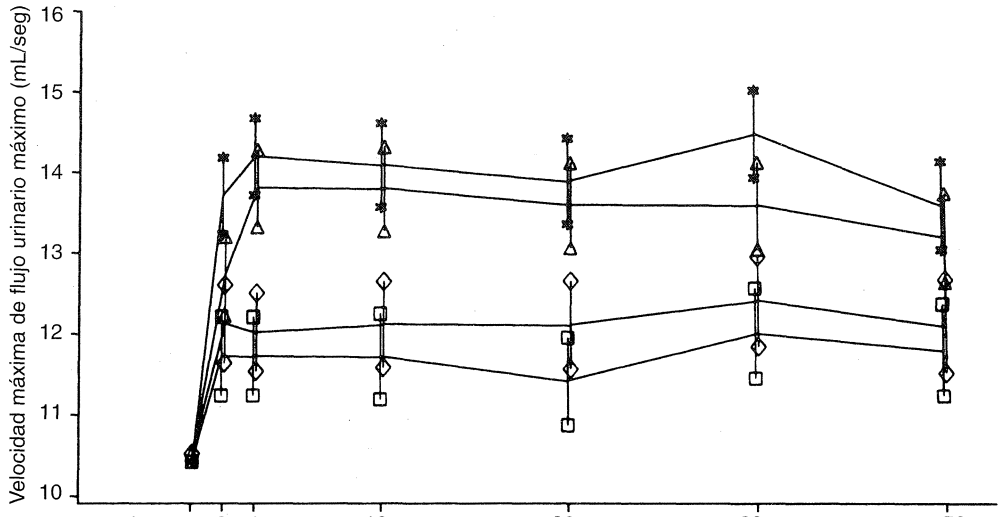
Se presentan el puntaje de síntomas de la AUA (fig. 39-10) y la VMF (fig. 39-11) para los cuatro grupos de tratamiento a lo largo del estudio. En el cuadro 39-9 se resumen los cambios promedio grupales entre los datos iniciales y los valores al final del estudio para los parámetros de definición primarios y secundarios. **Las diferencias promedio grupales entre finasteride y placebo no fueron estadísticamente significativas para el índice de puntaje sintomático de la AUA, el índice de problemas sintomáticos, el índice de repercusión sobre la HPB y la VMF. Las diferencias promedio grupales entre terazosín y placebo, y entre terazosín y finasteride fueron altamente significativas para todos los parámetros finales menos en el volumen prostático. Las diferencias promedio grupales entre la terapéutica combinada y el terazosín no fueron estadísticamente significativas para ninguno de los parámetros salvo para volumen prostático, debido a la escasa eficacia relacionada con el tratamiento con finasteride. En el estudio VA se demostró sin dudas la superioridad de los bloqueantes α-adrenérgicos en relación con la supresión de andrógenos para el tratamiento de la HPB clínica en el curso de un año. El volumen prostático disminuyó en alrededor de un 20% en los grupos tratados con finasteride y tratamiento combinado. La cantidad de sujetos que abandonaron el estudio debido a acontecimientos clínicos adversos fue similar en los grupos tratados con finasteride, terazosín y tratamiento combinado.**

La eficacia del terazosín observada en el estudio VA es compatible con otros datos en la literatura, mientras que la eficacia del finasteride resultó menor que la documentada con anterioridad en estudios que compararon finasteride con placebo. La explicación más probable de este fenómeno son las diferencias del puntaje de síntomas y el volumen prostático basal en los estudios con finasteride. En el estudio VA, el volumen prostático promedio varió entre 36,2 y 38,4 mL. Estos valores son comparables con los documentados en los estudios con finasteride comunicados por Andersen y



CANTIDAD DE HOMBRES							
Placebo	(□) 305	297	294	290	280	263	265
Finasteride	(◇) 310	304	302	290	279	261	260
Terazosín	(△) 305	301	296	291	288	275	275
Combinación	(★) 309	305	299	292	288	280	278

Fig. 39-10. Puntajes de síntomas AUA en hombres con HPB por grupo de tratamiento. Los puntajes se consignan como medias corregidas e intervalos de confianza del 95%. Los resultados de las comparaciones pareadas primarias (con corrección de Bonferroni) son los siguientes: finasteride y terazosín, $p < 0,001$; finasteride y tratamiento combinado, $p < 0,001$, y terazosín y tratamiento combinado, $p = 1$. Los resultados de las comparaciones pareadas secundarias son los siguientes: finasteride y placebo, $p < 0,63$; terazosín y placebo, $p < 0,001$ y tratamiento combinado y placebo, $p < 0,01$. (De Lepor H, Williford WO, Barry MJ y col.: The efficacy of terazosin, finasteride or both in benign prostatic hypertrophy. N Engl J Med 1996; 335:533-539. Copyright ©1996. Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)



Cantidad de hombres								
Placebo	(□)	305	296	294	290	279	258	264
Finasteride	(◇)	310	305	301	289	278	259	252
Terazosín	(△)	305	299	296	292	287	271	275
Combinación	(★)	309	304	297	292	284	273	277

Fig. 39-11. Valores de velocidad de flujo urinario máximo en hombres con HPB por grupo de tratamiento. Los valores de velocidad de flujo se consignan como medias corregidas e intervalos de confianza del 95%. Los resultados de las comparaciones pareadas primarias (con corrección de Bonferroni) son los siguientes: finasteride y terazosín, $p < ,001$; finasteride y tratamiento combinado, $p < 0,001$, y terazosín y tratamiento combinado, $p = 0,15$. Los resultados de las comparaciones pareadas secundarias son los siguientes: finasteride y placebo, $p < 0,073$; terazosín y placebo, $p < 0,001$ y tratamiento combinado y placebo, $p < 0,001$. (De Lepor H, Williford WO, Barry MJ y col.: The efficacy of terazosin, finasteride or both in benign prostatic hypertrophy. N Engl J Med 1996; 335:533-539. Copyright©1996. Medical Society. Todos los derechos reservados.)

col. (1995) y Marberger y col. (1998), así como en ensayos de investigación clínica para evaluar otros bloqueantes α-adrenérgicos, antiandrógenos y terapéuticas mínimamente invasivas. Un análisis por subgrupos del estudio VA demuestra que los cambios promedio grupales del puntaje de síntomas de la AUA para el tratamiento con placebo y con finasteride en hombres con un volumen prostático basal mayor que 50 mL fueron de –2 y –2,9, respectivamente (Lepor y col., 1998). Los cambios promedio grupales del VMF para el tratamiento con placebo y con finasteride en hombres con un volumen prostático basal mayor que 50 mL fueron de +0,4 y +2,5 mL/seg, respectivamente. Estas diferencias entre el grupo tratado con placebo y el que recibió finasteride son compatibles con los resultados de los ensayos norteamericano e internacional con finasteride, en los que participó una cantidad desproporcionada de hombres con próstatas grandes. **En el grupo de sujetos con un volumen prostático mayor que 50 mL, los cambios promedio grupales del puntaje de síntomas de la AUA y la VMF en el grupo tratado con terazosín fueron de –5,8 puntos y 3,9 mL/seg, respectivamente. El terazosín es más eficaz que el finasteride en los pacientes con próstatas aumentadas de tamaño.**

En un ensayo multicéntrico aleatorizado doble ciego controlado con placebo destinado a comparar los

Cuadro 39-9. *Comparación entre placebo, finasteride, doxazosín y el tratamiento combinado: Veterans Affairs Cooperative Study*

	Diferencias entre los resultados de la visita final del estudio y los valores basales			
Indicadores	*Placebo*	*Finasteride*	*Doxazosín*	*Tratamiento combinado*
Índice de síntomas AUA	–2,6	–3,2	–6,6*	–6,2*
Índice de síntomas problemáticos	–1,4	–1,7	–3,9†	–4,2†
Índice de repercusión sobre la HPB	–0,5	–0,5	–1,2†	–1,7†
Volumen prostático (mL)	+0,5	6,1*	+0,5	+7,2*
VFM (mL/seg)	+1,4	+1,6	+2,7*	+3,2*

* $p < 0,001$ en relación con el placebo.
† $p < 0,01$ en relación con el placebo.
VFM, velocidad de flujo máximo.

Cuadro 39-10. *Comparación entre placebo, finasteride, doxazosín y el tratamiento combinado en el estudio PREDICT*

Indicadores	*Diferencias entre los resultados de la visita final del estudio y los valores basales*			
	Placebo	*Finasteride*	*Doxazosín*	*Tratamiento combinado*
Puntaje internacional de síntomas prostáticos ("International Prostate Sympton Score")	–5,7	–6,6	–8,3*	–8,5*
Velocidad máxima de flujo (Qmáx)	1,4	1,8	3,6*	3,8*
Retención urinaria aguda	1,5	1,1	0,0	0,0

* $p < 0,05$ en relación con el placebo.
PREDICT, Perspective European Doxazosin and Combination Trial.

efectos de placebo, doxazosín, finasteride y tratamiento combinado se confirmaron los resultados del estudio cooperativo VA (Kirby y col., 1999). **En el Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Trial (PREDICT), 1.089 pacientes se asignaron al azar en iguales proporciones entre los cuatro grupos de tratamiento mencionados antes durante un año. La dosis diaria de doxazosín se tituló hasta 8 mg. El volumen prostático basal fue de alrededor de 36 mL. En el cuadro 39-10 se presentan las mejorías grupales promedio del puntaje de síntomas de la AUA, la VMF y la modificación del volumen prostático entre el examen al inicio y la última visita del estudio.**

En un ensayo multicéntrico aleatorizado doble ciego se compararon alfuzosín LI (5 mg), finasteride (5 mg) y tratamiento combinado en 1.051 hombres que recibieron terapia activa durante 6 meses (Debruyne y col., 1998). **La mejoría del IPSS no fue significativamente diferente entre el grupo tratado con alfuzosín y el que recibió el tratamiento combinado, lo que confirma de nuevo la escasa eficacia del finasteride. A los 6 meses no se observaron diferencias significativas de la VMF entre los distintos grupos de tratamiento.**

El estudio cooperativo VA y otros ensayos con tratamiento combinado aportan evidencia convincente de que los bloqueantes α-adrenérgicos representan el tratamiento médico de primera línea en pacientes con HPB. En la figura 39-12 se ilustra un algoritmo para el manejo médico de la HPB basado en la literatura y los resultados del ensayo VA.

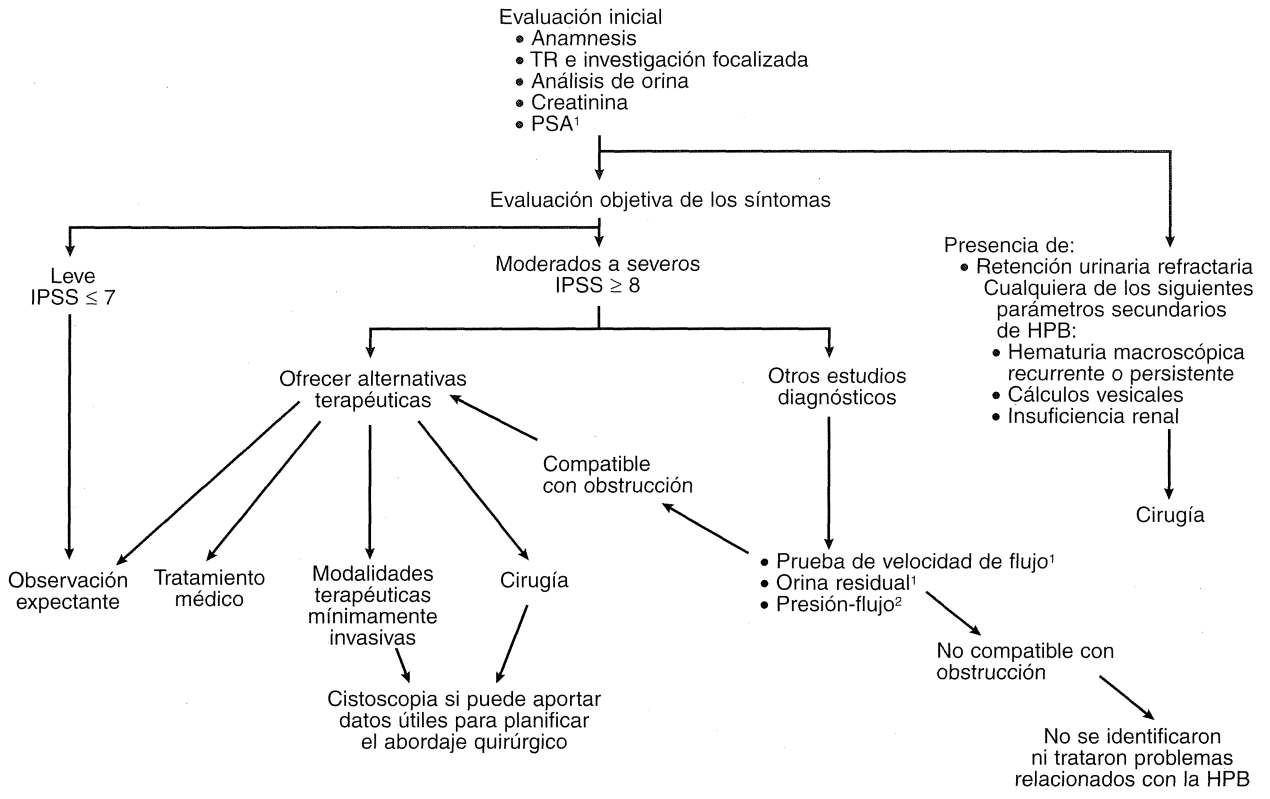
INHIBIDORES DE LA AROMATASA

Fundamentos racionales para el uso de inhibidores de la aromatasa en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna

El fundamento racional para la inhibición de la aromatasa se basa en la posibilidad de que los estrógenos estén implicados en la patogenia de la HPB. Es muy probable que el efecto estrogénico medie interacciones entre la estroma y el epitelio que regulan la actividad proliferativa de la próstata. Varias observaciones sustentan el papel desempeñado por la estroma en el desarrollo de HPB y los efectos de los estrógenos sobre la estroma prostática. El potencial inductivo del mesénquima (estroma) prostático se sustenta en la observación de Cunha y col. (1980) en un modelo de ratón embrionario. Coffey y Walsh (1990) observaron que el tratamiento con estrógenos de perros castrados triplicó o cuadriplicó la cantidad total de estroma prostática. Los estrógenos también aumentaron en grado significativo la capacidad de los andrógenos de inducir HPB en un modelo canino (Walsh y Wilson, 1976; DeKlerk y col., 1979). Es posible que este efecto sinérgico esté mediado por la regulación en más del contenido de receptores para andrógenos en la próstata. Es posible inducir una hiperplasia de la estroma prostática en perros y monos tratados con andrógenos aromatizables y este efecto puede prevenirse mediante la administración de inhibidores de la aromatasa, como el atamestano (Habenicht y col., 1987; Habenicht y El Etreby, 1989).

Revisión de la literatura

El atamestano es un inhibidor de la aromatasa muy selectivo que reduce los niveles séricos e intraprostáticos de estradiol y estrona (El Etreby y col., 1991). **Gingell y col. (1995) comunicaron los resultados de un ensayo multicéntrico aleatorizado doble ciego y controlado con placebo destinado a comparar los efectos del placebo y de 400 mg de atamestano en 160 sujetos con HPB clínica.** El atamestano redujo una reducción estadísticamente significativa de los niveles séricos de estradiol y estrona y un aumento estadísticamente significativo del nivel sérico de testosterona. **No se documentaron diferencias grupales promedio estadísticamente significativas para los cambios en el puntaje de síntomas de Boyarsky, la VMF o el volumen prostático entre los grupos tratados con atamestano y placebo.** Uno de los factores que se argumentaron para explicar la ausencia de eficacia clínica del atamestano fue el aumento del nivel sérico de testosterona. **Los hallazgos clínicos negativos condujeron a la interrupción del desarrollo del atamestano para el tratamiento de la HPB.** La imposibilidad de demostrar una regresión o una mejoría clínica de la HPB con la administración de atamestano no permite descartar que los estrógenos desempeñen un papel en la patogenia de la HPB.



[1] Opcionales en las pautas generales de la AHCPR; recomendados por el International Consensus Committee.
[2] Opcional tanto en las pautas generales de la AHCPR como en las recomendaciones del International Consensus Committee.

Fig. 39-12. Algoritmo para el manejo médico de la HPB. AHCPR, Agency for Health Care Policy and Research. TR, tacto rectal; IPSS, International Prostate Sympton Score ("puntaje de síntomas prostáticos internacional"); PSA, antígeno prostático específico.

FITOTERAPIA

Los agentes fitoterapéuticos comenzaron a aceptarse en forma generalizada para el tratamiento de los STUI y la HPB alrededor de 1990 (Lowe y Fagelman, 1999). Estos agentes ya eran populares en Europa, sobre todo en Francia y Alemania, donde se recetaban con frecuencia y eran reembolsados por los sistemas de cobertura médica (Dreikorn y col., 1998). No obstante comenzaron a utilizarse con mayor frecuencia en Estados Unidos y otras regiones del mundo. Se estima que solamente en los Estados Unidos se gastaron más de mil millones de dólares para adquirir estos productos (Lowe y Fagelman, 1999). Una encuesta realizada por National Family Opinion, Inc. en los Estados Unidos reveló que la utilización generalizada de estos agentes acompañó una tendencia general hacia ciertos valores filosóficos y preceptos de vida y salud (Astin, 1998). Estos compuestos se comercializan como "promotores de la salud prostática" y por este motivo son consumidos por una gran cantidad de hombres. Otros factores que contribuyeron con la amplia popularidad de estos compuestos son su difusión como productos "naturales" (no farmacológicos), presuntamente seguros y fáciles de adquirir (no requieren prescripción médica), la posibilidad de evitar una intervención quirúrgica de la próstata y la presunción (errónea) de que contribuyen para prevenir el cáncer de próstata. La amplia disponibilidad de estos productos en los comercios de alimentos sanos y dietéticos, farmacias tradicionales y supermercados y la gran cantidad de sitios web dedicados a estos agentes contribuyeron con su empleo generalizado y reflejan la demanda de estos productos fitoterapéuticos.

Origen de los agentes fitoterapéuticos

Los productos fitoterapéuticos son extractos derivados de raíces, semillas, cortezas o frutos de diversas plantas (cuadro 39-11). Aunque hay monopreparaciones (derivadas de una sola planta), la mayoría de los laboratorios elaboran combinaciones de dos o más extractos vegetales con el objetivo de aumentar la eficacia (nunca demostrada), facilitar la comercialización y crear un producto "único" que pueda registrarse, dado que para estos compuestos no se aplica la ley de patentes. No obstante ello, a continuación solo tendremos en cuenta a las monopreparaciones para comentar sus mecanismos de acción y la eficacia asociada.

Composición de los extractos fitoterapéuticos

La composición de los extractos vegetales es muy compleja. Estos productos contienen una amplia variedad de compuestos químicos que comprenden fitosteroles, aceites vegetales, ácidos grasos y fitoestrógenos (cuadro 39-12). No se sabe con certeza cuál de estos

Cuadro 39-11. *Origen de los extractos vegetales*

Especie	*Nombre común*
Serenoa repens, Sabal serulata	Baya de palmito/palmera enana norteamericana
Hypoxis rooperi	"Hierba estrella" sudafricana
Pygeum africanum	Ciruelo africano
Urtica dioica	Ortiga
Secale cereale	Polen del centeno
Cucurbita pepo	Semilla de zapallo
Opuntia	Flor de cactus
Pinus	Flor de pino
Picea	Abeto

componentes es el compuesto en realidad "activo". El papel de componente activo se atribuyó a los ácidos grasos y a los sitoesteroles.

La mayoría de los extractos vegetales posee características singulares. En primer lugar, las plantas no son idénticas debido a las variaciones naturales. En segundo lugar, los procesos de extracción utilizados por los diversos fabricantes a menudo difieren entre sí y se basan en el uso de distintos sustratos. Por lo tanto, aun cuando los compuestos fitoterapéuticos producidos por dos laboratorios diferentes contengan la misma planta, es probable que la composición precisa del producto final sea distinta y que también difiera el componente "activo" de cada preparación. Por ejemplo, un análisis del contenido de ácidos grasos de 27 productos derivados del palmito efectuado por el National Consumer Lab reveló una variabilidad que osciló entre el 0 y el 95%, y solo 17 de estos preparados contenían la cantidad estándar anunciada del 85% (http://www.ConsumerLab.com, marzo de 2000).

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de los agentes fitoterapéuticos en general se desconoce (Dreikorn y col., 1998). Se realizaron numerosos estudios experimentales in vitro para investigar estos mecanismos y se propusieron varios mecanismos de acción posibles (cuadro 39-13). En casi todos estos estudios se utilizaron dosis suprafisiológicas muchas veces superiores a las dosis estándar utilizadas en la práctica clínica. Los efectos biológicos de estas sustancias suelen examinarse en cultivos tisulares, y es posible que estas observaciones no sean extrapolables in vivo (Lowe y Ku, 1996). Los tres mecanismos de acción que recibieron mayor atención son el efecto antiinflamatorio, la inhibición de la 5α-reductasa y la alteración de los factores de crecimiento.

Cuadro 39-12. *Componentes de extractos vegetales*

Fitoesteroles	*Fitoestrógenos*	*Terpenoides*
β-sitosterol	Coumestrol	Lectinas
Δ-5-esterol	Genisteína (isoflavona)	Polisacáridos
Δ-7-esterol	Flavonoides	Alcoholes alifáticos
Sigmasterol	Ácidos grasos	Aceites vegetales
Campesterol	Libres	
	Esterificados	

Cuadro 39-13. *Mecanismo de acción sugerido para los extractos vegetales*

Inhibición de la 5α-reductasa
Antiinflamatorio
Interferencia con factores de crecimiento
Antiandrogénicos
Estrogénicos
Inhibición de la aromatasa
Disminución del nivel de globulina fijadora de hormonas sexuales
Alteración del metabolismo del colesterol
Efectos sobre los receptores α-adrenérgicos
Eliminación de radicales libres
Alteración de la peroxidación lipídica
Modulación del crecimiento prostático inducido por la prolactina
Protección de la vejiga y la función del detrusor
Efecto placebo

Los efectos antiinflamatorios son modulados por efectos sobre la síntesis de prostaglandinas. Los flavonoides vegetales inhiben la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa (Bach, 1982; Buck, 1996). Se demostró que la flavona, un fitoestrógeno que suele hallarse en plantas y hierbas, es un inhibidor potente de la ciclooxigenasa (Mower y col., 1984; Alcaraz y Ferrandiz, 1987). Se comprobó que La *Serenoa repens* (Permixon®) inhibe la actividad fosfolipasa A_2, lo que determina una disminución de la producción de metabolitos del ácido araquidónico y prostaglandina E_2 (Ragab y col., 1988; Plosker y Brogden, 1996). Además, en dos estudios diferentes, Paubert-Braquet y col. (1994a, 1997) demostraron la inhibición de la producción de metabolitos de la lipooxigenasa y leucotrienos por parte de los neutrófilos después de la administración de *S. repens* y *Pygeum africanum* (Tadenan®).

El mecanismo de acción más ampliamente aceptado de la *S. repens* es la inhibición de la 5α-reductasa (Plosker y Brogden, 1996). La próstata humana contiene las isoformas tipo I y (sobre todo) tipo II de la enzima 5α-reductasa, que cataliza la conversión de testosterona en DHT (Rhodes y col., 1993; Span y col., 1999). La DHT es importante para el desarrollo de la HPB. La reducción del nivel de DHT mediante la administración de un inhibidor de la 5α-reductasa (p. ej., finasteride) conduce a una disminución del volumen prostático (Gormley y col., 1992).

Aunque en modelos experimentales se demostró que *S. repens* inhibe la 5α-reductasa utilizando fibroblastos de prepucio (Sultan y col., 1984), células de insecto Sf9 transfectadas (Ihle y col., 1995), una estirpe de células cancerosas DU145 (Delos y col., 1994), cultivos primarios de células epiteliales y fibroblastos de muestras de HPB y adenocarcinoma humanos (Delos y col., 1995) y cocultivos de células epiteliales y fibroblastos humanos (Bayne y col., 1999), en otros estudios in vitro e in vivo no se confirmaron estos hallazgos (Rhodes y col., 1993; Weisser y col., 1996).

Dos experimentos ex vivo arrojaron resultados contradictorios. El pretratamiento con *S. repens* durante 3 me-

ses antes de una prostatectomía suprapúbica se asoció con un aumento del nivel prostático de DHT y una reducción del nivel prostático de testosterna en comparación con los controles, lo que sugiere una inhibición de la actividad 5α-reductasa (DiSilverio y col., 1998). En un estudio de pretratamiento similar utilizando *Sabal serrulata* (IDS-89) durante tres meses antes de la operación no se observaron diferencias de los niveles prostático de 5α-reductasa, 3α-hidroxiesteroide oxirreductasa y 3β-hidroxiesteroide oxirreductasa entre el grupo tratado con IDS-89 y el que recibió placebo (Weisser y col., 1996). En un estudio in vivo con voluntarios sanos de sexo masculino se demostró una reducción del nivel sérico de DHT después de la administración de finasteride, pero no después de la administración de *S. repens* (Strauch y col., 1994). En un ensayo clínico muticéntrico numeroso en el que *S. repens* se comparó con finasteride no se documentaron efectos sobre el nivel sérico de PSA y se observó una reducción de solo el 6% del volumen prostático en los pacientes tratados con *S. repens,* mientras que en los tratados con finasteride se documentó una disminución del nivel sérico de PSA del 41% y una reducción del volumen prostático del 18% (Carraro y col., 1996).

Ulteriormente se postuló que *S. repens* inhibiría la actividad de 5α-reductasa intracelular sin afectar mayormente otros procesos dependientes de los andrógenos (p. ej., la producción de PSA) que se basan en la fijación de estos últimos a sus receptores. En células en cultivo *S. repens* induce la ruptura de la membrana nuclear, pero no ejerce efectos sobre la integridad de la membrana plasmática (Bayne y col., 1999); este hallazgo fundamentó la hipótesis intracelular. En realidad no se sabe si este estudio experimental en cultivos celulares con dosis suprafisiológicas de *S. repens* refleja lo que sucede in vivo.

También se propuso que los extractos vegetales podrían alterar el crecimiento y la proliferación celulares inducidos por los factores de crecimiento. Estudios in vitro con *P. africanum* demostraron un efecto inhibidor sobre la proliferación de fibroblastos prostáticos humanos y de rata inducida por el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF) (Paubert-Braquet y col., 1994b; Yablonsky y col., 1997). Experimentos realizados con ulterioridad con *S. repens* también demostraron la inhibición de la proliferación de células prostáticas inducida por el bFGF y el EGF en muestras de biopsias de pacientes con HPB (Paubert-Braquet y col., 1998). Además, un estudio experimental ex vivo en hombres tratados con *S. repens* antes de la prostatectomía, demostró una reducción del nivel tisular de EGF, sobre todo en los tejidos periuretrales (DiSilverio y col., 1998).

Aunque los datos experimentales sugieren diversos mecanismos de acción posibles para los agentes fitoterapéuticos (véase cuadro 39-13), **no se sabe con certeza si alguno de ellos es el responsable de las respuestas clínicas.**

Serenoa repens (baya de palmito sierra)

Se publicaron los resultados de numerosos ensayos clínicos con extractos de bayas de palmito, pero muchos de éstos son ensayos a rótulo abierto no controlados, que aportan escasa información valedera acerca de la eficacia de estos agentes fitoterapéuticos. Sin embargo, en un estudio a rótulo abierto de 50 pacientes tratados con *S. repens* (Nutraceutical Corporation) durante 6 meses se documentó una mejoría sintomática no asociada con modificaciones significativas de la VMF, el VPR, la presión del detrusor en flujo urinario máximo y el número de Abrams-Griffiths (Gerber y col., 1998).

Si bien se publicaron varios estudios controlados con placebo (cuadro 39-14), **la mayoría presenta errores y ninguno reuniría los criterios establecidos por la International Consultation acerca de la HPB para evaluar los resultados del tratamiento en hombres con STUI** (Roehrborn, 1998). Estos estudios poseen un valor limitado debido a la escasa cantidad de pacientes, su duración breve (entre 1 y 3 meses) y la no utilización de puntajes de síntomas estandarizados.

Por ejemplo, en todos los estudios revisados en dos metanálisis (Wilt y col., 19998; Boyle y col., 2000) la nocturia fue el único síntoma disponible para el análisis. En el metanálisis de 18 ensayos en los que participaron 2.939 pacientes tratados con diversos preparados de *S. repens* sola y combinada, efectuado por Wilt y col. (1998), la diferencia media ponderada para la nocturia entre pacientes tratados con *S. repens* y controles que recibieron placebo fue de –0,76 veces por noche (–1,22 a –0,32) para 10 ensayos. En el metanálisis de 13 ensayos en los que participaron 2.859 pacientes tratados exclusivamente con la marca registrada de *S. repens* Permixon®, realizado por Boyle y col. (2000), la presunta reducción de la cantidad de micciones nocturnas fue de 0,50 (± 0,01) veces por noche.

Cuadro 39-14. *Ensayos controlados con placebo para evaluar el efecto de* Serenoa repens *(Permixon®)*

Ensayo	*Pacientes aleatorizados (n)*	*Duración (meses)*	*Mejoría significativa de los síntomas en comparación con el placebo*	*Mejoría significativa de la velocidad máxima de flujo urinario*
Descotes (1996)	176	1	Sí	$p < 0,05$
Cukier (1985)	146	2-3	Sí	No disponible
Champault (1984)	88	1	Sí	$p < 0,001$
Reece Smith (1986)	70	3	No	No
Emili (1983)	30	1	No	No
Tasca (1985)	27	2	No	No
Boccafoschi (1983)	22	2	Sí	$p < 0,05$

Cuadro 39-15. Deficiencias propias de los metanálisis

Los resultados agrupados incorporan los sesgos de los estudios individuales
Se generan nuevas fuentes de sesgos
Selección de los estudios
Sesgos de publicación (en general solo se publican los ensayos positivos)
Sesgos de lenguaje
Heterogeneidad de los estudios
Criterios de inclusión/exclusión
Planificación de los estudios
Evaluación de la eficacia
Tasas variables de efecto placebo
Duración del estudio

En estos metanálisis también se evaluó la VMF. En un análisis de 8 estudios Wilt y col. (1998) llegaron a la conclusión de que los extractos de bayas de palmito aumentaron la velocidad máxima de flujo urinario en relación con el placebo, en el orden de una diferencia media ponderada de 1,93 mL/seg (0,72 a 3,14 mL/seg). En un análisis de 10 estudios Boyle y col. (2000) observaron que el efecto atribuido al Permixon en relación con el placebo fue una mejoría adicional de 2,20 mL/seg (± 0,51).

A pesar de los defectos propios estos metanálisis (cuadro 39-15), con ellos se intentó optimizar la información derivada de los ensayos clínicos con *S. repens* para el tratamiento de la HPB sintomática o los STUI y aportar la mejor información disponible hasta la realización de estudios clínicos, aleatorizados y controlados con placebo, debidamente planificados. No obstante, los ensayos controlados posteriores demostraron que los resultados previstos habían sido erróneos en alrededor de un 35% de los metanálisis (LeLorier y col., 1997). **Por lo tanto, la eficacia de *S. repens* aún no está determinado.**

Pygeum africanum (ciruelo africano)

Además de los mecanismos de acción propuestos antes a *P. africanum* se le atribuyeron efectos beneficiosos adicionales sobre los STUI debido a una presunta acción protectora sobre la vejiga obstruida. Levin y col. (1996) utilizaron un modelo de conejo con una OTSV parcial y demostraron que el pretratamiento con *P. africanum* podía reducir la magnitud de las alteraciones de la masa vesical, la disminución de la distensibilidad vesical y las alteraciones de la respuesta contráctil a diversas formas de estimulación vesical.

Una revisión de la experiencia publicada con *P. africanum* (Tadenan®) permitió identificar 2.262 pacientes tratados con este extracto vegetal: 1.810 en estudios a rótulo abierto y 452 en ensayos comparativos (Andro y Riffaud, 1995). Entre 1972 y 1990 se completaron 12 estudios doble ciego controlados con placebo. Solo uno de ellos enroló más de 100 sujetos y ninguno duró más de 12 semanas ni se basó en el uso de un sistema de puntaje de síntomas estandarizado. Por lo tanto, ninguno de estos ensayos cumplió los requisitos establecidos por las International Consultation Conferences sobre HPB. En consecuencia, **los datos relacionados con la eficacia de *P. africanum* no permiten extraer conclusiones valederas**. Se completó un ensayo controlado con placebo, pero aún no se dispone de los datos (Lowe y Fagelman, 1999).

Los únicos ensayos clínicos publicados en fecha reciente son los de un estudio de rótulo abierto de dos meses de duración (Breza y col., 1998) y de un ensayo comparativo de dos meses de duración con la administración de 50 mg 2 veces/día frente a 100 mg/día (Chatelain y col., 1999). Ambos ensayos demostraron una reducción del puntaje IPSS de alrededor de un 40% (5,7 y 6,4 unidades) y una mejoría de la VMF de alrededor de un 18% (2,1 y 1,7 mL/seg) en relación con los datos basales. Sin embargo, la ausencia de un grupo tratado con placebo impide determinar la magnitud real del efecto del compuesto. En consecuencia, hasta no contar por lo menos con los datos del estudio Tadenan-IPSS no es posible formular conclusiones acerca de la eficacia de *P. africanum.* Por otra parte, los datos significativos relacionados con otros tipos de extractos de *P. africanum* son muy escasos.

Hypoxis rooperi ("hierba estrella" sudafricana)

Hypoxis rooperi (Harzol®) fue estudiada en un ensayo doble ciego controlado con placebo en 200 pacientes, de 6 meses de duración (Berges y col., 1995) y más tarde en un estudio de seguimiento a rótulo abierto (Berges y col., 2000). El estudio clínico reveló una mejoría significativa del puntaje de síntomas (IPSS), la calidad de vida, la VMF y el VRP (Berges y col., 1995). El grupo tratado con placebo mostró una mejoría leve de estos parámetros. El IPSS mejoró en el orden de 7,4 unidades entre los pacientes tratados con β-sitosterol y de 1,1 unidades entre los tratados con placebo. Asimismo, la velocidad máxima de flujo mejoró en el orden de 5,2 mL/seg entre los pacientes tratados con β-sitosterol y de 1,1 mL/seg entre los pacientes tratados con placebo. **Este grado de mejoría no se ha documentado con ninguna otra modalidad médica utilizada para el tratamiento de la HPB.**

Durante el estudio de seguimiento los pacientes podían seguir recibiendo Harzol o pasar al grupo tratado con este compuesto. En los 38 pacientes que continuaron el tratamiento con Harzol, las mejorías del IPSS se mantuvieron. Los 27 pacientes que inicialmente recibieron placebo y luego pasaron al tratamiento con Harzol mostraron un grado similar de mejoría del IPSS y la VMF. Un hecho sorprendente fue que en los 14 pacientes que interrumpieron el tratamiento, el nivel de mejoría se mantuvo durante los 12 meses siguientes. Este hallazgo sugiere la posibilidad de un tratamiento intermitente.

Otro producto (Azuprostat®) contiene sobre todo β-sitosteroles derivados de *H. rooperi* y especies de *Pinus* (pinos) y *Picea* (abetos). Aunque este preparado es una combinación de extractos, el supuesto ingrediente activo (β-sitosterol) se encuentra presente en los tres tipos de extractos. El Azuprostat fue evaluado en un ensayo aleatorizado de 6 meses de duración controlado con placebo en 177 pacientes (Klippel y col., 1997). Se documentaron mejorías significativas del puntaje IPSS, la VMF y el VRP. El IPSS mejoró en el orden de 8,2 unidades entre los pacientes tratados con Azuprostat y de 2,8 unidades

entre los que recibieron placebo. La VMF mejoró en el orden de 8,9 mL/seg en los pacientes tratados con el producto y 4,4 mL/seg en los tratados con placebo. Este grado de mejoría no se ha documentado con ninguna otra modalidad médica utilizada para el tratamiento de la HPB. Es difícil aceptar una VMF postratamiento de 19,4 mL/seg, dado que éste es un valor normal en hombres más jóvenes que los incluidos en este estudio. Si estos resultados resultan ser reproducibles pueden competir con los de la intervención quirúrgica.

Wilt y col. (1999) efectuaron un metanálisis de los β-sitosteroles. Este metanálisis comprendió cuatro ensayos (los dos mencionados antes y otros dos estudios subóptimos realizados previamente) en los que se utilizaron tres productos distintos: Harzol, Azuprostat y WA184, todos ellos con diferentes concentraciones de β-sitosterol. WA184 no mejoró la VMF (Kadow y col., 1986). Este metanálisis está limitado por los mismos factores que fueron mencionados antes. Los autores llegaron a la conclusión de que **el β-sitosterol mejora los síntomas urinarios y la velocidad de flujo urinario, pero no es posible establecer con certeza la eficacia y la seguridad de estos productos en el largo plazo ni el papel que desempeñan en la prevención de las complicaciones de la HPB** (Wilt y col., 1999).

Otros extractos

De los otros extractos enunciados en el cuadro 39-11, *Urtica dioica, Cucurbita pepo, Secale cereale* y *Opuntia*, se cuenta con menos ensayos clínicos que de los agentes mencionados antes. Hace más de 10 años se publicaron dos ensayos con *Secale cereale* (Cernittan®) controlados con placebo en los que no se utilizaron puntajes estandarizados y se administraron diferentes dosis de la preparación; estos ensayos duraron 12 y 24 meses y solo abarcaron 103 y 60 sujetos, respectivamente (Buck y col., 1990; Becker y Ebeling, 1988). En una revisión y un metanálisis sistemáticos de los resutados asociados con el Cernitton, Wilt y col. llegaron a la conclusión de que este compuesto mejora en forma modesta los síntomas urinarios globales, incluida la nocturia, pero se requieren otros ensayos para una evaluación más precisa de la eficacia clínica de este extracto (MacDonald y col., 1999).

Resumen

La mayoría de los preparados fitoterapéuticos son extractos vegetales con diferentes componentes elaborados mediante diversos procedimientos de extracción, lo cual impide la comparación entre los distintos compuestos. Aunque se llevaron a cabo numerosos experimentos in vitro para establecer los posibles mecanismos de acción farmacéutica, no se sabe con certeza cuál de los mecanismos observados in vitro sería responsable de los efectos clínicos observados in vivo. Es necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, monitoreados por una agencia independiente, para evaluar con precisión la eficacia de estos productos.

Cuadro 39-16. *Dosis de las preparaciones fitoterapéuticas utilizadas con mayor frecuencia*

Agente	*Dosis*
Serenoa repens (Permixon®)	160 mg 2 veces/día
Pygeum africanum (Tadenan®)	50 mg 2 veces/día
Secale cereale (Cernilton®)	6 cápsulas
β-sitosterol (Harzol®)	20 mg 3 veces/día
β-sitosterol (Azuprostat®)	65 mg 3 veces/día

ESTRATEGIAS FUTURAS PARA EL DESARROLLO DE FÁRMACOS EN LA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

Las modalidades terapéuticas médicas alivian los síntomas de un porcentaje significativo de hombres con HPB. La respuesta terapéutica al tratamiento médico es de menor magnitud que la respuesta a la prostatectomía. En consecuencia, es necesario desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que superen la eficacia de las modalidades disponibles en la actualidad. Algunas posibilidades promisorias comprenden el desarrollo de distintas clases de fármacos relajantes del músculo liso y tratamientos dirigidos hacia factores extraprostáticos.

Nuevas estrategias destinadas a combatir la obstrucción dinámica y estática

Las endotelinas son agentes vasoconstrictores potentes. Lagenstroer y col. (1993) comunicaron que la próstata humana contiene endotelina endógena y que **la endotelina induce una contracción muy potente de la próstata humana. La respuesta contráctil evocada por la endotelina en la próstata humana no es suprimida por el pretratamiento con bloqueantes selectivos de los receptores α_1-adrenérgicos.** Estas observaciones sugieren que la relajación del músculo liso prostático en pacientes con HPB también podría lograrse mediante la administración de antagonistas de la endotelina. La industria farmacéutica se encuentra abocada a la síntesis de antagonistas selectivos de la endotelina. Kobayashi y col. (1994) caracterizaron las propiedades fijadoras de diversos subtipos de receptores para endotelina en la próstata humana. Ésta contiene receptores ET_A y ET_B. Estos receptores se localizan sobre todo en la estroma y el epitelio glandular, respectivamente; estudios preliminares sugieren que los receptores ET_A y ET_B mediarían la tensión del músculo liso prostático. **Es posible que los antagonistas de la endotelina se incorporen al arsenal para el tratamiento de la HPB.**

El óxido nítrico es un mediador no colinérgico y no adrenérgico de la actividad del músculo liso. Se observó que el óxido nítrico media la actividad del músculo liso cavernoso. **Burnett y col. (1995) confirmaron actividad de la óxido nítrico sintasa en la próstata mediante estudios inmunohistoquímicos y bioquímicos. Takeda y col. (1995) demostraron que la tensión del músculo liso prostático es mediada por el óxido nítri-**

co. Estos estudios preliminares sugieren que los inhibidores del óxido nítrico también podrían desempeñar un papel en el tratamiento futuro de la HPB.

Desarrollo de modalidades terapéuticas para combatir factores indeterminados que conducen a la hiperplasia prostática benigna clínicamente manifiesta

En general se supone que las manifestaciones clínicas de la HPB son consecuencia de la OTVSS; por lo tanto, el principal objetivo de las estrategias farmacológicas consistió en reducir la obstrucción. **Varias observaciones sugieren que las manifestaciones clínicas de la HPB también podrían depender de varios factores extraprostáticos.** La severidad del prostatismo clínico reflejada en los puntajes de síntomas se correlaciona mal con los indicadores de OTSV. Además, las modificaciones de los puntajes sintomáticos después del tratamiento de la HPB se correlacionan poco con las modificaciones de la VMF y con el grado de obstrucción. La discrepancia entre la severidad de los síntomas y los indicadores de obstrucción sugiere la posibilidad de que factores no prostáticos contribuyan a las manifestaciones clínicas de la HPB. **Personalmente pienso que la morfometría vesical, la inervación neurológica de la vejiga, la OTSV y la función renal son afectadas por diversos factores, como la edad, el medio hormonal, trastornos neurológicos y el crecimiento prostático, y que estos factores contribuyen colectivamente a las manifestaciones clínicas de la HPB. Los conocimientos actuales relacionados con la fisiopatología de la HPB clínica son rudimentarios. En consecuencia, es esencial obtener información que nos permita una comprensión más cabal de la fisiopatología de los síntomas. Este conocimiento posibilitará una aplicación más eficiente de las modalidades terapéuticas disponibles y el desarrollo de otras en un futuro cercano.**

BIBLIOGRAFÍA

Abrams P: In support of pressure-flow studies for evaluating men with lower urinary symptoms. Urology 1994;44:153-155.

Barry MJ, Cockett ATK, Holtgrewe HL, et al: Relationship of symptoms of prostatism to commonly used physiological and anatomical measures of the severity of benign prostatic hyperplasia. J Urol 1993; 150:351-358.

Bartsch G, Muller HR, Oberholzer M, et al: Light microscopic stereological analysis of the normal human prostate and of benign prostatic hyperplasia. J Urol 1979;122:487-489.

Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al: The development of human prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984:132:474-479.

Bosch J, Kranse R, Van Mastrigt R, et al: Reasons for the weak correlation between prostate volume and urethral resistance parameters in patients with prostatism. J Urol 1995;153:689-693.

Girman CJ, Jacobsen SJ, Guess HA, et al: Natural history of prostatism: Relationship among symptoms, prostate volume and peak urinary Row rate. J Urol 1995;153:1510-1515.

Haas CA, Resnick, MI: Imaging of the prostate. In Lepor H (ed): Prostatic Diseases. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 75-93.

Isaacs JT, Coffey DS: Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. Prostate 1989:2(Suppl):33-50.

Jepsen JV, Bruskewitz RC: Clinical manifestations and indications for treatment. In Lepor H (ed): Prostatic Diseases. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 127-142.

Lepor H: α-Adrenergic blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. In Lepor H (ed): Prostatic Diseases. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 297-307.

Lepor H, Wang B, Shapiro E: Relationship between volume and serum prostate-specific antigen levels. Urology 1994;44:199-205.

McNeal JG: The prostate gland: Morphology and pathobiology. Monogr Urol 1983;4:3-33.

Nitti VW: Diagnosis of obstructive uropathy. In Lepor H (ed): Prostatic Diseases. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 197-209.

Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, et al: Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. Urology 1999;53:581-589.

Roehrborn CG, Girman CJ, Rhodes T, et al: Correlation between prostate size estimated by digital rectal examination and measured by transrectal ultrasound. Urology 1997;49:548-557.

Shapiro E, Lepor H: Pathophysiology of clinical BPH. Urol Clin North Am 1995;22:285-290.

Steiner MS: Molecular biology of prostate growth regulation. In Lepor H (ed): Prostatic Diseases. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 41-57.

Strandberg JD: Comparative pathology of benign prostatic hyperplasia. In Lepor H (ed): Prostatic Diseases. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 329-343.

Tempany CMC, Partin AW, Zerhouni EA, et al: The influence of finasteride on the volume of peripheral and periurethral zones of the prostate in men with benign prostatic hyperplasia. Prostate 1993;22:39-42.

Walsh PC: Benign prostatic hyperplasia. In Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD, Stamey TA (eds): Campbell's Urology, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1986, pp 1248-1265.

Yalla SV, Sullivan MP, Lecamwasan HS, et al: Correlation of American Urological Association Symptom Index with obstructive and nonobstructive prostatism. J Urol 1995;153:674-686.

Diagnóstico

Abrams PH: Prostatism and prostatectomy. The value of urine flow rate measurement in the preoperative assessment for operation. J Urol 1977;117:70-81.

Abrams PH, Farrar DJ, Turner-Warwick RT, et al: The results of prostatectomy: A symptomatic and urodynamic analysis of 152 patients. J Urol 1979;121:640-642.

Abrams PH, Griffiths DJ: The assessment of prostatic obstruction from urodynamic measurements and from residual urine. Br J Urol 1979; 51:129-134.

Andersen JT: Prostatism: III. Detrusor hyperreflexia and residual urine: Clinical and urodynamic aspects and the influence of surgery on the prostate. Scand J Urol Nephrol 1982;16:25-30.

Andersen JT, Jacobsen O, Strandgard L: The diagnostic value of intravenous pyelography in intravesical obstruction in males. Scand J Urol Nephrol 1977;11:225-230.

Barry MJ, Cockett ATK, Holtgrewe HI, et al: Relationship of symptoms of prostatism to commonly used physiological and anatomical measures of the severity of benign prostatic hyperplasia. J Urol 1993; 150:351-358.

Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al: The American Urological Association Symptom Index for benign prostatic hyperplasia. J Urol 1992a;148:1549-1557.

Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al: Correlation of the American Urological Association Symptom Index with self-administered versions of the Madsen-Iverson, Boyarsky and Maine Medical Assessment Program Symptom Indexes. J Urol 1992b;148:1558-1563.

Bauer DL, Garrison RW, McRoberts JW: The health and cost implications of routine excretory urography before transurethral prostatectomy. J Urol 1980;123:386-389.

Birch NC, Hurst G, Doyle PT: Serial residual volumes in men with prostatic hypertrophy. Br J Urol 1988;62:571-575.

Bissada NK, Finbbeiner AE, Redman JF: Accuracy of preoperative estimation of resection weight in transurethral prostatectomy. J Urol 1976;116:201-202.

Bruskewitz RC, Iversen P, Madsen PO: Value of postvoid residual urine determination in evaluation of prostatism. Urology 1982;20:602-604.

Bundrick TJ, Katz PG: Excretory urography in patients with prostatism. AJR Am J Roentgenol 1986;147:957-959.
Cascione CJ, Bartone FF, Hussain MB: Transabdominal ultrasound versus excretory urography in preoperative evaluation of patients with prostatism. J Urol 1987;137:883-885.
Chancellor MB, Blaivas JG, Kaplan SA, et al: Bladder outlet obstruction versus impaired detrusor contractility: The role of uroflow. J Urol 1991;145:810-812.
Christofferson I, Moller I: Excretory urography: A superfluous routine examination in patients with prostatic hypertrophy. Eur Urol 1981;7 (2):65-6.
Cockett ATK, Khoury S, Aso Y, et al (eds): Proceedings of the 2nd International Consultation on BPH, Channel Islands, United Kingdom, Scientific Communication International, 1993.
Denis L, Griffiths K, Khoury S, et al (eds): Proceedings of the 4th International Consultation on BPH. Plymouth, United Kingdom, Health Publication, 1998.
Di Mare Jr, Fish SR, Harper JM, Politano VA: Residual urine in normal male subjects. J Urol 1963;96:180-181.
Donker PJ, Kakiailatu F: Preoperative evaluation of patients with bladder outlet obstruction with particular regard to excretory urography. J Urol 1978;120:685-686.
Donkervoort T, Zinner NR, Sterling AM, et al: Megestrol acetate in treatment of benign prostatic hypertrophy. Urology 1975;6:580-587.
Gleason DM, Bottaccini MR, Drach GW, et al: Urinary flow velocity as an index of male voiding function. J Urol 1982;128:1363-1367.
Griffiths HL, Castro J: An evaluation of the importance of residual urine. Br J Radiol 1970;43:409-413.
Hendrikx AJM, Doesburg WH, Reintjes AGM, et al: Effectiveness of ultrasound in the preoperative evaluation of patients with prostatism. Prostate 1988;13:199-208.
Hinman F, Cox CE: Residual urine volume in normal male subjects. J Urol 1967;97:641-645.
Holtgrewe HL, Mebust WK, Dowd JB, et al: Transurethral prostatectomy: Practice aspects of the dominant operation in American urology. J Urol 1989;141:248-253.
Holtgrewe HL, Valk WL: Factors influencing the mortality and morbidity of transurethral prostatectomy: A study of 2,015 cases. J Urol 1962;87:450-459.
Ireton RC, Krieger JN, Cardena DD, et al: Bladder volume determination using a dedicated, portable ultrasound scanner. J Urol 1990;143;909-911.
Jensen KM-E, Andersen JT: Urodynamic implications of benign prostatic hyperplasia Urology 1990:29:1-4.
Jensen KM-E, Bruskewitz RC, Iversen P, Madsen PO: Spontaneous uroflowmetry in prostatism. Urology 1984;24:403-409.
Jensen KM-E, Jorgensen JB, Mogensen P: Urodynamics in prostatism: I. Prognostic value of uroflowmetry. Scand J Urol Nephrol 1988a;22; 109-117.
Jensen KM-E, Jorgensen JB, Mogensen P: Urodynamics in prostatism: II. Prognostic value of pressure-flow study combined with stop-flow test. Scand J Urol Nephrol Suppl 1988b; 114:72-77.
Jensen KM-E, Jorgensen JB, Mogensen P: Urodynamics in prostatism: III. Prognostic value of medium-fill water cystometry. Scand J Urol Nephrol Suppl 1988c;114:78-83.
Jensen KM-E, Jorgensen JB, Mogensen P: Urodynamics in prostatism: IV. Search for prognostic patterns as evaluated by linear discriminant analysis. Scand J Urol Nephrol Suppl 1998d;114:84-86.
Juul N, Torp-Pedersen S, Nielsen H: Abdominal ultrasound versus intravenous urography in the evaluation of infravesically obstructed males. Scand J Urol Nephrol 1989;23:89-92.
Lilienfeld RM, Berman M, Khedkar M, et al: Comparative evaluation of intravenous urogram and ultrasound in prostatism. Urology 1985; 26:310-312.
Massagli TL, Jaffe KM, Cardenas DD: Ultrasound measurement of urine volume of children with neurogenic bladder. Dev Med Child Neurol 1990;32:314-318.
Matthews PN, Quayle JB, Joseph AEA, et al: The use of ultrasound in the investigation of prostatism. Br J Urol 1982;54:536-538.
McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC, et al: Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and Treatment. Clinical Practice Guideline. No. 8. (AHCPR publication No. 94-0582.) Rockville, Md, Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, 1994.
McLoughlin J, Gill KP, Abel PD, et al: Symptoms versus flow rate versus urodynamics in the selection of patients for prostatectomy. Br J Urol 1990;66:303-305.
Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett ATK, et al: Transurethral prostatectomy: Immediate and postoperative complications: A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. J Urol 1989;141 :243-247.
Melchior J, Valk WL, Foret JD, et al: Transurethral prostatectomy in the azotemic patient. J Urol 1974;112:643-646.
Messing EM, Young TB, Hunt VB: The significance of asymptomatic microhematuria in men 50 or more years old: Findings of a home screening study using urinary dipsticks. J Urol 1987;137:919-922.
Meyhoff HH, Ingemann L, Nordling J, et al: Accuracy in preoperative estimation of prostatic size: A comparative evaluation of rectal palpation, intravenous pyelography, urethral closure pressure profile recording and cystourethroscopy. Scand J Urol Nephrol 1981;15:45-51.
Mohr DN, Offord KP, Melton W: Isolated asymptomatic microhematuria and urologic disease. JAMA 1986b;256:224-229.
Mohr DN, Offord KP, Melton W: Isolated asymptomatic microhematuria: A cross sectional analysis of test-positive and test-negative patients. J Gen Intern Med 1987;2:318-324.
Mohr DN, Offord KP, Owen RA, et al: Asymptomatic microhematuria and urologic disease. JAMA 1986a;256:224-229.
Morrison JD: Help or habit? Excretion urography before prostatectomy. Br J Clin Pract 1980;34:239-241.
Mukamel E, Nissenkorn I, Boner G, et al: Occult progressive renal damage in the elderly male due to benign prostatic hypertrophy. J Am Geriatr Soc 1979:27:403-406.
Neal DE, Styles RA, Powell PH, et al: Relationship between detrusor function and residual urine in men undergoing prostatectomy. Br J Urol 1987;60:500-566.
Pinck BD, Corrigan JM, Jasper P: Pre-prostatectomy excretory urography: Does it merit the expense? J Urol 1980;123:390-391.
Preventive Services Task Force (US): Guide to Clinical Preventive Services: An Assessment of the Effectiveness of 169 Interventions. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989, p 419.
Roehrborn CG, Chinn HK, Fulgham PF, et al: The role of transabdominal ultrasound in the preoperative evaluation of patients with benign prostatic hypertrophy. J Urol 1986;135:1190-1193.
Rosier PF, de la Rosette JJ, Koldewijn EL, et al: Variability of pressure-flow analysis parameters in repeated cystometry in patients with benign prostatic hyperplasia. J Urol 1995;153:1520-1525.
Sagnier PP, MacFarlane G, Teillac P, et al: Impact of symptoms of prostatism on level of bother and quality of life of men in the French community. J Urol 1995;153:669-673.
Schafer W, Noppeney R, Rhbben H, et al: The value of free flow rate and pressure/flow studies in the routine investigation of BPH patients. Neurourol Urodyn 1988;7:219-21.
Schafer W, Rhbben H, Noppeney R, et al: Obstructed and unobstructed prostatic obstruction: A plea for urodynamic objectivation of bladder outflow obstruction in benign prostatic hyperplasia. World J Urol 1989;6:198-203.
Scott FB, Cardus D, Quesada EM, et al: Uroflowmetry before and after prostatectomy: II. South Med J 1967;60:948-952.
Shoukry I, Susset JG, Elhilali MM, et al: Role of uroflowmetry in the assessment of lower urinary tract obstruction in adult males: II. Br J Urol 1975;47:559-566.
Simonsen O, Moller-Madsen B, Dorflinger T, et al: The significance of age on symptoms and urodynamic and cystoscopic findings un benign prostatic hypertrophy. Urol Res 1987;15;355-358.
Siroky MB, Olsson CA, Krane RJ: The flow rate nomogram: I. Development. J Urol 1979;122:665-668.
Solomon DJ, Van Niekerk JPDV: Ultrasonography should replace intravenous urography in the preoperative evaluation of prostatism. S Afr Med J 1988;74:407-408.
Wasserman NF, Lapointe S, Eckmann DR, et al: Assessment of prostatism: Role of intravenous urography. Radiology 1987;165:831-835.

Evaluación de eficacia y seguridad del tratamiento médico de la hiperplasia prostática benigna

Barry MJ, Cockett ATK, Holtgrewe HL, et al: Relationship of symptoms of prostatism to commonly used physiological and anatomical measures of the severity of benign prostatic hyperplasia. J Urol 1993;150:351-358.

Barry MJ, Williford WO, Chang Y, et al: Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical research: How much change in the American Urological Association symptom index and the benign prostatic hyperplasia impact index is perceptible to patients? J Urol 1995;154:1770-1774.
Breum L, Klarskov P, Munck LK, et al: Significance of acute urinary retention due to intravesical obstruction. Scand J Nephrol 1982;16: 21-24.
Bruskewitz RC, Iversen P. Madsen PO: Value of post-void residual urine determination in evaluation of prostatism. Urology 1982:20:602.
Cockett ATK, Barry MJ, Holtgrewe HL, et al: Indications for treatment of benign prostatic hyperplasia. Cancer 1992;70:280.
Djavan B, Madersbacher S, Klinger C, et al: Urodynamic assessment of patients with acute urinary retention: Is treatment failure after prostatectomy predictable? J Urol 1997;158:1829-1823.
Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, et al: Natural history of prostatism: Risk factors for acute urinary retention. J Urol 1997;158:481-487.
Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, et al: Treatment for benign prostatic hyperplasia among community dwelling men: The Olmsted County study of urinary symptoms and health status. J Urol 1999; 162:1301-1306.
Jensen KME, Bruskewitz RC, Iversen P, et al: Predictive value of voiding pressures in benign prostatic hyperplasia. Neurourol Urodyn 1983;2:117-125.
Jepsen JV, Bruskewitz RC: Clinical manifestations and indications for treatment. In Lepor H (ed): Prostatic Diseases. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 127-142.
Ko DSC, Fenster HN, Chambers K: The correlation of multichannel urodynamic pressure-flow studies and American Urological Association Symptom Index in the evaluation of benign prostatic hyperplasia. J Urol 1995;154:396-398.
Levin RM, Brading AF, Mills MA, et al: Experimental models of bladder outlet obstruction. In Lepor H (ed): Prostatic Diseases. Philadelphia. WB Saunders, 2000, pp 169-196.
Levin RM, Monson FC, Haugaard N, et al: Genetics and cellular characteristics of bladder outlet obstruction. Urol Clin North Am 1995; 22:263-283.
Nitti V, Kim Y, Combs A: Correlation of the AUA Symptom Index with urodynamics in patients with suspected benign prostatic hyperplasia. Neurourol Urodyn 1994;13:521-529.
Shapiro E, Lepor H: Pathophysiology of clinical BPH. Urol Clin North Am 1995;22:285-290.
Siroky MB: Interpretation of urinary flow rates. Urol Clin North Am 1990;17:537-542.
Taube M, Gajraj H: Trial without catheter following acute retention of urine. Br J Urol 1989;63:180-182.
Tubaro A, Carter SS, Rosette J, et al: The prediction of clinical outcome from transurethral microwave thermotherapy by pressure flow analysis: A European multicenter study. J Urol 1995;153:1526-1530.
Witjes WPJ, de Wildt MJAM, Rosier PFWN, et al: Terazosin treatment in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. J Urol 1995;153:273A.

Tratamiento médico de la hiperplasia prostática benigna

Chute CG, Panser LA, Girman CJ, et al: The prevalence of prostatism: A population-based survey of urinary symptoms. J Urol 1993;150:85-89.
Health Care Financing Administration: B.E.S.S. Data, Washington, DC, 1990.
Health Care Financing Administration: B.E.S.S. Data. Washington, DC, 1997.
Holtgrewe HL: Current trends in management of men with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. Urology 1998; 51(Suppl A):1-7.
Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman, CJ, et al: Treatment for benign prostatic hyperplasia among community dwelling men: The Olmsted County study of urinary symptoms and health status. J Urol 1999;162:1301-1306.
Jacobsen S, Girman C, Guess H, et al: New diagnostic and treatment guidelines for benign prostatic hyperplasia. Arch Intern Med 1995; 155:477-481.
Lepor H: Alpha blockade in the therapy of benign prostatic hyperplasia. In Lepor H, Lawson RK (eds): Prostate Diseases. Philadelphia, WB Saunders, 1993, pp 170-181.
Lepor H, Machi GM: Comparison of AUA symptom index in unselected males and females between 55 and 79 years of age. Urology 1993;42:36-41.
McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, et al: The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1998;338:557-563.
Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett ATK, et al: Transurethral prostatectomy: Immediate and postoperative complications: A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. J Urol 1989;141:243.
Partin AW: Benign prostatic hyperplasia. In Lepor H (ed): Prostatic Diseases. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 95-105.
Stoevelaar HJ, Van De Beek C, Casparie AF, et al: Treatment choice for benign prostatic hyperplasia: A matter of urologist preference? J Urol 1999;161:133-138.
Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, et al: A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1995;332:75-79.

Bloqueantes α-adrenérgicos

Abrams PH, Shah PJR, Choa RG, et al: Bladder outflow obstruction treated with phenoxybenzamine. Br J Urol 1982;54:527-530.
Abrams P, Schulman CC, Vaage S, et al: Tamsulosin, a selective alpha-1c adrenoceptor antagonist: A randomized, controlled trial in patients with benign prostatic obstruction. Br J Urol 1995;76:325-336.
ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin versus chlorthalidone. JAMA 283: 1967-1975, 2000.
Andersson KE, Lepor H, Wyllie MG: Prostatic α_1-adrenoceptors and uroselectivity. Prostate 1997;30:202-215.
Berthelson S, Pettinger WA: A functional basis for the classification of alpha adrenergic receplor. Life Sci 1977;21:595-600.
Boyle P, Napalkov P: The epidemiology of benign prostatic hyperplasia and observations on concomitant hypertension. Scand J Urol Nephrol Suppl 1995;168:7-12.
Brawer MK, Adams G, Epstein H, et al: Terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Arch Fam Med 1993;2:929-935.
Buzelin JM, Fonteyne E, Kontturi M, et al: Comparison of tamsulosin with altuzosin in the treatment of patients with lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction (symptomatic benign prostatic hyperplasia). Br J Urol 1997a;80:597-605.
Buzelin JM, Roth S, Geffriaud-Ricouard C, et al: Efficacy and safety of sustained-release alfuzosin 5 mg in patients with benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 1997b;31:190-198.
Caine M, Pfau A, Perlberg S: The use of alpha adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. Br J Urol 1976;48:255-263.
Caine M, Perlberg S, Meretyk S: A placebo-controlled double-blind study of the effect of phenoxybenzamine in benign prostatic obstruction. Br J Urol 1978;50:551-554.
Caine M, Raz S, Zeigler M: Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. Br J Urol 1975; 27:193-202.
Caine M: The present role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hypertrophy. J Urol 1986;136:1-4.
Carbin BE, Bauer P, Friskand M, et al: Efficacy of alfuzosine (an alpha-1-adrenoceptor blocking drug) in benign hyperplasia of the prostate. Scand J Urol Nephrol 1991;138(Suppl):73-75.
Chapple CR, Stott M, Abrams PH, et al: A 12-week placebo-controlled double-blind study of prazosin in the treatment of prostatic obstruction due to benign prostatic hyperplasia. Br J Urol 1992;70:285-294.
Chapple CR, Carter P, Christmas TJ, et al: A three-month double-blind study of doxazosin as treatment for benign prostatic obstruction. Br J Urol 1994;74:50-56.
Chapple CR, et al: Tamsulosin 0.4 mg once daily: Tolerability in older and younger patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). Eur Urol 1997:32: 462-470.
Chapple CR: Pharmacotherapy for benign prostatic hyperplasia–the potential for α_1-adrenoceptor subtype-specific blockade. Br J Urol 1998;81(Suppl 1):34-47.
Chow W, Hahn D, Sandhu D, et al: Multicentre controlled trial of indoramin in the symptomatic relief of benign prostatic hypertrophy. Br J Urol 1990;65:36-38.

Djavan B, Marberger M: A meta-analysis on the efficacy and tolerability of α1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. Eur Urol 1999;36:1-13.

DiSilverio F: Use of terazosin in the medical treatment of benign prostatic hyperplasia: Experience in Italy. Br J Urol 1992;70(Suppl):22-26.

Elhilali MM, Ransey EW, Barkin J, et al: A multicenter, randomized double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Urology 1996;335-342.

Fawzy A, Braun K, Lewis GP, et al: Doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in normotensive patients: A multicenter study. J Urol 1995;154:105-109.

Foglar R, Shibata K, Hirasawa A, et al: Use of recombinant alpha-l adrenoceptors to characterize subtype selectivity of drugs for the treatment of prostatic hypertrophy. Eur J Pharmacol 1995;288:201-207.

Forray C, Bard JA, Wetzel JM, et al: The alpha-l adrenergic receptor that mediates smooth muscle contraction in human prostate has the pharmacologic properties of a cloned human alpha 1c subtype. Pharmacol 1994a;45:703-708.

Forray C, Chiu G, Wetzel JM, et al: Effects of novel alpha-1c adrenergic receptor antagonists on the contraction of human prostate smooth muscle. J Urol 1994b;151:267A.

Gillenwater JY, Conn RL. Chrysant SG, et al: Doxazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with mild to moderate essential hypertension: A double-blind, placebo-controlled dose response multicenter study. J Urol 1995;154:110-115.

Gonzalez-Barcena D, Vadillo-Buenfil M, Gomez-Orta F, et al: Responses to the antagonistic analog of LH-RH (SB-75, Cetrorelix) in patients with benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer. Prostate 1994;24:84-92.

Gup DI, Shapiro E, Baumann M, et al: The contractile properties of human prostate adenomas and the development of intravesical obstruction. Prostate 1989;15:105-114.

Hansen BJ, Nordling J, Mensink HJ, et al: Alfuzosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia: Effects on symptom scores, urinary flow rates and residual volume: A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Scand J Med Nephrol 1994;157(Suppl):169-176.

Hieble JP, Caine M, Zalaznik E: In vitro characterization of the alpha-adrenoceptors in human prostate. Eur J Pharmacol 1985;107:111-117.

Hedlund H, Andersson KE, Ek A: Effects of prazosin in patients with benign prostatic obstruction. J Urol 1983;130:275-278.

Iacovou JW, Dunn M: Indoramin–an effective new drug in the management of bladder outflow obstruction. Br J Urol 1987;60:526-528.

Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC, et al: Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. Lancet 1991;337:1457-1461.

Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC, et al: Long-term treatment of benign prostatic hyperplasia with alfuzosin: A 24-30 month survey. Br J Urol 1994;74:579-584.

Jacobsen JJ, Jacobson DJ, Girman CJ, et al: Natural history of prostatism: Risk factors for acute urinary retention. J Urol 1997;158:481-487.

Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI), National Heart Lung and Blood Institute, Bethesda, Md, 1997.

Kaplan SA, Te AE, Ikeguchi E, et al: The treatment of benign prostatic hyperplasia with alpha blockers in men over the age of 80 years. Br J Urol 1997;80:875-879.

Kaplan SA, D'Alisera PM: Tolerability of alpha-blockade with doxazosin as a therapeutic option for symptomatic benign prostatic hyperplasia in the elderly patient: A pooled analysis of seven double-blind, placebo-controlled studies. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 1998; 53:M201-M206.

Kawabe K, Ueno A, Takimoto Y, et al: Use of an alpha-1 blocker, YM617, in the treatment of benign prostatic hypertrophy. J Urol 1990a;144:908-912.

Kawabe K, Moriyama N, Hamada K, et al: Density and localization of alpha-1 adrenoceptors in hypertrophied prostate. J Urol 1990b;143: 592-595.

Kirby RS, Coppinger SWC, Corcoran MO, et al: Prazosin in the treatment of prostatic obstruction: A placebo-controlled study. Br J Urol 1987;60:136-142.

Kirby RS: Doxazosin in benign prostatic hyperplasia: Effects on blood pressure and urinary flow in normotensive and hypertensive men. Urology 1995;46:182-186.

Kirby RS: Terazosin in benign prostatic hyperplasia: Effects on blood pressure in normotensive and hypertensive men. Br J Urol 1998a;82: 373-379.

Kirby RS: Clinical uroselectivity of alfuzosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 1998b;33(Suppl 2):19-27.

Kobayashi S, Tang R, Shapiro E, et al: Characterization of human alpha-l adrenoceptor binding sites using radioligand receptor binding on slide-mounted tissue sections. J Urol 1993;150:2002-2006.

LeDuc A, Cariou G, Baron C, et al: A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy of prazosin in the treatment of dysuria associated with benign prostatic hypertrophy. Urol Int 1990; 45(Suppl 1):56-62.

Lepor H: Nonoperative management of benign prostatic hyperplasia. J Urol 1989;141:1283-1289.

Lepor H: Prostate selectivity of alpha blockers: From receptor biology to clinical medicine. Eur Urol 1996:29(Suppl 1):12-16.

Lepor H: α-Adrenergic blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. In Lepor H (ed): Prostatic Diseases. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 297-307.

Lepor H: The pathophysiology of lower urinary tract symptoms in the aging male population. In Lepor H (ed): Prostatic Diseases. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 163-196.

Lepor H and the Multicenter Study Group: Long-term efficacy and safety of terazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. Urology 1995;45:406-413.

Lepor H for the Tamsulosin Investigator Group: Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Urology 1998;51:892-900.

Lepor H, Auerbach S, Puras-Baez A, et al: A randomized multicenter placebo controlled study of the efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. J Urol 1992;148:1467-1474.

Lepor H, Gup DI, Baumann M, et al: Laboratory assessment of terazosin and alpha-l adrenergic receptor in human benign prostatic hyperplasia. Urology 1988;32(Suppl 6):21-26.

Lepor H, Jones K, Williford W: The mechanism of adverse events associated with terazosin: An analysis of the Veterans Affairs Cooperative Study. J of Urol 2000;163:1134-1137.

Lepor H, Kaplan SA, Klimberg I, et al: Doxazosin for benign prostatic hyperplasia: Long-term efficacy and safety in hypertensive and normotensive patients. The Multicenter Study Group. J Urol 1997;157: 525-530.

Lepor H, Shapiro E: Characterization of the alpha-l adrenergic receptor in human benign prostatic hyperplasia. J Urol 1984;132:1226-1229.

Lepor H, Shapiro E, Browsher R, et al: Tissue norepinephrine levels in prostate adenomas from men with symptomatic and asymptomatic BPH. J Urol 1990;144:1263-1266.

Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al: The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hypertrophy. N Engl J Med 1996;335:533-539.

Lloyd SN, Buckley JF, Chilton CP, et al: Terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A multicentre, placebo-controlled trial. Br J Urol 1992;70(Suppl 1):17-21.

Lowe FC, Olson PJ, Padley RJ: Effects of terazosin therapy on blood pressure in men with benign prostatic hyperplasia concurrently treated with other antihypertensive medications. Urology 1999;54:81-85.

Lowe FC: Alpha-l-adrenoceptor blockade in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Prostate Cancer Prostat Dis 1999;2:110-119.

Lukacs B, Grange JC, Comet D, et al: History of 7,093 patients with lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia treated with alfuzosin in general practice up to 3 years. Eur Urol 2000;37:183-190.

MacDiarmid SA, Emery RT, Ferguson SF, et al: A randomized double-blind study assessing 4 versus 8 mg doxazosin for benign prostatic hyperplasia. J Urol 1999;162:1629-1632.

Martin DJ, James D, Angel I: Effects of alfuzosin on urethral and blood pressures in conscious male rats. Life Sci 1995;57:387-391.

Martorana G, Giberti C, Damonte P, et al: The effect of prazosin in benign prostatic hypertrophy, a placebo controlled double-blind study. IRCS Med Sci 1984;12:11-12.

Martorana G, Giberti C, Di Silverio F, et al: Effects of short-term treatment with the α1-blocker alfuzosin on urodynamic pressure/flow parameters in patients with benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 1997;32:47-53.

McNeill SA, Daruwala PD, Mitchell IDC, et al: Sustained-release alfuzosin and trial without catheter after acute urinary retention: A prospective, placebo-controlled trial. BJU Int 1999;84:622-627.

Muramatsu I, Oshita M, Ohmura T, et al: Pharmacological characterization of α1- adrenoceptor subtypes in the human prostate: Functional and binding studies. Br J Urol 1994;74:572-578.

Narayan P, Tewari A, the United States 93-01 Study Group: A second phase III multicenter placebo controlled study of 2 dosages of modified release tamsulosin in patients with symptoms of benign prostatic hyperplasia. J Urol 1998;160:1701-1706.

Price DT, Schwinn DA, Lomasney JW, et al: Identification, quantification, and localization of mRNA for three distinct alpha-1 adrenergic receptor subtypes in human prostate. J Urol 1993;150:546-551.

Ramsay JWA, Scott GI, Whitfield HN: A double-blind controlled trial of new alpha-l blocking drug in the treatment of bladder outflow obstruction. Br J Urol 1985;57:657-659.

Roehrborn CG, Oesterling JE, Auerbach S, et al: Effectiveness and safety of terazosin versus placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia in the HYCAT study. Urology 1996;47:169-178.

Rouguier L, Claustre Y, Benavides J: Alpha-l-adrenoceptor antagonists differentially control serotonin release in the hippocampus and striatum: A microdialysis study. Eur J Pharmacol 1994;261:59-64.

Ruutu ML, Hansson E, Jusela HE, et al: Efficacy and side-effects of prazosin as a symptomatic treatment of benign prostatic obstruction. Scand J Urol Nephrol 1991;25:15-19.

Scott MA, Abrams P: Indoramin in the treatment of prostatic bladder outflow obstruction. Br J Urol 1991;67:499.

Shapiro E, Hartanto V, Lepor H: Anti-desmin vs. anti-actin for quantifying the area density of prostate smooth muscle. Prostate 1992;20: 259-267.

Shapiro E, Hartano V, Lepor H: The response to alpha blockade in benign prostatic hyperplasia is related to the percent area density of prostate smooth muscle. Prostate 1992;21:297-307.

Taube M, Gajraj H: Trial without catheter following acute retention of urine. Br J Urol 1989;63: 180-182.

Van Kerrenbroeck P, Jardin A, Laval KU, et al: Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosin 10 mg once daily versus alfuzosin 2.5 mg thrice daily and placebo in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2000;37:306-313.

Walden, PD, Durkin MM, Lepor H, et al: Localization of mRNA and receptor binding sites for the alpha 1 receptor subtype in the rat, monkey and human urinary bladder and prostate. J Urol 1997;157:1032-1038:

Yamada S, Ashizawa N, Ushijima H, et al: Alpha-1 adrenoceptors in human prostate: Characterization and alteration in benign prostatic hypertrophy. J Pharmacol Exp Ther 1987; 242:326-330.

Zhang ZJ, Manski RP: Pooled analysis of hypotension-related adverse events in six placebo-controlled trials of terazosin. (Abstract 1273.) J Urol 1998;159(Suppl):331.

Supresión de andrógenos

Andreoli GL, Guess HA, Epstein JI, et al: Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer: Results of a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. Urology 1998;52-202.

Andersen JT, Ekman P, Wolf H, et al: Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo controlled study. Urology 1995;46:631-637.

Berger BM, Naadimuthu A, Boddy A, et al: The effect of zanoterone, a steroidal androgen receptor antagonist, in men with benign prostatic hyperplasia. J Urol 1995;154:1060-1064.

Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG: Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: Meta-analysis of randomized clinical trials. Urology 1996;48:398-405.

Cabot AT: The question of castration for enlarged prostate. Ann Surg 1896;24:265-309.

Caine M, Perlberg S, Gordon R: The treatment of benign prostatic hypertrophy with flutamide (SCH 13521): A placebo-controlled study. J Urol 1975;114:564-568.

Carlin BI, Bodner DR, Spirnak JP, Resnick MI: Role of finasteride in the treatment of recurrent hematuria secondary to benign prostatic hyperplasia. Prostate 1997;31:180-182.

Clark RV, Hermann DJ, Gabriel H, et al: Effective suppression of dihydrotestosterone (DHT)G1198745, a novel, dual 5-alpha reductase inhibitor. (Abstract 1037.) J Urol 1999;161:268.

Coffey DS, Walsh PC: Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 1990;17:461-475.

Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, et al: Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 1998;34:169-175.

Donkervoort T, Zinner NR, Sterling AM, et al: Megestrol acetate in treatment of benign prostatic hyperplasia. Urology 1975:6:580-587.

Eri LM, Tveter KJ: A prospective placebo-controlled study of the antiandrogen Casodex as treatment for patients with benign prostatic hyperplasia. J Urol 1993a;150:90-94.

Eri LM, Tveter KJ: A prospective placebo-controlled study of the luteinizing hormone-releasing hormone agonist leuprolide as treatment for patients with benign prostatic hyperplasia. J Urol 1993b;150:359-364.

Foley SJ, Soloman LZ, Wedderburn AW, et al: A prospective study of the natural history of hematuria associated with benign prostatic hyperplasia and the effect of finasteride. J Urol 2000;163:496-498.

Finasteride Study Group: Finasteride (MK-906) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Prostate 1993;22:291-299.

Geller J, Nelson CG, Albert JD, et al: Effect of megestrol acetate on uroflow rates in patients with benign prostatic hypertrophy: Double-blind study. Urology 1979:14:467-474.

Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, et al: The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1992;327: 1185-1191.

Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ: The effect of finasteride on prostate-specific antigens in men with benign prostatic hyperplasia. Prostate 1993;22:31-37.

Hudson PB, Boake R, Trachtenberg J, et al: Efficacy of finasteride is maintained in patients with benign prostatic hyperplasia treated for 5 years. Adult Urol 1999;53:690-695.

Jenkins EP, Andersson S, Imperato-McGinley J, et al: Genetic and pharmacological evidence for more than one human steroid 5 alpha-reductase. J Clin Invest 1992;89:293-300.

Juniewicz PE, McCarthy M, Lemp BM, et al: The effect of the steroidal androgen receptor antagonist, WIN49596 on the prostate and testis of beagle dogs. Endocrinology 1990;126:2625-2634.

Keane PF, Timoney AG, Kiely E, et al: Response of the benign hypertrophied prostate to treatment with an LHRH analogue. Br J Urol 1988; 62:163-165.

Kirby R, Altwein JE, Bartsch G, et al: Results of the predict (Prospective European Doxazosin and combination therapy) trial. (Abstract 1027.) J Urol 1999;161:266.

Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al: The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hypertrophy. N Engl J Med 1996;335:533-539.

Lepor H, Dixon C, Crawford ED, et al: A randomized double blind placebo controlled phase II study of the safety and efficacy of cetrorelix in men with BPH. (Abstract 531.) J Urol 1997;157:136.

Marberger MJ, on behalf of the Prowess Study Group: Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: A double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Urology 1998; 51:677-686.

McConnell JD: Medical management of benign prostatic hyperplasia with androgen suppression. Prostate 1990;3(Suppl):49-59.

McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, et al: The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1998;338:557-563.

McConnell JD: Androgen suppression in the management of benign prostatic hyperplasia. In Lepor H (ed): Prostatic Diseases. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 308-320.

Meriaz D, Margolin Y, Lev-Ran A, et al: Treatment of benign prostatic hyperplasia w/hydroxyprogesterone-caproate: Placebo-controlled study. Urology 1977;9:144-148.

Miller MI, Puchner PJ: Effects of finasteride on hematuria associated with benign prostatic hyperplasia: Long-term follow-up. Adult Urol 1998;51:237-240.

Peters CA, Walsh PC: The effect of nafarelin acetate, a luteinizing hormone-releasing hormone agonist, on benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1987;317:599-604.
Ostri P, Swartz P, Myerhoff HH, et al: Antiandrogenic treatment of benign prostatic hyperplasia: A placebo-controlled trial. Urol Res 1989; 17:29-33.
Puchner PJ, Miller MI: The effects of finasteride on hematuria associated with benign prostatic hyperplasia: A preliminary report. J Urol 1995;154:1779-1782.
Schroeder FH, Westerhof M, Bosch RILH, et al: Benign prostatic hyperplasia treated by castration or the LH-RH analogue buserelin: A report on 6 cases. Eur J Urol 1986;12:318-321.
Scott WW, Wade JC: Medical treatment of benign nodular prostatic hyperplasia with cyproterone acetate. J Urol 1969;101:81-85.
Shapiro E: Embryologic development of the prostate. Urol Clin North Am 1990;17:487-493.
Stone NN: Flutamide in treatment of benign prostatic hypertrophy. Urology 1989;34:64-68.
Stoner E, and Members of the Finasteride Study Group: Three-year safety and efficacy data on the use of finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Urology 1994;43:284-294.
Sufrin G, Coffey DS: A new model for studying the effect of drugs on prostatic growth. I: Antiandrogens and DNA synthesis. Invest Urol 1973;11:45-54.
Tammela TLI, Kontturi MJ: Urodynamic effects of finasteride in the treatment of bladder outlet obstruction due to benign prostatic hyperplasia. J Urol 1993;149:342-344.
Tammela TLJ, Kontturi MJ: Longterm effects of finasteride on invasive urodynamics and symptoms in the treatment of patients with bladder outflow obstruction due to benign prostatic hyperplasia. J Urol 1995;154:1466-1469.
Tchetgen M, Oesterling JE: The role of prostate specific antigen in the evaluation of BPH. Urol Clin North Am 1995;22:333-344.
Thigpen AE, Silver RI, Guileyardo JM, et al: Tissue distribution and ontogeny of steroid 5 alpha-reductase isozyme expression. J Clin Invest 1993;92:903-910.
Vaughan ED, Lepor H: Medical management of BPH: I. AUA Update Series 1996;16:18-24.
Vermeulen A, Giagulli VA, Schepper PD, et al: Hormonal effects of an orally active 4-azasteroid inhibitor or 5-alpha reductase in humans. Prostate 1989;14:45-53.
Walsh PC, Madden JD, Harrod MJ, et al: Familial incomplete male pseudohermaphroditism, type 2: Decreased dihydrotestosterone formation in pseudovaginal perineoscrotal hypospadias. N Engl J Med 1974;29:944-949.
White JW: The results of double castration in hypertrophy of the prostate. Ann Surg 1895;22:1-80.

Terapéutica combinada

Andersen JT, Ekman P, Wolf H, et al: Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo controlled study. Urology 1995;46:631-637.
Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, et al: Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 1998;34:169-175.
Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al: The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hypertrophy. N Engl J Med 1996;335:533-539.
Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al: The impact of medical therapy on bother due to symptom, quality of life and global outcome, and factors predicting response. J Urol 1998;160:1358-1367.
Marberger MI, on behalf of the PROWESS Study Group: Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: A double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Urology 1998; 51:677-686.

Inhibidores de la aromatasa

Coffey DS, Walsh PC: Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 1990;17:461-475.
Cunha GR, Lung B, Reese B: Glandular epithelial induction by embryonic mesenchyme in adult bladder epithelium of BALB/c mice. Invest Urol 1980;17:302-304.
DeKlerk DP, Coffey DS, Ewing LL, et al: Comparison of spontaneous and experimentally induced canine prostatic hyperplasia. J Clin Invest 1979;64:842-849.
El Etreby MF, Nishino Y, Habenicht UF, et al: Atamestane, a new aromatase inhibitor for the management of benign prostatic hyperplasia. J Androl 1991;12:403-414.
Gingell JC, Knonagel H, Kurth KH, et al: Placebo controlled double-blind study to test the efficacy of the aromatase inhibitor atamestane in patients with benign prostatic hyperplasia not requiring operation. J Urol 1995;154:399-401.
Habenicht UF, Schwarz K, Neumann F, et al: Induction of estrogen-related hyperplastic changes in the prostate of the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*) by the androstenedione and its antagonization by the aromatase inhibitor 1-methyl-androsta-1, 4-diene-3, 17-dione. Prostate 1987;11:313-326.
Habenicht UF, El Etreby MF: Selective inhibition of androstenedione-induced prostate growth in intact beagle dogs by a combined treatment with the antiandrogen cyproterone acetate and the aromatase inhibitor 1-methyl-androsta-1, 4-diene-3, 17-dione (1-methyl-ADD). Prostate 1989;140:309-322.
Kirby R, Altwein JE, Bartsch G, et al: Results of the PREDICT (Prospective European Doxazosin and Combination Therapy) trial. (Abstract 1027.) J Urol 1999;161:266.
Walsh PC, Wilson JD: The induction of prostatic hypertrophy in the dog with androstanediol. J Clin Invest 1976;57:1093-1097.

Fitoterapia

Alcaraz JJ, Ferrandiz ML: Modifications of arachidonic metabolism by flavonoids. J Ethnopharmacol 1987 21:209-229.
Andro MC, Riffaud JP: *Pygeum africanum* extract for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: A review of 25 years of published experience. Curr Ther Res 1995;56:796-817.
Astin JA: Why patients use alternative medicine: Result of a national study. JAMA 1998; 1548-1553.
Bach D, Walker H: How important are prostaglandins in urology in man? Urology Int 1982;37:160-171.
Bayne CW, Donnelly F, Ross M, et al: *Serenoa repens* (Pemmixon): A 5α-reductase type I and II inhibitor–new evidence in a coculture model of BPH. Prostate 1999;40:232-241.
Becker H, Ebling L: Konservative Therapie des benign Prostatahyperplasia (BPH) mit cemilton. Urologie B 1988;28:301-306.
Berges RR, Kassen A, Senget T: Treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia with beta-sitosterol: An 18-month follow-up. Br J Urol 2000;85:842-846.
Berges RR, Windeler J, Tampisch H, et al: Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia. Lancet 1995:345:1529-1532.
Boyle P, Robertson C, Lowe F, et al: Meta-analysis of clinical trials of Permixon in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. Urology 2000;55:533-539.
Breza J, Dziumny O, Borowka A, et al: Efficacy and acceptability of Tadenan (*Pygeum africanum*) in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH): A multicentre trial in Central Europe. Curr Med Res Opin 1998;14:127-139.
Buck AC: Phytotherapy for the prostate. Br J Urol 1996;78:325-336.
Buck AC, Cox R, Rees RWM, et al: Treatment of outflow tract obstruction due to benign prostatic hyperplasia with the pollen-extract Cernilton: A double-blind, placebo-controlled study. Br J Urol 1990: 66:398-404.
Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, et al: Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: A randomized international study of 1098 patients. Prostate 1996;29:231-240.
Chatelain C, Autet W, Brackman F: Comparison of once and twice daily dosage forms of *Pygeum africanum* extract in patient with benign prostatic hyperplasia: A randomized double-blind study with long-term open label extension. Urology 1999;54:473-478.
Delos S, Carsol JL, Ghazarossian E, et al: Testosterone metabolism in primary cultures of human prostate epithelial cells and fibroblasts. J Steroid Biochem Mol Biol 1995;55:375-383.
Delos S, Iehle C, Martin PM, et al: Inhibition of the activity of basic 5α-reductase (type 1) detected in DU 145 cells and expressed in insect cells. J Steroid Biochem Mol Biol 1994;48;347-352.

DiSilverio F, Monti S, Sciarra A, et al: Effects of long-term treatment with *Serenoa repens* (Permixon) on the concentrations and regional distribution of androgens and epidermal growth factor in benign prostatic hyperplasia. Prostate 1998;37:77-83.

Dreikorn K, Borkowski A, Braeckman J, et al: Other medical therapie. In Denis L, Griffiths K, Khoury S, et al (eds): Proceedings of the 4th International Consultation on BPH, 1997. Plymouth, United Kingdom, Health Publications, 1998, pp 633-659.

Gerber GS, Zagaja GP, Bales FT, et al: Saw palmetto (*Serenoa repens*) in men with lower urinary tract symptoms: Effects on urodynamic parameters and voiding symptoms. Urology 1998:51:1003-1007.

Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, et al: The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1992;327: 1185-1191.

Iehle C. Delos S, Guirou O. et al: Human prostatic steroid 5 alpha-reductase isoforms–a comparative study of selective inhibitors. J Steroid Biochem Mol Biol 1995;54:273-279.

Kadow C, Abrams PH: A double-blind trial of the effect of beta-sitosteryl glucoside (WA184) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 1986;12:187-189.

Klippel KF, Hilti DM, Schipp B for the German BPH-Phytotherapy Study Group: A multicentric, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol (phytosterol) for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Br J Urol 1997;80:427-432.

LeBrun C. Mellah I, Aubin PH, et al: A rationale for the use of *Pygeum africanum* extract during BPH course is suggested by in vitro proliferation control of human prostate and bladder fibroblasts. Eur Urol 1996; 30(Suppl 2): 98.

LeLorier J, Gregoire G, Benhaddad A, et al: Discrepancies between metaanalyses and subsequent large randomized controlled trials. N Engl J Med 1997;336:536-542.

Levin RM, Riffaud JP, Bellamy F, et al: Effects of Tadenan pretreatment on bladder physiology and biochemistry following partial outlet obstruction. J Urol 1996;156:2084-2088.

Lowe FC, Fagelman E: Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: An update. Urology 1999;53:671-678.

Lowe FC, Ku JC: Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A critical review. Urology 1996;48:12-20.

MacDonald R, Ishani A, Rutks I, et al: A systematic review of Ceruitten for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Br J Urol 1999;85:836-841.

Mower RL, Landoff R, Steiner M: Inhibition in vitro of platelet aggregation and arachidonic acid metabolism by flavone. Biochem Pharmacol 1984:33:357-363.

Pauben-Braquet M, Cave A, Hocquemiller R, et al: Effect of *Pygeum africanum* extract on A23187-stimulated production of lipoxygenase metabolite from human polymorphonuclear cells. J Lipid Mediat Cell Signal 1994a;9:285-290.

Pauben-Braquet M, Cousse H, Raynaud JP, et al: Effect of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) and its major components on basic fibroblast growth factor-induced proliferation of cultures of human prostate biopsies. Eur Urol 1998;33:340-347.

Paubert-Braquet M, Mencia Huerta JM, Cousse H, et al: Effect of the extract of *Serenoa repens* (Permixon) on the ionophore A23187-stimulated production of leukotriene B4 (LTB4) from human polymorphonuclear neutrophils. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1997;57:299-304.

Paubert-Braquet M, Momboisse JC, Boichot-Lagente JC, et al: *Pygeum africanum* extract inhibits bFGF and EFG induced proliferation of 3T3 fibroblasts. Biomed Pharmacother 1994b;48:43-47.

Plosker GL, Brogden RN: *Serenoa repens* (Permixon): A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in benign prostatic hyperplasia. Drugs Aging 1996;9:379-395.

Ragab A, Ragab-Thomas JMF, Delhon A: Effects of Permixon (Sereprostat in Spain) on phospholipase A2 activity and on arachidonic acid metabolism in cultured prostatic cells. New trends in BPH etiopathogenesis. In DiSilverio F, Steg A (eds): New Trends in Bladder Cancer Chemotherapy. Acta Medica 1988;293-296.

Rhodes L, Primka RL, Berman C, et al: Comparison of finasteride (Proscar), an alpha reductase inhibitor, and various commercial plant extracts and in vitro inhibitor of 5-alpha reductase isozyme enzymatic activity in the human prostate. Prostate 1993;22:43-51.

Roehrborn CG: BPH Clinical Research Criteria. In Denis L, Griffiths K, Khoury S, et al (eds): Proceedings of the 4th International Consultation on BPH, 1997. Plymouth, United Kingdom, Health Publications, 1998, pp 437-514.

Span PN, Voller MCW, Smals EGH, et al: Selectivity of finasteride as an in vivo inhibitor of 5-alpha reductase isozyme enzymatic activity in the human prostate. J Urol 1999;161:332-336.

Strauch G, Perles P, Vergult G, et al: Comparison of finasteride (Proscar) and *Serenoa repens* (Permixon) in the inhibition of 5-alpha reductase in healthy male volunteers. Eur Urol 1994;26:247-252.

Sultan C, Terraza A, Devillier C, et al: Inhibition of androgen metabolism and binding by a liposterolic extract of *Serenoa repens* in human toreskin fibroblasts. J Steroid Biochem 1984,20:515-519.

Weisser H, Tunn S, Behnke B, et al: Effects of the *Sabal serrulata* extract IDS89 and its subtractions on 5-alpha reductase activity in human benign prostatic hyperplasia. Prostate 1996,28:300-306.

Wilt TJ, Ishani A, Stark G, et al: Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia. JAMA 1998;280:1604-1609.

Wilt TJ, MacDonald R, Ishani A: Beta sitosterol for the treatment of benign prostatic hyperplasia: A systematic review. Br J Urol 1999;83: 976-983.

Yablonsky F, Nicolas V, Riffaud JP, et al: Antiproliferative effect of *Pygeum africanum* extract on rat prostatic fibroblasts. J Urol 1997;157: 2381-2387.

Estrategias futuras para el desarrollo de nuevos fármacos eficaces en la hiperplasia prostática benigna

Burnett AL, MaGuire MP, Tillman SL, et al: Characterization and localization of nitric oxide synthase in the human prostate. Urology 1995;45:435-439.

Kobayashi S, Tang R, Wang B, et al: Localization of endothelin-l receptors in the human prostate. J Urol 1994;151:763-766.

Langenstroer P, Tang R, Shapiro E, et al: Endothelin-1 in the human prostate: Tissue levels, source of production. and isometric tension studies. J Urol 1993; 150:495-499.

Takeda M, Tang R, Shapiro E, et al: Effects of nitric oxide on human and canine prostates. Urology 1995;45:440-446.

40

MANEJO MÍNIMAMENTE INVASIVO Y ENDOSCÓPICO DE LA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

John M. Fitzpatrick
y Winston K. Mebust

Tutores intraprostáticos
Tutores temporarios
Tutores permanentes
Conclusión

Ablación transuretral de la próstata con aguja
Administración de energía de radiofrecuencia
Estudios experimentales
Instrumentos
Tratamiento
Resultados clínicos
Conclusiones

Tratamiento con microondas transuretrales
Mecanismo de acción
Resultados clínicos
Conclusiones

Láseres
Tipos de láser
Métodos de administración
Sistemas de administración y técnicas con rayo láser
Resultados clínicos
Conclusiones

Prostatectomía transuretral
Antecedentes históricos
Indicaciones
Anestesia
Antibióticos perioperatorios
Técnica quirúrgica
Manejo de los problemas intraoperatorios
Resultados

Vaporización transuretral de la próstata
Mecanismo de acción
Diseño de los electrodos
Experiencia clínica con la electrovaporización
Estudios comparativos
Vaporización-resección
Conclusión

Incisión transuretral de la próstata
Técnica
Complicaciones
Eficacia clínica
Estudios comparativos
Conclusión

Conclusiones

Las enfermedades prostáticas siempre despertaron interés considerable. Aunque a menudo se considera que la función de la próstata en el varón es incierta, esta glándula reviste importancia enorme para el urólogo. En el curso de los últimos 20 años del siglo XX, el interés por la enfermedad prostática dio origen a una bibliografía extensa, que abarca artículos originales y libros de texto. El interés creciente por la enfermedad prostática no se relacionó solo con el cáncer de próstata, sino también con la hiperplasia prostática benigna (HPB). El resultado de este fenómeno fue un aumento considerable de los estudios para evaluar áreas que requerían una investigación más pormenorizada, como la etiología y la epidemiología de la HPB. Nuestro interés por el diagnóstico de la HPB condujo al desarrollo de una terminología y una clasificación sintomática que permitió estandarizar los síntomas y los diversos estudios. Este enfoque posibilitó la comprensión más cabal de los efectos del tratamiento sobre la enfermedad y facilitó la apreciación de alteraciones que podían producirse con el tratamiento o con su ausencia. Expresado de otra manera, la estandarización de los puntajes de síntomas y otros indicadores de eficacia terapéutica posibilitaron el desarrollo de ensayos clínicos aleatorizados.

Sin lugar a dudas, el aspecto que despertó el mayor interés en urólogos de distintas partes del mundo fueron las modificaciones del tratamiento de la HPB. Durante casi una década casi todos los encuentros de urología o las publicaciones dedicadas a esta especialidad dedicaban una parte importante a la exposición de los nuevos tratamientos de la HPB. Aunque siempre se aceptó que la resección transuretral de la próstata (RTUP) era el método con resultados más satisfactorios, también se reconoció que en muchos de los pacientes que se presentan con lo que se conoce como síntomas del tracto urinario inferior relacionados con obstrucción del tracto de salida vesical no era necesaria una intervención quirúrgica. Si bien la prostatectomía a cielo abierto es la modalidad asociada con un máximo grado de mejoría subjetiva y objetiva en estos pacientes, los resultados de la RTUP no son muy inferiores. El objetivo fundamental de la RTUP fue atenuar los efectos de la cirugía sobre los pacientes urológicos con HPB. Con el transcurso del tiempo la RTUP llegó a considerarse el estándar de referencia quirúrgico.

La modificación tan radical del tratamiento de los cálculos urinarios y la práctica urológica en todo el mundo que aportó la introducción de la tecnología estimuló la búsqueda de métodos menos invasivos que la RTUP para el tratamiento de la HPB. La aplicación de calor se consideró un método de tratamiento debido a la posibilidad de contraer la próstata y mejorar la sintomatología mediante la reducción de tamaño de la próstata obstructiva. Sin embargo, se observó que la disminución del tamaño prostático no representaba el único método para mejorar los síntomas y que este procedimiento era relativamente complicado.

Junto con el desarrollo de modalidades terapéuticas mínimamente invasivas se produjo un desarrollo significativo del tratamiento farmacológico de la HPB. Los inhibidores de la 5α-reductasa, que reducen el tamaño prostático, y los bloqueantes α-adrenérgicos, que disminuyen la resistencia al flujo de salida vesical, ejercieron una repercusión marcada sobre el enfoque terapéutico de los pacientes con HPB. En realidad, en la actualidad es evidente que este enfoque casi con seguridad tiene mayor importancia que las modalidades mínimamente invasivas.

De todos modos se introdujeron numerosas modalidades terapéuticas mínimamente invasivas. Algunos de estos tratamientos se descartaron, pero una de las características de los métodos mínimamente invasivos es que en cada una de estas modalidades se produjo una evolución gradual de los métodos sencillos originales hacia las técnicas más complejas disponibles en la actualidad. En ciertos casos esta modificación implicó "aumentar la potencia" para obtener un efecto clínico de mayor magnitud debido al grado superior de necrosis tisular provocado. En otros casos fue necesario modificar los instrumentos utilizados sin necesidd de alterar el concepto terapéutico ni los métodos para la utilización del instrumental. En ocasiones debió modificarse el concepto, y el objetivo inicial de reducir el tamaño prostático se reemplazó por el de resección parcial.

Por último, es importante tener presente el objetivo inicial de estas nuevas técnicas mínimamente invasivas. En algunos casos la idea fue desarrollar un instrumento tan eficaz como la RTUP. Para que éste tenga aceptación universal es necesario que se asocie con menor cantidad de efectos adversos, menor requerimiento de anestesia, estadía hospitalaria más breve y, en lo posible, costo menor. A igual eficacia, una de las características mencionadas antes puede convertir al nuevo procedimiento en una modalidad ventajosa. En el caso de técnicas terapéuticas novedosas no tan eficaces como la RTUP en términos de alivio sintomático y aumento de la velocidad máxima de flujo urinario es imprescindible que superen a la RTUP en todos los otros aspectos.

El objetivo de este capítulo es ofrecer un resumen actualizado del enfoque actual del manejo de la HPB con técnicas mínimamente invasivas y endoscópicas. Con esta finalidad se llevó a cabo una revisión crítica de la bibliografía con la esperanza de que ello permita que el lector extraiga sus conclusiones acerca de las diversas opciones terapéuticas disponibles en la práctica clínica.

TUTORES INTRAPROSTÁTICOS

Uno de los primeros intentos destinados a la aplicación de métodos menos traumáticos para el tratamiento de la HPB sintomática fue la introducción de tutores ("stents") intraprostáticos temporarios o permanentes, y estos dispositivos aún se utilizan hasta cierto punto en la actualidad. Los stents se introdujeron en principio como un método para el tratamiento de ciertas afecciones cardiovasculares y, desde los trabajos de Dotter (1969), también formaron parte integral de la terapéutica de la enfermedad vascular periférica. Desde entonces se utilizaron para el tratamiento de estenosis de las arterias coronarias, femorales y renales (Maass y col., 1982; Dotter y col., 1983; Wright y col., 1985; Palmaz y col., 1987). Los stents también se utilizaron para tratar otros tipos de obstrucciones, como la de la vena cava (Furui y col., 1990), la bronquial (Mair y col., 1990) y la estenosis traqueal (Skapshay y col., 1989). La colocación de stents incluso se utilizó para el tratamiento de la obstrucción cervical (Luesley y col., 1990) y la del conducto lacrimal (Hurwitz y col.,1989). Es indudable que los stents desempeñan un papel importante en la terapéutica de la obstrucción de diferentes áreas del cuerpo, pero es necesario definir con mayor precisión la función que cumplen estos dispositivos. Por ejemplo, en el caso de la enfermedad arterial coronaria aún no se llevaron a cabo ensayos destinados a comparar los stents con la cirugía coronaria. En el caso de la próstata debió transcurrir un cierto tiempo para que se llegara a la conclusión de que el papel terapéutico de los tutores era relativamente limitado y que este enfoque no podía reemplazar a la RTUP en todos los casos.

La idea de utilizar un tutor para separar los lóbulos prostáticos derivó de la aplicación original de los stents en el sistema cardiovascular, donde se emplean para evitar la reestenosis arterial después de la angioplastia. Fabian (1980) describió por primera vez la utilización de tutores en urología y sugirió la aplicación de esta técnica en el tratamiento de la obstrucción del tracto de salida vesical secundaria al aumento de tamaño prostáti-

co. Después de transcurridos algunos años se propuso **el uso de tutores para el tratamiento de estenosis uretrales; a partir de entonces se generalizó su utilización intraprostática** y se introdujeron numerosos tipos. En la actualidad se dispone de tutores de diferentes longitudes, diámetros, materiales y diseños.

Como se mencionó, en el momento en que los tutores se introdujeron para el tratamiento de la HPB sintomática no se conocía el papel preciso desempeñado por esta modalidad y prevalecía la tendencia a exagerar la utilidad de estos dispositivos y pensar que podían emplearse en virtualmente todos los casos. **Con el transcurso del tiempo comenzó a apreciarse que es probable que la función principal de los tutores se relacione con el tratamiento de pacientes que no se consideran candidatos adecuados para la intervención quirúrgica, ya sea en el corto o en el largo plazo, y en los que la única opción posible es la sonda vesical permanente durante meses, o incluso el resto de la vida.**

Estas modificaciones de las indicaciones para el uso de los tutores se acompañaron de la introducción de dos tipos básicos: el que se coloca durante un período breve y puede extraerse con facilidad, y el permanente, cuya extracción presenta dificultades mucho mayores.

Tutores temporarios

Son dispositivos tubulares compuestos de **material no absorbible o biodegradable**. Permanecen colocados en la uretra prostática durante un período limitado y no son recubiertos por el epitelio uretral ni se incorpora en la pared de la uretra. Los tutores no absorbibles deben retirarse cada 6 a 36 meses, según el material utilizado. Por lo general pueden extraerse y, en caso necesario, reemplazarse sin dificultad utilizando un agente anestésico tópico y sedación.

Estos tutores se concibieron para utilizarlos durante un período breve con la finalidad de aliviar una obstrucción del tracto de salida vesical y reemplazar una sonda uretral permanente o suprapúbica en pacientes de alto riesgo quirúrgico, considerados candidatos inapropiados para la cirugía. En este grupo los tutores temporarios permiten la micción normal con un perfil de efectos secundarios aceptable. Se comunicaron tasas de éxito que variaron entre 50 y 90%. Los tutores temporarios son fáciles de recolocar o reemplazar, pero mientras se encuentran in situ es imposible la cateterización o el examen cistoscópico. Se comunicaron diversas complicaciones, como incrustación, migración, ruptura, incontinencia de esfuerzo o bacteriuria, con frecuencia variable.

Tutores helicoidales

Tutores de primera generación

El Urospiral® (Porges) y el Prosta Kath® (Pharma-Plast) representan ejemplos de tutores helicoidales. El primero está compuesto por acero inoxidable y posee un calibre 21 Fr y 40 a 80 mm de longitud. El segundo también es de acero inoxidable y posee un calibre 21 Fr, pero está revestido de una placa de oro con la intención de evitar su incrustación. El Prosta Kath mide entre 35 y 95 mm de longitud. Ninguno de éstos debe permanecer en la uretra prostática durante más de 12 meses.

Los tutores helicoidales deben introducirse con un panendoscopio N° 21 Fr mediante lentes de 30° o 0° bajo visión directa y con la ayuda de una pinza. Éste también puede introducirse sobre un catéter guía dirigido por ecografía (Nordling y col., 1989).

En la serie original comunicada por Nordling y col. (1989), el Prosta Kath se introdujo con anestesia tópica en 45 pacientes con retención urinaria aguda o crónica. En 35 sujetos se recurrió a la ecografía y en 6 casos se recurrió a la endoscopia para facilitar su introducción. **La colocación del tutor alivió la retención urinaria en 41 de los 45 pacientes, lo que determinó que los autores recomendaran su uso en enfermos de alto riesgo.**

Ozgur y col. (1993) comunicaron la reanudación de la micción después de la introducción del Urospiral y documentaron resultados satisfactorios después de 4 meses de seguimiento en 31 pacientes considerados de alto riesgo quirúrgico. El Urospiral también se utilizó en 10 individuos con cáncer de próstata avanzado (Anson y col.,1993). Todos estos sujetos padecían retención urinaria u obstrucción severa. En este grupo se instauró un tratamiento con antiandrógenos después de la inserción del tutor. Éste se retiró 3 meses más tarde y en todos los casos se comprobó micción satisfactoria, aunque en un caso fue necesario recurrir más tarde a una RTUP limitada. En otro artículo se comunicó la inserción del Urospiral en 18 pacientes de alto riesgo con HPB (Karaoglau y col.,1992). **Todos lograron orinar sin dificultades y con vaciamiento vesical completo. No obstante, la incidencia de complicaciones fue relativamente elevada: hematuria en dos casos, migración del tutor en 1 caso e infección en 8 pacientes.**

En 87 sujetos definidos como candidatos inadecuados para una RTUP, Thomas y col. (1993) comunicaron sus experiencias durante 4 años con el tutor Prosta Kath. Éste se introdujo en 64 pacientes con retención urinaria aguda. Después del tratamiento, 57 individuos pudieron orinar con normalidad, mientras que en 7 casos no se logró reanudar la micción. El Prosta Kath se utilizó en otros 14 pacientes con retención urinaria crónica; 5 de ellos pudieron reanudar la micción con normalidad, pero en 9 casos debió recurrirse a una modalidad terapéutica alternativa. **Las complicaciones fueron hematuria con retención del coágulo (5%), migración del tutor (15%), infección urinaria recurrente (10%) e incrustación (4%).** Estas tasas relativamente elevadas de complicaciones también las comunicaron otros autores (Nordling y col., 1989; Harrison y DeSouza, 1990). Braf y col. (1996) siguieron 55 hombres durante 12 a 16 meses; 32 de estos pacientes se los había tratado con el stent Posta Kath y a 23 con el Urospiral. Se comprobaron 10 fracasos terapéuticos en el grupo tratado con el Prosta Kath y 8 en el grupo tratado con el Urospiral. Las complicaciones observadas en ambos grupos comprendieron incrustación, infección del tracto urinario, migración, formación de estenosis e incapacidad de orinar. En la serie más numerosa derivada de un solo centro médico,

Nordling comunicó los resultados del tratamiento con Prosta Kath en 318 pacientes. Este investigador dividió las complicaciones en tres categorías: ninguna, moderadas y severas. **Entre los que presentaron complicaciones consideradas severas se informaron 63 casos de incontinencia de esfuerzo o urgencia, problemas de vaciamiento vesical en 8 casos y polaquiuria o nocturia (> 3) en 57 sujetos.**

Tutores de segunda generación

Se diseñaron otros tutores helicoidales de segunda generación con la intención de contrarrestar los problemas asociados con los de primera generación descritos antes sin que disminuya la eficacia ni la facilidad de inserción. Éstos son el Memokath® y el Prosta Coil®.

El Memokath está compuesto por nitinol, una aleación de níquel y titanio que posee la propiedad de memorizar una configuración determinada. Es un tutor maleable y expansible por el calor a una temperatura de 45 a 50°C. Al igual que otros tutores temporarios, el Memokath es fácil de insertar y se mantiene expandido en el interior de la uretra prostática. Con el primer modelo de Memokath se observaron algunos casos de hiperplasia epitelial del vértice prostático, pero la modificación del tutor eliminó este problema. El modelo ulterior asegura un contacto íntimo de los alambres aun en posición expandida, lo que minimiza el riesgo de crecimiento hiperplásico del epitelio uretral a través de los espacios del helicoide expandido. El Memokath es flexible y maleable en estado helicoidal y recupera su configuración original a las temperaturas mencionadas antes. Posee un calibre de 22 Fr y mide 35 a 95 mm de longitud. Este tutor permite el pasaje de un cistoscopio flexible y puede permanecer colocado hasta 36 meses.

El Prosta Coil es un tutor autoexpansible y de autorretención compuesto por una aleación de níquel y titanio (Instent Inc., Minneapolis, Minn). Se introduce montado sobre un catéter N° 17 Fr bajo guía fluoroscópica. Una vez que el tutor se separa del catéter adopta la forma de un tubo ondulado con un diámetro variable entre N° 24 y 30 Fr. Mide entre 40 y 80 mm, y puede permanecer colocado hasta 36 meses.

El Memokath se utilizó **en 30 pacientes en quienes la intervención quirúrgica estaba contraindicada o la rechazaron, y tuvo una tasa de éxito del 80%. Todos los pacientes lograron orinar con normalidad después del tratamiento.** La velocidad máxima de flujo urinario llegó a un valor de 16 mL/seg inmediatamente después de la inserción (Poulsen y col., 1993). Sin embargo, se observó un amplio espectro de velocidades de flujo, que abarcó desde 4 hasta 25 mL/seg. Lamentablemente, 3 pacientes padecieron retención urinaria 5 días, 2,5 meses y 5 meses, respectivamente, después de la inserción del Memokath. En otros dos casos el tutor debió extraerse debido al crecimiento hiperplásico del epitelio. Después de transcurridos 3 meses de la inserción, 24 tutores seguían in situ. Nordling (1996) actualizó la experiencia de estos autores luego de la inserción de 64 tutores Memokath modificados. La tasa de éxito fue similar a la del estudio anterior. Las complicaciones juzgadas severas por los pacientes fueron escasas, y la más frecuente fue la incontinencia de urgencia (10 casos). No obstante, los síntomas de severidad moderada fueron relativamente más frecuentes.

El Prosta Coil se utilizó en una pequeña serie de pacientes seguidos durante un período breve (Yachia y col., 1994). El seguimiento medio fue de 14 meses, con un espectro de 2 a 28 meses. Los sujetos manifestaron síntomas de irritación iniciales que remitieron en el transcurso de un mes. **La evaluación de seguimiento más reciente reveló una media de velocidad máxima de flujo urinario de 21,3 mL/seg (espectro de 15 a 36 mL/seg), y el puntaje de síntomas prostáticos internacional (IPSS) fue de 9 (espectro de 6 a 12).**

Por lo tanto, los tutores helicoidales representan uno de los primeros tipos de tutores temporarios y los modelos nuevos derivan en gran medida de los originales. Los modelos nuevos minimizaron ciertas complicaciones, como la incrustación y la hiperplasia urotelial, pero aún no se ha logrado reducir en grado significativo la incontinencia de esfuerzo y urgencia, y la migración. No obstante, estos dispositivos son fáciles de introducir y no requieren anestesia general. Aunque el período de seguimiento fue relativamente breve, en la mayoría de las series se comprobaron tasas de éxito satisfactorias. Los tutores helicoidales sin duda desempeñan un papel importante como tratamiento no traumático de la retención urinaria en pacientes que no se consideran buenos candidatos para la cirugía, y tienen una probabilidad razonable de éxito.

Es difícil predecir si los modelos de tutores actuales experimentarán nuevas modificaciones. Los originales poseían la ventaja de ser menos costosos. Los modelos nuevos están fabricados con compuestos destinados a reducir las complicaciones o prevenir la migración, pero son más onerosos. Las limitaciones del mercado y de la aceptación general tornan improbables las modificaciones futuras de este tipo de tutor.

Tutores de poliuretano

Los tutores de poliuretano también se conocen como catéteres intrauretrales. Hay tres tipos: el catéter intrauretral (Angiomed, Alemania), el tutor de Barnes (Bard, Inc.) y el tutor en Y "en caballete" (Microvasive).

Catéter intrauretral

Fue el primer tutor de poliuretano introducido en la práctica clínica por Nissenkorn (1991). Este dispositivo está compuesto por un tipo de poliuretano conocido como Puroflex®, y posee un calibre fijo de 16 Fr. La longitud del catéter intrauretral varía entre 40 y 60 mm, y el tutor puede permanecer colocado hasta 6 meses. Posee un dispositivo doble en su extremo proximal con una configuración similar a la de la cabeza de un catéter de Pezzer o Malecot. El catéter intrauretral está provisto de una cuerda de nailon en su extremo distal y de un extremo proximal ensanchado y dividido destinado a permanecer en la vejiga. Este tutor se introduce con anestesia tópica y un cistoscopio N° 22 Fr. La cuerda de nailon se secciona después de la colocación del catéter, y cualquier corrección de la posición debe llevarse a cabo mediante

una pinza apropiada. **Se introdujeron 85 tutores en 73 enfermos, de los cuales 60 se habían tratado con cateterización permanente durante una semana a 3 años antes de la inserción del tutor.** Nissenkorn (1991) **comprobó buena evolución en 63 pacientes, quienes informaron mejoría significativa de la calidad de vida en comparación con el uso previo de un catéter permanente.** En consecuencia, el autor consideró que el catéter intrauretral podía utilizarse en estos pacientes con una probabilidad elevada de éxito.

En un estudio ulterior se comunicaron los resultados de la colocación del catéter intrauretral de Nissenkorn en 43 pacientes (Sassine y Schulman, 1994). Los que se trataron en este estudio también padecían retención urinaria y se consideraban candidatos inadecuados para la cirugía, pero además tenían expectativa de vida breve. Después de la colocación del tutor, 36 de los 43 pacientes lograron orinar de manera satisfactoria. El catéter intrauretral no debe utilizarse en presencia de cálculos vesicales o cualquier otro factor capaz de bloquear el tutor o actuar como una válvula unidireccional.

Una de las aplicaciones posibles de los tutores prostáticos temporarios es contrarrestar el efecto de retención urinaria temprana asociado con el tratamiento prostático con calor. Una de las limitaciones de este enfoque radica en que duplica el costo del tratamiento. No obstante, la colocación de un tutor temporario es un método atractivo para resolver esta complicación temprana del tratamiento con calor, que algunos autores consideran una desventaja significativa de esta modalidad terapéutica. Los tutores de Barnes y en caballete podrían ser útiles con esta finalidad.

Tutor de Barnes

Se trata de un tutor de poliuretano con un calibre N° 16 Fr y una longitud única. También posee un extremo proximal similar al del catéter de Pezzer, pero en lugar de ser doble es simple. En consecuencia, el tutor de Barnes es una modificación del catéter intrauretral original. Este stent se utilizó en 25 pacientes tratados con ablación endoscópica de la próstata con rayo láser (AEPL). En 22 de los 25 casos el tratamiento condujo a la micción inmediata. Se observó un caso de migración temprana del tutor, pero no se registró caso alguno de migración tardía. Este tutor se introdujo con facilidad, se extrajo con facilidad a las 12 semanas y no es de costo elevado. La velocidad máxima de flujo urinario aumentó de 8 mL/seg antes de la AEPL a 16,5 mL/seg 6 semanas después de la colocación del tutor (Barnes y col., 1996). El catéter de Nissenkorn también se utilizó sin problemas y con una tasa de éxito similar después del tratamiento con rayo láser (Nissenkorn y col., 1996).

Stent en caballete ("trestle")

El tutor en Y ("en caballete"), o catéter en puente prostático, está compuesto por dos tubos y un filamento intercomunicante. El tubo colocado en la próstata posee un diámetro de 22 Fr y presenta una inclinación de 30°. Este tubo mide 75 mm y posee un extremo regular. El tutor en Y debe utilizarse en próstatas de menos de 80 mL. El filamento interconector mide 25 mm y atraviesa el mecanismo esfintérico distal. El segundo tubo se localiza en la uretra bulbar y mide 35 mm de longitud. Este tubo se inserta con anestesia tópica mediante un sistema de administración que incluye un estilete de posicionamiento, un balón inflable con cánula de inyección y un tubo impulsor externo. Djavan y col. (1999) describieron con detalles la técnica para la introducción de este tutor.

En un artículo publicado por Devonec y Dahlstrand (1998) se describieron los resultados de su colocación en **52 pacientes después de la aplicación de microondas transuretrales de alta energía. La tolerancia se consideró buena en 32 pacientes, aceptable en 13 y mala en 6. Hubo 8 casos de eyaculación retrógrada. La velocidad de flujo llegó a 14,6 mL/seg el día en que se extrajo el tutor. Éste permaneció colocado durante 1 mes, pero el aumento de la velocidad de flujo se mantuvo por un año.** Djavan y col. (1999) también describieron su utilización en 54 pacientes que habían recibido un tratamiento con microondas transuretrales de alta energía. El dispositivo permaneció in situ hasta un mes y se demostró que reduce la incidencia de retención urinaria postratamiento, con mejoría significativa simultánea del puntaje de síntomas y la velocidad máxima de flujo urinario. La tolerancia se consideró muy buena, dado que 48 de los 54 dispositivos permanecieron colocados durante un mes. El dispositivo debió extraerse antes de tiempo por retención urinaria en tres casos y migración del tutor en otros tres pacientes.

El catéter intrauretral, o sus modificaciones más recientes, posee indicaciones distintas a las de los tutores helicoidales. Los catéteres intrauretrales y sus variantes tuvieron elevada tasa de éxito, aunque en una pequeña cantidad de estudios de corto plazo no aleatorizados y buena tolerancia. Para llegar a conclusiones definitivas se requieren estudios multicéntricos comparativos aleatorizados y controlados, y una evaluación más precisa de la relación costo-beneficio.

Tutores biodegradables

El concepto de la colocación de un tutor después de procedimientos con incidencia elevada de obstrucción secundaria temporaria se mencionó en el contexto de la inserción de estos dispositivos después de la ablación prostática con rayo láser o la aplicación de microondas transuretrales de alta energía. En estos casos el tutor se retira algunas semanas más tarde. En el caso de los tutores biodegradables no es necesario extraerlos, desaparecen con el transcurso del tiempo por un proceso de biodegradación. Este interesante concepto se introdujo por primera vez en el terreno de la urología cuando Kemppainen y col. (1993) utilizaron un tutor biodegradable después de realizar uretrotomía en conejos. En la actualidad también se aplica después de intervenciones ureterales (Schlick y Planz, 1998; Lumiaho y col., 1999; Clayman, 2000), uretroplastias endoscópicas (Oesterlinck y Talja, 2000) y en pacientes con enfermedad coronaria (Tamai y col., 2000).

En otros estudios experimentales se demostró que los tutores biodegradables pueden utilizarse como puente a

través de la próstata después de procedimientos mínimamente invasivos sin que se necesite su extracción ulterior (Petas y col., 1997a, 1998)

Además, se realizaron estudios clínicos destinados a evaluar la utilización de tutores biodegradables después de diversos procedimientos (Talja y col., 1995; Petas y col., 1997b; Dahlstrand y col., 1997). Su ventaja radica en la posibilidad de prevenir la obstrucción que pueden inducir los procedimientos de ablación con rayo láser; sin embargo, su uso después de, por ejemplo, la prostatectomía con rayo láser, reduce en grado significativo el valor del primer procedimiento, en gran medida debido a la relación costo-beneficio. Hay tres tipos de tutores biodegradables.

En un estudio aleatorizado (Petas y col., 1997b) **se compararon tres grupos tratados con tutores helicoidales biodegradables de ácido poliglicólico autorreforzados (grupo 1), sin ningún dispositivo (grupo 2) y un catéter permanente (grupo 3) después de la ablación de la próstata con rayo láser.** Este procedimiento se llevó a cabo en 72 hombres distribuidos de la siguiente manera: 27 en el grupo 1, 23 en el grupo 2 y 22 en el grupo 3. **La micción comenzó después de una media de un día en el grupo 1 y de 6 días en el 2; el catéter permanente debió permanecer durante un promedio de 6,5 días en el grupo 3, y la micción comenzó después de una media de 6 días a partir de entonces.** Al igual que lo observado con anterioridad en estudios in vitro, los autores de este estudio comunicaron que el tutor se degradó en pequeños fragmentos de restos poliméricos que se eliminaron en la orina. Los autores comentaron que la micción se tornó más dificultosa 3 a 4 semanas después de la operación, lo que se presume que fue consecuencia de la degradación y la eliminación del tutor, pero observaron que este efecto era transitorio.

En otro estudio Dahlstrand y col. (1997) evaluaron el mismo tutor de ácido poliglicólico después de la administración de microondas transuretrales de alta energía con el Prostasoft® 2,5. Los investigadores compararon el uso del tutor en 15 pacientes con la colocación de un catéter uretral estándar calibre 16 Fr en otros 15 pacientes. La duración media del cateterismo fue de 14,1 días ± 4,1 días; es evidente que el tutor eliminó la necesidad de cateterismo uretral y no tuvo complicaciones, aun después de su degradación.

Este tipo de tutores sin duda tienen importancia futura, pero será necesario definir con precisión el papel que cumplen en el tratamiento de la HPB mediante estudios con mayor cantidad de pacientes y duración más prolongada. Además, es importante establecer con certeza el costo global del tratamiento para evitar que pierda valor el primero de los procedimientos realizados.

Tutores permanentes

La colocación de un tutor prostático permanente tiene por finalidad el tratamiento definitivo de pacientes que se presentan con HPB sintomática. Para que esta modalidad se considere valedera debe ser como mínimo tan eficaz como la RTUP. El entusiasmo inicial despertado por los tutores permanentes en la actualidad se reemplazó por un relativo "silencio" en la literatura. Los tutores permanentes se introdujeron al inicio como tratamiento de las estenosis uretrales recurrentes y más tarde se utilizaron en pacientes con síntomas del tracto urinario inferior. En el terreno urológico, los tutores permanentes se emplean en mayor medida para el tratamiento de la asinergia entre el esfínter y el detrusor (Chancellor y col., 1999; Chartier-Kastler y col., 2000; Gajewsky y col., 2000), la obstrucción del tracto de salida vesical secundaria a la braquiterapia (Konety y col., 2000), las estenosis anastomóticas y la incontinencia urinaria secundarias a la prostatectomía radical (Meulen y col., 1991) y las estenosis uretrales complejas (Tillem y col., 1997). En la literatura reciente no se publicaron artículos relacionados con el seguimiento en el largo plazo de pacientes tratados en principio con tutores permanentes, y hasta el presente no se renovó el interés por el uso de estos dispositivos.

UroLume®

La prótesis intrauretral UroLume® (American Medical Systems, Minnetonka, Minn) es una malla tubular entretejida que mantiene su posición intrauretral por compresión externa, lo que preserva la permeabilidad de la uretra prostática. El dispositivo original posee un calibre 42 Fr y presentaba una superaleación metálica; la longitud de esta prótesis varía entre 1,5 y 4 cm. El dispositivo se inserta con la ayuda de una guía especial de calibre 21 Fr y un panendoscopio de 0°. A medida que transcurrre el tiempo se produce la reepitelización (idealmente, regular) que recubre los alambres de la malla. El stent puede extraerse al aferrar los 5 mm distales con una pinza y traccionar el extremo distal hacia el interior de la funda de un resectoscopio para minimizar el riesgo de traumatismo uretral durante la extracción.

El stent original tendía a acortarse durante su expansión, lo que determinó su reemplazo por otro con menor tendencia al acortamiento. Sin embargo, éste presentó mayor tendencia a la migración, por lo que debió modificarse de nuevo. Estas alteraciones obligaron a modificar el dispositivo introductor, lo que condujo a la creación del modelo más satisfactorio utilizado en la actualidad.

Chapple y col. (1990) comunicaron los resultados de una primera experiencia con el UroLume. **Doce pacientes considerados candidatos inadecuados para la intervención quirúrgica se presentaron con síntomas del tracto urinario inferior; 9 de ellos padecían retención urinaria. Los resultados del tratamiento fueron alentadores, dado que 11 recuperaron de manera satisfactoria la capacidad de orinar durante un período de seguimiento medio de 8,2 meses. La velocidad máxima de flujo urinario media después del procedimiento fue de 13,6 mL/seg.** Otro hallazgo positivo fue la baja tasa de complicaciones, que comprendieron en esencia síntomas de irritación durante la micción, de duración breve. Solo 1 de los 12 pacientes tratados manifestó insatisfacción debido a la aparición de polaquiuria y sensación de micción inminente severas (más tarde se descubrió que este individuo padecía inestabilidad del detrusor). McLoughlin y col. (1990) realizaron un estudio en una población similar. Los 19 pacientes de esta serie pa-

decían retención urinaria y en todos los casos la inserción del stent con anestesia local condujo a la recuperación de la capacidad miccional.

En un ensayo multicéntrico abierto de mayor envergadura realizado en los Estados Unidos, Oesterling y col. (1994) comunicaron los resultados del tratamiento de 126 hombres que se presentaron con síntomas del tracto urinario inferior moderados o severos (95 casos) o retención urinaria (31 casos). En este ensayo se utilizaron criterios de inclusión y exclusión estrictos, pero la aptitud para someterse a una intervención quirúrgica no fue uno de ellos. **En el grupo de pacientes sin retención urinaria 80 de los 95 sujetos se consideraron evaluables a los 12 meses y 52 a los 24 meses; el puntaje de síntomas de Madsen disminuyó de 14 a 5,9 y 5,4, respectivamente. En el grupo con retención urinaria, los 24 pacientes (de 31) evaluables a los 12 meses presentaron un puntaje de síntomas medio de 6,1. En el grupo sin retención urinaria, la velocidad máxima de flujo urinario aumentó de 9,1 a 13 y 13,1 mL/seg, respectivamente; en el grupo sin retención urinaria se documentó una velocidad de flujo urinario media de 11,7 mL/seg a los 12 meses.** En un 16% de los enfermos se comprobaron dificultades relacionadas con la inserción del dispositivo. En un 10% de los casos se observaron síntomas de irritación durante la micción.

Guazzoni y col. (1994) comunicaron los resultados de un estudio europeo en el que se utilizó el dispositivo UroLume modificado (la variedad con menor acortamiento descrita antes). En este estudio, los criterios de inclusión y exclusión tampoco incluyeron la aptitud para el tratamiento quirúrgico, de modo que en este caso el stent se presentó como una opción terapéutica para la obstrucción prostática cuya aplicación no se limitaba necesariamente a los pacientes con alto riesgo quirúrgico. En este estudio multicéntrico se trataron 135 pacientes con buen estado general (91 con síntomas del tracto urinario inferior y 44 con retención urinaria). En el grupo sin retención urinaria, 74 de los 91 pacientes se consideraron evaluables a los 12 meses. Entre ellos el puntaje de síntomas de Madsen-Iversen disminuyó de 14,1 a 6,4, pero en este estudio, la desviación estándar de la media fue mucho más significativa que en el realizado en los Estados Unidos (5,1 vs. 0,4, respectivamente); la velocidad máxima de flujo urinario aumentó de 9,3 a 15,7 mL/seg a los 12 meses, con una desviación estándar muy amplia de 6,5 (a diferencia de lo observado en el estudio realizado en los Estados Unidos). En el grupo con retención urinaria, 34 de los 44 pacientes se consideraron evaluables a los 12 meses; en este caso el puntaje de síntomas medio fue de 4,5 y la velocidad de flujo urinario media fue de 134,1 mL/seg. Las complicaciones fueron significativas en el largo plazo.

En un estudio realizado en Gran Bretaña (Bajoria y col., 1995) 44 hombres aptos para tratarse con RTUP aceptaron como alternativa la colocación de un stent UroLumen® de segunda generación. Éste se introdujo en 44 pacientes que padecían retención urinaria u obstrucción del tracto de salida vesical demostrada mediante estudios urodinámicos. Los resultados obtenidos fueron similares a los comunicados por Guazzoni y col. (1994), pero también se documentó una tasa de complicaciones relativamente elevada. Ambos grupos de investigadores describieron **hiperplasia epitelial y migración, además de los síntomas de irritación durante la micción y la eyaculación dolorosa. Estos stents de segunda generación con un "menor acortamiento" no se recomendaron para uso general**, lo que condujo al desarrollo de dispositivos de tercera generación. No obstante, Bajoria y col. (1995) afirman claramente que los stents permanentes deberían considerarse experimentales y no recomendarse para su aplicación general.

En un estudio multicéntrico se evaluaron 96 hombres no aptos para la intervención quirúrgica. De ellos, 73 se presentaron con retención urinaria aguda y 11 con retención crónica. **Inmediatamente después de la inserción del stent, 90 de los 96 enfermos recuperaron la capacidad de micción; en 2 casos fue necesario introducir un segundo stent y en otros 4 se instauró un período de drenaje con catéter suprapúbico. A los 12 meses la velocidad máxima de flujo urinario era de 15 mL/seg en el grupo con retención urinaria y de 18,1 mL/seg en el que la presentaba. La mayoría de los pacientes padeció síntomas de irritación durante períodos de hasta 3 meses, y en 15 de 27 pacientes evaluados mediante cistoscopia se observó incrustación** (Williams y col.,1993).

Es posible que la utilización de UroLume desempeñe algún papel terapéutico en pacientes con obstrucción prostática, sobre todo si se considera que no son aptos para la intervención quirúrgica. De todas maneras, el interés por este tipo de tutor pareció disminuir debido a la disponibilidad de otros enfoques terapéuticos menos invasivos, más satisfactorios para el paciente y el urólogo.

Memotherm®

El Memotherm (Angiomed) es un stent termoexpansible compuesto por una aleación de níquel-titanio que después de la expansión posee un calibre de 42 Fr. En frío, puede comprimirse y deformarse con facilidad, pero a temperatura corporal se expande hasta formar un cilindro flexible que no se acorta durante el proceso. Está compuesto por un solo alambre entretejido, lo que facilita su extracción, dado que la tracción despliega el alambre. La longitud de este dispositivo varía entre 1,5 y 8 cm, y se encuentra disponible en un kit estéril. Se inserta bajo visión directa con un telescopio de 0°.

Williams y White (1995) comunicaron los resultados del tratamiento de 48 hombres con síntomas del tracto urinario inferior y alteraciones urodinámicas que sugerían obstrucción del tracto de salida vesical. Los resultados fueron desalentadores. **Solo 37 de estos pacientes recuperaron la capacidad de micción inmediatamente después de la inserción del stent; los restantes debieron tratarse con un catéter suprapúbico durante períodos de hasta 8 semanas. Se observaron mejorías sintomáticas en muchos casos, pero la incidencia de complicaciones, incluida la migración, fue relativamente elevada. En 13 de los 48 pacientes fue necesario extraer el stent.** Los autores sugirieron que los resultados no son suficientemente satisfactorios para recomendar su comercialización.

Gesenberg y Sintermann (1998) utilizaron el Memotherm en 123 sujetos considerados de alto riesgo para la prostatectomía; 46 de ellos padecían retención urinaria. Del total, solo 52 se consideraron evaluables a los 12 meses. La velocidad máxima de flujo urinario media aumentó de 7,4 a 13 mL/seg (con desviación estándar de 6,2) y el IPSS disminuyó de 24 a 8,8 (con desviación estándar de 6,2). **Los autores notaron una mejoría considerable de la calidad de vida. Sin embargo, la tasa de complicaciones fue relativamente elevada, con infección recurrente y síntomas de urgencia urinaria en el 56%, hiperplasia urotelial en el 34% y estenosis uretrales en el 10%. También se registró una tasa elevada de retratamiento.** Los autores llegaron a la conclusión de que en este tipo de pacientes el tratamiento médico podría desempeñar un papel adicional.

Los resultados obtenidos con estos dispositivos no precisaron convencer a la mayoría de los urólogos para utilizarlos en el tratamiento de pacientes con HPB, pero es posible que este panorama se modifique en el futuro. Los stents termoexpansibles se utilizan con frecuencia para el tratamiento de afecciones cardiovasculares y estenosis biliares.

Otros tutores permanentes

El tutor ASI® (Advanced Surgical Instruments) se evaluó en varios centros médicos (Kirby y col., 1992; Kaplan y col., 1995). Este dispositivo está provisto de un balón que al insuflarse expande el stent. Los resultados preliminares sugirieron una mejoría del puntaje de síntomas (44%) y la velocidad máxima de flujo urinario (22%), pero las complicaciones impidieron recomendarlo para su utilización general. La fabricación de este stent ha sido interrumpida.

El Ultraflex® (Boston Scientific Instruments) está compuesto por una aleación de níquel-titanio que también posee la capacidad de expandirse hasta un calibre de 42 Fr al exponerse a la temperatura corporal. Este stent mide 2 a 6 cm de longitud. Se comunicaron los resultados en individuos con obstrucción prostática, pero también se estudió en un grupo de pacientes con asinergia entre el esfínter y el detrusor (Chartier-Kastler y col., 2000). Un hallazgo alentador fue la baja incidencia de hiperplasia epitelial y migración del stent.

Conclusión

En su origen los tutores prostáticos se introdujeron como tratamiento definitivo de la obstrucción prostática y sobre todo (aunque no en todos los casos) en pacientes con retención urinaria considerados candidatos inadecuados para la intervención quirúrgica. En la mayoría de los casos este enfoque terapéutico permitió la micción satisfactoria, pero la tasa de complicaciones fue relativamente elevada. Uno de estos tutores se retiró del mercado, otro aún no se aprobó para el tratamiento de trastornos prostáticos, otro dispositivo tuvo resultados variables y el mejor estudiado, el UroLume, no ha recibido mayor atención en la literatura como tratamiento específico de la HPB.

Los tutores temporarios despiertan creciente interés, pero se está modificando el concepto original de utilizar estos dispositivos como tratamiento transitorio para resolver problemas de obstrucción urinaria en los pacientes considerados no aptos para la cirugía. Los nuevos tutores, tanto biodegradables como no biodegradables, están en evaluación como método para contrarrestar la retención urinaria temporaria que a veces se manifiesta después de la ablación con rayo láser o el tratamiento con microondas transuretrales de alta energía.

ABLACIÓN TRANSURETRAL DE LA PRÓSTATA CON AGUJA

El tratamiento térmico prostático de cualquier tipo tiene por finalidad reducir la resistencia al flujo de salida y la magnitud de la obstrucción mediante un aumento de la temperatura intraprostática y la inducción de necrosis del tejido prostático. El objetivo de este enfoque es obtener una temperatura prostática mayor de 60ºC. La ablación transuretral de la próstata con aguja (ATUA) se basa en la aplicación de energía de radiofrecuencia (RF) de baja magnitud administrada mediante una aguja intraprostática que induce la necrosis localizada del tejido hiperplásico. Este método se ha utilizado para la ablación de fascículos nerviosos cardíacos en pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White (Calkins y col., 1992) y para destruir tejidos malignos (Rossi y col.,1995; Zlotta y col., 1995). Esta modalidad también se utilizó en el tratamiento del dolor crónico de la articulación cigapofisaria cervical (Lord y col., 1996). La ventaja de la ATUA radica en la posibilidad de utilizar anestesia tópica en pacientes con HPB sintomática, lo que permite inducir lesiones prostáticas muy precisas y reproducibles.

Administración de energía de radiofrecuencia

El sistema ATUA (Vidamed, Menlo Park, California) presenta un catéter especial conectado a un generador. El extremo del catéter está provisto de dos agujas ajustables que se retraen hacia el interior de dos vainas ajustables de Teflon. Estas agujas se insertan en el tejido prostático y pueden localizarse con precisión en los puntos indicados.

El generador produce una señal de RF monopolar de 490 kHz, lo que permite penetración excelente y distribución tisular uniforme. En la zona sacra del paciente se coloca una almohadilla conectada a tierra y la corriente pasa hacia esta almohadilla a través del tejido prostático. Expresado de otro modo, el calentamiento tisular es consecuencia de la resistencia tisular a la corriente en su trayecto desde el electrodo activo hacia el electrodo de retorno. El electrodo activo posee un área de superficie pequeña, y la corriente de RF se concentra en la región inmediatamente circundante a este electrodo. El electrodo de retorno es de gran tamaño, de manera que la difusión de la corriente de RF es mayor. Esta disposición permite que el calor se concentre cerca del electrodo activo en una fase temprana, lo que permite controlar con precisión el efecto tisular. **El tamaño de la lesión provo-**

cada por la RF se relaciona con la posición y la profundidad de inserción del electrodo además de la potencia aplicada y la duración del tratamiento.

La corriente de RF provoca agitación molecular o iónica con colisión de partículas que depende de la frecuencia de la energía, y este fenómeno conduce a la creación de un núcleo de calor en el seno de la próstata y lejos de la uretra (Schulman y col., 1993). La distancia de disipación limitada contribuye para minimizar el riesgo del procedimiento, dado que las corrientes de RF pueden aplicarse a los tejidos solo por contacto directo y el calor se genera en magnitudes proporcionales a 1 por arriba de la cuarta potencia del radio. Si la energía generada es demasiado elevada, la próstata se desecará con rapidez con un aumento resultante de la impedancia tisular, lo que impedirá obtener el efecto térmico deseado. Por este motivo es importante determinar el nivel de energía requerido para provocar la lesión necrótica localizada y evitar el aumento de la impedancia tisular que conduce a la carbonización del tejido prostático alrededor de la aguja como consecuencia de un exceso de energía (Schulman y col., 1993). Es importante tener presente que el calor se perderá por convección, de manera que un aumento de la vascularización puede afectar la localización de la lesión. La RF se afecta en grado significativo por la magnitud del flujo sanguíneo y casi no ejerce efectos sobre vasos mayores de 2 a 3 mm de diámetro (Organ, 1976).

Hay diferencias entre el calentamiento tisular inducido por la energía de RF y, por ejemplo, la aplicación de microondas. Las microondas tratan un área extensa y tienen mayor penetración tisular que la RF. En consecuencia, la temperatura central generada por las microondas será menor que la de la RF con el fin de preservar un nivel de calor sin riesgos en la periferia del área tratada. Por lo tanto, la terapéutica con microondas requiere mayor tiempo que el tratamiento con RF para provocar necrosis por coagulación. **La energía de RF provoca un área central mucho más caliente, con declinación muy rápida de la temperatura a medida que aumenta la distancia en relación con la aguja terapéutica.** Este fenómeno determina una generación más rápida de la lesión necrótica, pero en una superficie más pequeña (Perlmutter, 1993).

Estudios experimentales

En una serie de estudios experimentales en animales y próstatas humanas ex vivo se demostró que **el sistema ATUA es capaz de generar lesiones necróticas prostáticas de 1 cm sin dificultades ni lesiones del recto, la base vesical o la uretra prostática distal** (Goldwasser y col., 1993; Ramón y col., 1993). En otros estudios se demostró que las lesiones inducidas son claramente delimitadas y precisas en relación con los tejidos no tratados (Schulman y col., 1993). Estos investigadores también observaron que la lesión se manifestaba al inicio como un área hemorrágica a lo largo del trayecto de la aguja con una alteración ligera del color en el área circundante. La necrosis alcanzó su magnitud máxima a los 7 días, y hacia el día 15 se comprobó la presencia de tejido fibrótico.

En un interesante estudio neurohistoquímico, Zlotta y col. (1997) extirparon próstatas de pacientes programados para una prostatectomía entre 1 y 46 días después de la ATUA. Se utilizaron métodos inmunohistoquímicos con proteína anti-S100 y enolasa específica para neuronas con el fin de teñir nervios, antígenos específicos para anticuerpos antiprostáticos y antidesmina para las células glandulares y musculares. Los autores demostraron que el tamaño de la lesión de mayor magnitud varió entre 10×7 y 20×10 mm^2, y que la destrucción abarcó todos los componentes tisulares. Las lesiones se localizaron con precisión a una distancia de 0,3 cm a 1 cm de la uretra, que permaneció indemne. **En el área tratada se documentó la ausencia de tinción para antígeno prostático específico, actina de músculo liso y tejido nervioso α-adrenérgico. La ausencia de tinción positiva para las células nerviosas en las áreas tratadas se mantuvo en muestras extirpadas 24 horas después de la ATUA.**

También se observó (Issa y col.,1996) que puede tener lugar una lesión secuencial de distintos tipos de terminaciones nerviosas. **Los receptores para la óxido nítrico sintasa son las estructuras más vulnerables a la acción nociva del calor y la lesión de estos receptores es el fenómeno más temprano; la lesión máxima de los receptores α-adrenérgicos se documentó después de transcurridas 1 a 2 semanas.**

Rasor y col. (1993) estudiaron las temperaturas alcanzadas en la superficie más extensa con un monitor de temperatura infrarrojo en un modelo animal ex vivo. Estos investigadores observaron que la temperatura del núcleo central de la lesión alrededor del extremo de la aguja era de 90 a 100°C. El tiempo necesario para provocar necrosis por coagulación en la zona tratada fue de 5 a 7 minutos. En estudios de dosimetría se demostró que en el borde de la zona tratada la temperatura era de 50°.

Instrumentos

El generador produce ondas de RF monopolares de baja magnitud (alrededor de 490 kHz), lo que determina una temperatura de alrededor de 100°C en el área blanco. El generador de RF está conectado al catéter de ATUA, cuyo diseño se modificó ligeramente desde su concepción original.

En realidad el catéter para ATUA es un instrumento endoscópico diseñado con una finalidad específica. Este catéter evolucionó a partir de un dispositivo más sencillo a través del cual era posible insertar la lente de un panendoscopio. También se llevaron a cabo otras modificaciones. La versión más actualizada se conoce con el nombre de sistema Pro Vu® y, a diferencia de lo que ocurría en los primeros modelos, una parte de este dispositivo es reutilizable (figs. 40-1 y 40-2). Este nuevo dispositivo también contiene un sistema de óptica muy mejorado. Antiguamente las agujas se introducían a ciegas o se dirigían mediante una ecografía transrectal, que poseía la ventaja de determinar con precisión la distancia entre la aguja y los tejidos circundantes. Sin embargo, la visualización adecuada de la aguja que ingresa en el tejido prostático permite que el urólogo tenga una visión más clara

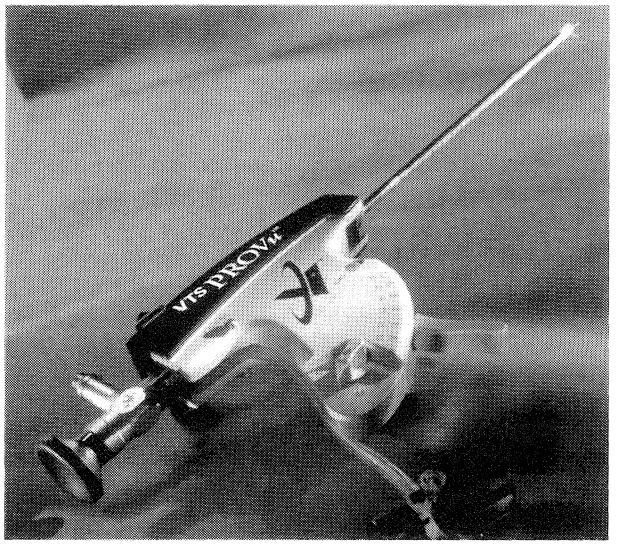


Fig. 40-1. Dispositivo ATUA, PROVu. (Gentileza de Neo Vitalis Limited, Southport, GB.)

del área de tratamiento. La modificación final se relaciona con el ángulo formado por el catéter y las agujas, que en la actualidad no es fijo. Esto significa que en el presente es posible tratar sin dificultades un cuello vesical elevado hipertrófico o un aumento de tamaño verdadero del lóbulo mediano de la próstata.

La configuración de las agujas en el interior de sus fundas protectoras garantiza que las áreas de tratamiento se encuentren en la profundidad de los lóbulos prostáticos y, por lo tanto, elimina el riesgo de lesión uretral. Dado que el tejido glandular prostático posee una cantidad limitada de terminaciones nerviosas y que las más numerosas subyacentes al epitelio uretral permanecen indemnes, este método permite utilizar anestesia tópica sin que el paciente experimente más que una pequeña molestia. Además, esta modalidad minimiza los síntomas de irritación miccionales después del procedimiento.

Tratamiento

El paciente se coloca en posición de litotomía y se aplica anestesia tópica con lidocaína al 2% (Xilocaína) por vía intrauretral. El método más apropiado es aplicar un clamp peniano durante 10 minutos y administrar un sedante por vía IV en caso de que sea necesario. La forma de anestesia considerada óptima varía según la institución; algunos adhieren a la forma descrita antes, pero otros prefieren la anestesia raquídea, o incluso general, sobre todo si no poseen experiencia con esta técnica. También puede recurrirse a un bloqueo prostático local, ya sea por vías transperineal o transrectal.

Después de las últimas modificaciones, **el catéter para ATUA se introduce bajo visión directa mediante un telescopio fibroscópico de 0º, lo que además permite que el urólogo vea las agujas que avanzan hacia la próstata. La ecografía transrectal permite apreciar la posición exacta del extremo de la aguja en el interior de la próstata.** La evaluación del tamaño prostático mediante este método antes de realizar el procedimiento permite calcular la longitud de la colocación de la aguja en el interior de la próstata; este cálculo también puede establecerse al comienzo del procedimiento mediante la ecografía que revela la posición exacta de la punta de la aguja, como se mencionó antes. Es importante recordar que la lesión térmica puede extenderse hasta una distancia de 5 a 6 mm más allá de la posición del extremo de la aguja, y este método puede provocar lesiones de hasta 20 × 10 mm. Una vez que la posición de la aguja se considere satisfactoria debe avanzarse la funda de Teflon de la parte proximal de la aguja con el fin de proteger el epitelio uretral y los tejidos subyacentes. En consecuencia, el extremo de la aguja no debe encontrarse a una distancia de menos de 5 a 6 mm del borde externo de la próstata, y la uretra estará protegida por las fundas que se extienden entre 5 y 6 mm desde el propio catéter para ATUA.

La cantidad de lesiones depende del tamaño de la próstata, pero como hay dos agujas, cada vez que se produzca una descarga del generador se producirán dos lesiones. Por lo general se recomienda provocar un par de lesiones para el tratamiento de 20 g de tejido prostático; esta relación también puede expresarse en términos de longitud, en cuyo caso un par de lesiones (o un plano de tratamiento) corresponde a 3 cm de longitud de la uretra prostática y dos planos de tratamiento corresponden a una longitud de 3 a 4 cm; por cada centímetro adicional de longitud uretral se agrega un plano de tratamiento. Este procedimiento se repite en el lóbulo opuesto de la próstata.

La potencia de RF administrada varía entre 2 y 15 W cada 5 minutos por lesión. En los modelos anteriores el tratamiento comenzaba con una corriente de baja energía, pero en el presente la totalidad del proceso térmico se automatizó y los niveles de temperatura para cada área de tratamiento se encuentran prefijados. La temperatura de la punta de la aguja varía entre 80 y 100ºC. La temperatura uretral debe mantenerse debajo de 46ºC, y la tem-

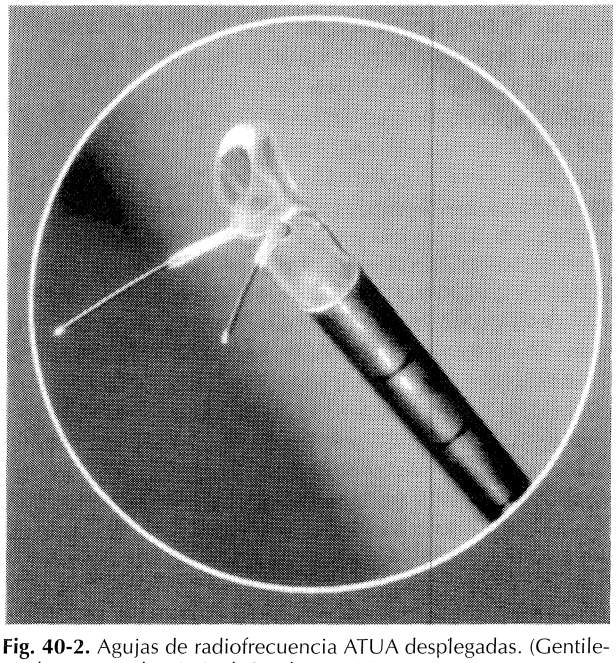


Fig. 40-2. Agujas de radiofrecuencia ATUA desplegadas. (Gentileza de Neo Vitalis Limited, Southport, GB.)

peratura en el área de lesión se mantiene durante todo el período de tratamiento.

Al final del procedimiento algunos urólogos prefieren dejar colocado un catéter durante toda la noche; otros no lo colocan y permiten que el paciente retorne a su domicilio después de una micción con sensación de vaciamiento vesical.

Resultados clínicos

En el cuadro 40-1 se ilustran los resultados de la experiencia internacional con el uso de la ATUA. Las series enumeradas consignan una cantidad muy variable de pacientes con períodos de seguimiento muy diversos. Cabe señalar que la mayoría de estas series corresponde a estudios abiertos y solo una minoría a estudios aleatorizados (Issa y Oesterling, 2000). Aunque los criterios de inclusión y exclusión fueron similares en la mayoría de las series, en realidad no son exactamente los mismos y son menos rigurosos que los empleados en estudios para la evaluación de los bloqueantes α-adrenérgicos y los inhibidores de la 5α-reductasa. El tamaño de las muestras en los distintos estudios varía entre 12 y 130 pacientes y, en muchos casos, la cantidad de pacientes seguidos durante el período de seguimiento más prolongado equivale a menos del 50% de la muestra original, lo que dificulta extraer conclusiones valederas. No obstante, el análisis global de estos estudios permite adquirir información importante.

Se realizó el seguimiento de un total de 546 pacientes durante períodos de hasta 12 meses y se comprobó aumento de la velocidad máxima de flujo urinario media de 6 mL/seg como promedio, lo que representa una mejoría promedio del 77%. El puntaje de síntomas medio disminuyó como promedio 13,1 unidades de síntomas, lo que implica una mejoría global del 58%. Aunque la mejoría general fue relativamente sistemática, hubo un espectro de mejoría. La mejoría de mayor magnitud de la velocidad máxima de flujo urinario media fue de 9,2 mL/seg (Ginnakopoulos y col., 1996), mientras que la máxima mejoría del puntaje de síntomas fue de 15,4 unidades de síntomas (Steele y Sleep, 1997). La mejoría de menor magnitud de la velocidad máxima de flujo urinario media fue de 2,7 mL/seg (Rosario y col., 1997), mientras que la mínima mejoría del puntaje de síntomas fue de 10,8 unidades de síntomas (Millard y col., 1996). Si bien la cantidad de pacientes seguidos durante períodos más prolongados es menor (176 para 24 meses de seguimiento y 88 para 36 meses), la mejoría media pareció mantenerse con el transcurso del tiempo (Issa y Oesterling, 2000).

En un ensayo aleatorizado para comparar la ATUA con la RTUP realizado en los Estados Unidos, 65 pacientes se trataron con ATUA y 56 con RTUP (Bruskewitz y col., 1998). Después de transcurrido un año, 59 de los pacientes tratados con ATUA (90%) y 47 de los tratados con RTUP (84%) se encontraban disponibles para la evaluación. **En el grupo tratado con ATUA, el puntaje de síntomas mejoró de 24,7 a 11,1 (13,6 unidades de síntomas) y la velocidad máxima de flujo urinario mejoró de 8,7 a 15 mL/seg (6,3 mL/seg). En el grupo tratado con RTUP, el puntaje de síntomas mejoró de 23,3 a 8,3 (15 unidades de síntomas) y la velocidad máxima de flujo urinario de 8,4 a 20,8 mL/seg (12,4 mL/seg).** Se consignaron con claridad los motivos de la pérdida durante el seguimiento, y la falta de eficacia del tratamiento fue la causa solo en dos de los pacientes tratados con ATUA (3,1%) y en ninguno de los tratados con RTUP. Se llegó a la conclusión de que la ATUA es una modalidad terapéutica eficaz y segura. Las complicaciones relacionadas con ATUA fueron pocas, tanto en el corto como en el largo plazo; **los acontecimientos adversos comunicados con mayor frecuencia comprendieron sangrado (32,3%), infección urinaria (7,7%) y formación de estenosis uretrales (1,5%). En los pacientes tratados con ATUA no se comprobó efecto adverso alguno sobre la función sexual.**

Estudios de presión-flujo

Se realizaron 6 estudios para evaluar la resolución de una obstrucción confirmada por estudios urodinámicos como parámetro final, y los resultados de estos estudios se resumen en el cuadro 40-2. La cantidad de pacientes incluidos en cada grupo es considerablemente variable (entre 12 y 108), al igual que la duración del seguimiento. La mayor cantidad de pacientes evaluables se registró a los 3 meses (253); el número a los 12 meses fue de 140 y disminuyó a medida que se prolongó el período de seguimiento. En todos los casos se realizaron estudios de presión-flujo antes y después del tratamiento con ATUA.

A los 3 meses de seguimiento la presión máxima media del detrusor con flujo urinario máximo fue de 85,4 cm H_2O, y 3 meses después del tratamiento con ATUA este

Cuadro 40-1. *Estudios basados en la aplicación de la ablación transuretral con aguja con seguimiento de 12 meses*

		Puntaje de síntomas		*Velocidad máxima de flujo urinario*	
Referencia	*Pacientes (N)*	*Preop.*	*Posop.*	*Preop.*	*Posop.*
Roehrborn y col. (1998)	130	23,7	11,9	7,8	14,6
Bruskewitz y col. (1998)	65	24,7	11,1	8,7	15,0
Schulman y col. (1993)	36	21,6	7,8	9,9	16,8
Campo y col. (1997)	72	20,8	6,2	8,2	15,9
Ramon y col. (1997)	68	22,0	10,0	8,8	11,5
Rosario y col. (1997)	58	22,0	10,0	8,8	11,5
Steele y Sleep (1997)	41	22,4	7,0	6,6	10,2
Millard y col. (1996)	20	19,0	8,2	3	11,4

Cuadro 40-2. *Estudios de presión-flujo después de la ablación transuretral con aguja con seguimiento de 12 meses*

		Presión del detrusor con flujo máximo	
Referencia	*Pacientes (N)*	*Preop.*	*Posop.*
Campo y col. (1997)	72	85,3	63,7
Steele y Sleep (1997)	29	92,4	72,9
Rosario y col. (1997)	39	97,0	84,0
Millard y col. (1996)	20	70,7	59,9

parámetro descendió a 64,8 cm H_2O (disminución promedio del 20%). El espectro de presión máxima del detrusor a los 3 meses fue de 53,2 a 79 cm H_2O. Estos valores promedio no permiten extraer muchas conclusiones valederas debido a la variabilidad en las distintas series, pero en la mayoría se refleja un descenso de la Pdet Qmáx, aunque no es posible confiar en la mejoría de la obstrucción en todos los casos. A los 12 meses de seguimiento, la Pdet Qmáx promedio fue de 91,6 cm H_2O antes del tratamiento y de 73,5 cm H_2O después de él. En todas las series evaluadas se documentó una disminución pequeña de la diferencia en relación con la observada a los 3 meses.

Efectos adversos

Los efectos adversos registrados en el estudio aleatorizado efectuado en los Estados Unidos (Bruskewitz y col., 1998) ya se mencionaron. **Sin duda, la complicación que se manifestó con mayor frecuencia fue la retención urinaria postratamiento, que varió entre el 13,3 y el 41,6%.** Es de esperar que durante el curso de las primeras 24 horas la retención urinaria afecte a alrededor del 40% de los pacientes. **El segundo efecto adverso más frecuente fue la aparición de síntomas de irritación durante la micción, que afectaron a alrededor del 40% de los pacientes durante el período posablación temprano.** Esta incidencia elevada de síntomas de irritación es sorprendente si se piensa en el mecanismo responsable de la ATUA, pero los síntomas por lo general son leves y remiten en el curso de 1 a 7 días.

La infección urinaria no se comentó en todas las series publicadas, pero se comunicó en hasta un 3,1% de los pacientes. Se recomienda administrar un tratamiento profiláctico con antibióticos con el régimen que suele utilizarse para otros procedimientos endoscópicos. Este enfoque permite prevenir numerosas infecciones sintomáticas capaces de provocar orquiepididimitis o sepsis significativa. **Las estenosis uretrales son complicaciones infrecuentes, dado que la incidencia máxima comunicada fue del 1,5%.** La hematuria se observa en un porcentaje importante de pacientes tratados, pero este trastorno casi siempre es leve y de duración breve. **Todo sujeto que consuma aspirina en cualquier dosis debe interrumpir el uso de este agente 7 días antes del procedimiento.**

La disfunción sexual es rara después de la ATUA. La incontinencia urinaria no se comunicó en ninguna de las series publicadas.

Reoperación

La tasa de reoperación relacionada con la ATUA debe compararse con la de la RTUP. **Aunque el 14% de reoperaciones por falta de eficacia del tratamiento primario con ATUA puede parecer bajo, se observó en menos de 2 años** (Schulman y Zlotta, 1995). **Además, la tasa del 12,7% comunicada por Steele y Sleep (1997) también se registró en el curso de 2 años.** En el ensayo multicéntrico comunicado por Ramon y col. (1997), en 9 de 76 casos se consideró que la falla terapéutica se debió a la ausencia de mejoría de la velocidad máxima de flujo urinario. En 8 de estos pacientes no se observó una mejoría sintomática, pero en 5 casos mejoró la calidad de vida.

Indicaciones

Los pacientes con mayores probabilidades de beneficiarse con la ATUA son los que presentan aumento de tamaño del lóbulo lateral y una próstata de 60 g o menos (Naslund, 1997). Es posible tratar próstatas de mayor tamaño, pero es evidente que el tiempo operatorio será mayor debido a la necesidad de tratar cada centímetro de próstata adicional. Los pacientes con próstata de mayor tamaño, hipertrofia pura del cuello vesical o aumento de tamaño del lóbulo mediano no son los candidatos ideales para este tipo de tratamiento, pero de todos modos pueden tratarse con esta modalidad; por ejemplo, el aumento de tamaño del lóbulo mediano puede tratarse mediante la rotación del catéter para ATUA de manera que las agujas se dirijan hacia atrás, tomando la precaución de evaluar la profundidad de la penetración de las agujas en el tejido prostático.

Conclusiones

El procedimiento ATUA es sencillo de llevar a cabo y la tecnología experimenta una mejoría continua. En la medida en que la ATUA se realice con cuidado teniendo presente la colocación de las agujas y la profundidad de la penetración intraprostática, las complicaciones serán mínimas. La combinación de la mejor visión endoscópica de las agujas y la mayor precisión de colocación mediante ecografía transrectal permite un grado elevado de eficacia con **una mejoría del puntaje de síntomas medio de 13,1 unidades y de la velocidad máxima de flujo urinario media de 6 mL/seg doce meses después de administrado el tratamiento. Es posible predecir que un 12,7 a un 14% de estos pacientes requerirá alguna otra modalidad de tratamiento en el curso de los 2 años posteriores a la ATUA. Ésta puede llevarse a cabo con anestesia tópica o un bloqueo de próstata o perineal locales, de manera que no está contraindicada en pacientes de alto riesgo. Alrededor de un 40% de los enfermos padecerá retención urinaria en el curso de las primeras 24 horas. La eficacia de esta modalidad en el largo plazo no ha sido claramente evaluada, dado que no se publicaron series numerosas de pacientes seguidos durante períodos prolongados.**

TRATAMIENTO CON MICROONDAS TRANSURETRALES

El tratamiento con microondas transuretrales (TMTU) se investigó en forma exhaustiva y se utilizó con frecuencia durante los últimos 10 años. Muchos urólogos consideraron a esta modalidad muy eficaz para el tratamiento de pacientes con síntomas del tracto urinario inferior, pero otros piensan que no debería ocupar un lugar en el arsenal terapéutico de la HPB. El TMTU se evaluó clínicamente en muchos centros médicos del mundo, aunque la gran cantidad de pacientes que se incluyó en estudios abiertos no comparativos podría sorprender a algunos urólogos. A diferencia de lo que ocurre con muchas de las otras modalidades terapéuticas mínimamente invasivas, investigadores de diferentes centros médicos también examinaron con cuidado el fundamento racional del efecto del TMTU sobre los síntomas del paciente. Además, desde una perspectiva tecnológica la técnica del TMTU evolucionó de una técnica de baja energía a una de alta energía (figs. 40-3 y 40-4), lo que tal vez indique que esta modalidad podría desempeñar un papel para el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior en el futuro.

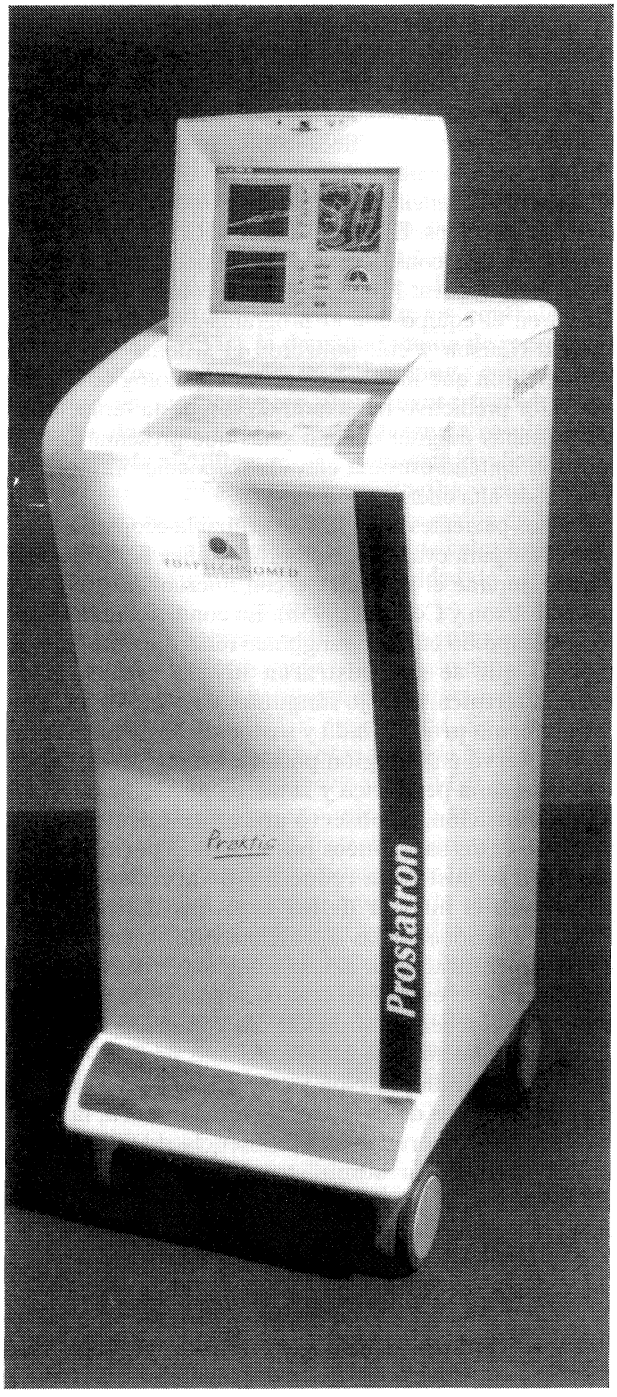


Fig. 40-3. El dispositivo Prostatron. (Gentileza de Urologix, Inc., Minneapolis, Minn.)

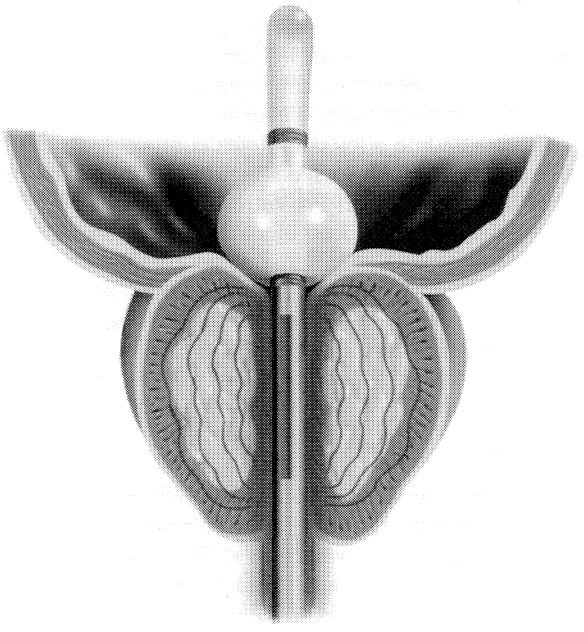


Fig. 40-4. Antena del Prostatron para el tratamiento de la zona de transición. (Gentileza de Urologix, Inc., Minneapolis, Minn.)

El método transuretral utilizado en la actualidad deriva de los dispositivos transrectales que generaban una temperatura entre 42 y 44°C. Los resultados con esta modalidad de tratamiento fueron desalentadores, lo que condujo al desarrollo de catéteres transuretrales que permitían administrar una temperatura más elevada a la vez que enfriaban la mucosa uretral. En uno de estos dispositivos que se utilizan en la actualidad (Prostatron), el líquido refrigerante en los catéteres mantiene la temperatura uretral alrededor de los 44°C o menos, mientras que la temperatura prostática puede llegar a los 70°C. En los primeros estudios experimentales (Magin y col., 1980; Harada y col., 1985; Leib y col., 1986) se demostró que la energía de microondas puede generar temperaturas prostáticas elevadas sin afectar las estructuras circundantes en animales de experimentación.

Los primeros estudios clínicos con sondas transrectales tuvieron resultados relativamente satisfactorios (Yerushalmi y col., 1985; Servadio y col., 1987), pero los re-

sultados globales fueron desalentadores en comparación con controles con tratamiento simulado y no indicaron que la profundización de este tipo de terapéutica sería beneficiosa para los pacientes (Zerbib y col., 1992). Las modificaciones ulteriores condujeron a la aplicación de microondas transuretrales, y el desarrollo posterior de este método condujo a los complejos equipos que se utilizan en la actualidad. Los dos aparatos empleados con mayor frecuencia son el Prostatron y el Targis, pero hay muchos otros que inducen efectos similares. El Prostatron funciona con tres programas de computación diferentes que abarcan un espectro de energía que comprende desde un nivel relativamente reducido a uno elevado: las versiones Prostasoft 2.0, 2.5 y, en época más reciente, 3.5.

Mecanismo de acción

Los efectos del TMTU sobre los tejidos prostáticos se estudiaron de manera exhaustiva y se postularon diversas teorías que no se excluyen entre sí. Estas hipótesis comprenden las modificaciones de la temperatura y el flujo sanguíneo prostáticos, las lesiones de las terminaciones nerviosas simpáticas y la inducción de apoptosis.

Temperatura y flujo sanguíneo

Se realizaron varios estudios que describen el mapa térmico intersticial prostático en perros y seres humanos (Astrahan y col., 1991; Kaplan y col., 1992; Roehrborn y col., 1992; Devonee y col., 1993). En todos se demostraron **variaciones de la temperatura en el adenoma prostático, con un área periuretral y ciertos tejidos circundantes (p. ej., el recto) con temperaturas relativamente reducidas.** Algunos de estos ensayos abarcaron una cantidad limitada de zonas de medición, se basaron en el monitoreo periódico (en lugar de continuo) de la temperatura y tuvieron dificultades para colocar las sondas térmicas.

En un importante estudio basado en la colocación precisa y cuidadosa de las sondas térmicas, Larson y Collins (1995) midieron gradientes de temperatura en el interior de la próstata. El método de mapeo térmico intersticial utilizado por estos investigadores se basó en la colocación de termosensores mediante un sistema de imágenes ecográficas biplanares; este enfoque permitió la colocación precisa de la aguja tanto en sentido anteroposterior como longitudinal. Los autores incrementaron la potencia de las microondas en 5 W hasta llegar a un máximo de 36 W en el curso de 11 minutos, a partir de entonces mantuvieron una potencia promedio de 31,4 W. **En un paciente representativo, la temperatura uretral alcanzó un nadir de 21,7°C y luego aumentó de manera progresiva a 40,1°C para permanecer entre 38,7°C y 41,1°C durante el resto del tratamiento. La temperatura rectal no mostró una declinación inicial sino que permaneció entre 37,7 y 39,1°C todo el tratamiento. La temperatura prostática a 5 mm en dirección radial desde la uretra llegó a 62,4°C alrededor de 7 minutos después de la aplicación de la potencia máxima inicial y permaneció entre 60,9 y 68,7°C. A 10 mm en dirección radial desde la uretra, la temperatura promedio fue de 50,5°C, mientras que a 15 mm no había diferencias con las temperaturas uretral o rectal** (Larson y Collins, 1995a; Larson y col., 1998a).

Se observó que las alteraciones histopatológicas se relacionan con los incrementos de la temperatura en las distintas áreas prostáticas (Larson y col., 1996). **Los autores observaron que los tejidos expuestos a una temperatura mínima de 45°C durante alrededor de 60 minutos desarrollaron un proceso de necrosis hemorrágica con destrucción tisular uniforme. Los tejidos viables y los necróticos estaban separados por un borde delimitado con claridad.** Los cambios histológicos se relacionan con el aumento de la temperatura en el interior de la próstata, y se consideró que era improbable que las diferencias de los resultados terapéuticos se debiesen a las diferencias de sensibilidad térmica entre los elementos estromales y epiteliales. No obstante ello, hay algunas discrepancias relacionadas con la interpretación de estos hallazgos. En un estudio con RM, Nordenstam y col. (1996) no consideraron que la necrosis prostática fuese significativa. Asimismo, D'Ancona y col. (1999) utilizaron el equipo con el programa Prostasoft de alta energía (Larson y col. utilizaron el sistema Targis T3) y observaron que los parámetros histopatológicos tuvieron valor predictivo moderado de respuesta terapéutica; las próstatas de gran tamaño y las que presentaban una relación epitelio/estroma elevada respondieron mejor al TMTU de alta energía.

En dos pacientes con HPB se utilizó la ecografía Doppler color para evaluar las modificaciones del flujo sanguíneo durante el tratamiento con microondas transuretrales (Larson y Collins, 1995b). En condiciones de reposo se comprobó un flujo sanguíneo relativamente bajo. **A medida que se administraron niveles crecientes de energía térmica, el flujo sanguíneo comenzó a aumentar en forma pronunciada y sostenida. Este incremento se observó en la región posterior de la próstata, incluida la zona periférica y la mitad posterior de la zona de transición. Se observó un reclutamiento importante de vasos sanguíneos posteriores y periuretrales. También se postuló la reducción de la resistencia periférica en el interior de los vasos prostáticos.** Estos autores relacionaron las alteraciones de la temperatura con las modificaciones histopatológicas y del flujo sanguíneo solo se evaluó en dos pacientes y los hallazgos observados deben confirmarse en forma experimental mediante un método de estimación más preciso.

En otro estudio, Larson y col. (1998b) demostraron que en términos de patrones de temperatura, la antena Targis (al operar a una frecuencia de 902 a 1.928 MHz) permitió la administración más eficiente de energía térmica que la antena Prostatron (operando a una frecuencia de 1.296 MHz).

Degeneración de los nervios simpáticos

En un estudio histopatológico, 10 pacientes recibieron TMTU y algunos días después se sometieron a prostatectomía a cielo abierto (Perachino y col., 1993). En este ensayo se obtuvieron numerosas muestras prostáticas que

abarcaron desde el tejido prostático periuretral hasta una profundidad de 2,5 cm. Las muestras se tiñeron con hematoxilina-eosina y con S100, enolasa específica para neuronas y vimentina. Los autores documentaron la presencia de microabscesos, necrosis epitelial y vasculitis prostática. **En comparación con los controles se observó una alteración de las fibras nerviosas con virtual desaparición de los axones. En este estudio se sugirió que uno de los mecanismos subyacentes a la mejoría de los síntomas inducida por el TMTU era la lesión térmica de las fibras adrenérgicas.** Los autores no intentaron cuantificar estos hallazgos y consideraron que las variaciones de la respuesta observadas a veces se debían a la cantidad variable de terminaciones nerviosas presentes en distintas áreas de la próstata.

Esta teoría se sustenta por los resultados de un estudio de la densidad de adenorreceptores α_1 en la próstata humana después del TMTU. Se realizaron ensayos de fijación de radioligandos con ^{3}H-prazosina en el tejido prostático de 25 pacientes, 10 de ellos tratados con anterioridad con TMTU. Se demostró que la fijación era saturable y se identificó una clase única de sitios de fijación de alta afinidad en todos los casos. **En los controles (no tratados con TMTU), la densidad media de receptores adrenérgicos α_1 fue de 96,4 fmol/mg, contra 71,3 fmol/mg en los pacientes previamente tratados con anterioridad con TMTU; esta diferencia resultó estadísticamente significativa.** La constante de disociación media fue 0,56 en ambos grupos (Bdesha y col., 1996). Estas observaciones sugieren que en la región de la próstata sometida a la intensidad máxima de calor tuvo lugar una reducción significativa de la densidad de adrenorreceptores α_1.

En fecha más reciente se llevó a cabo otro estudio para evaluar esta hipótesis, pero en este caso con una metodología distinta. Diez pacientes se trataron con TMTU 1 semana antes de una RTUP programada. Se obtuvieron muestras de biopsia a una profundidad de 5 a 6 mm y se las tiñó con hematoxilina-eosina y anti-PGP 9.5; este último es un producto genético que actúa como marcador nervioso inespecífico y es inmunorreactivo a todas las neuronas. Este método permitió detectar fibras nerviosas en la capa epitelial, la lámina propia y la capa muscular lisa uretrales de los controles. **Casi todas las muestras de biopsia obtenidas en pacientes que habían recibido TMTU revelaron fibras nerviosas en la capa epitelial y la lamina propria uretrales, pero estas fibras no se encontraron en la capa muscular lisa uretral de casi todos los pacientes** (Brehmer y col., 2000).

Inducción de apoptosis

Se seleccionaron 7 pacientes, todos ellos con próstatas de más de 100 g de peso, para efectuar una prostatectomía a cielo abierto; todos estos pacientes habían recibido TMTU con el equipo ECP (Comair, Suecia) a una frecuencia de 915 MHz 2 horas una semana antes de la operación. Las muestras de biopsia se tiñeron con hematoxilina-eosina y se verificó la apoptosis con la técnica de marcado del extremo dentado desoxinucleotidil (TUNEL) en cortes que revelaron alteraciones histopatológicas que sugerían apoptosis, como presencia de núcleos picnóticos y segregación de la cromatina. Con frecuencia se detectaron áreas de necrosis prostática a una profundidad de 4 a 5 cm. Por fuera de estas áreas necróticas se observó una mezcla de áreas normales y apoptóticas, estas últimas confirmadas mediante TUNEL. El autor observó que **el área de lesión tisular hallada después del TMTU era relativamente pequeña en comparación con el volumen total de la próstata** (Brehmer, 1997). **El calor se señaló como responsable de la apoptosis, pero no se postularon mecanismos que pueden explicar este fenómeno.**

En otro estudio, Brehmer y Svensson (2000) cultivaron células estromales prostáticas de pacientes tratados con TMTU. Con ulterioridad estas células se tiñeron para la detección de diversas proteínas citoesqueléticas, evaluadas para establecer el grado de apoptosis mediante el examen con el microscopio óptico de células teñidas con la tinción nuclear de Giemsa, examinadas con el microscopio electrónico y evaluadas con la determinación de la actividad similar a caspasa-3 (uno de los efectos principales de la apoptosis). Los cultivos celulares se expusieron a un medio moderadamente hipertérmico (47°C). **Veinticuatro horas después de la exposición al calor se comprobó la apoptosis de un 76% de las células y se observó proceso de necrosis en solo un 14% de ellas.** La actividad caspasa (indicadora de apoptosis) aumentó hasta alrededor de 6 veces hacia las 24 horas posteriores al tratamiento. **Se observó que la aplicación de calor moderado durante un período más prolongado fue el medio más eficaz para inducir apoptosis. La aplicación de temperaturas más elevadas durante períodos más breves provocó mayor grado de necrosis celular.** Se consideró que in vivo podría haber otros factores que modificaran el grado de apoptosis resultante, como las interacciones entre el estroma y el epitelio prostáticos o la disipación del calor secundaria al incremento del flujo sanguíneo.

Por lo tanto, en estos estudios se demostró que puede haber diversos factores implicados en el mecanismo de acción del TMTU. Las temperaturas elevadas provocan necrosis de las células prostáticas, mientras que temperaturas más bajas durante un período de aplicación más prolongado inducen muerte celular programada o apoptosis. Es posible que un flujo sanguíneo prostático de mayor magnitud que el observado durante el tratamiento disipe el calor y que este fenómeno modifique la inducción de apoptosis. También se cuenta con evidencias que indican que el TMTU provoca alteraciones de los adrenorreceptores α_1 del músculo liso prostático y que este proceso sea otro mecanismo responsable de los efectos clínicos del TMTU, pero esta acción depende de la cantidad de terminaciones nerviosas en el área prostática tratada. Bolmsjo y col. (1998) comunicaron los resultados de otro estudio destinado a investigar el efecto combinado de estos hallazgos y evaluar la contribución relativa de varios de estos mecanismos.

Resultados clínicos

La literatura relacionada con el TMTU se caracteriza por la descripción de una gran cantidad de estudios abier-

tos (un número muy superior al relacionado con otras modalidades tecnológicas para el tratamiento de la HPB). Muchos de éstos son de breve duración y algunos de los que avalan la utilización de esta modalidad terapéutica en el largo plazo solo presentaron un pequeño porcentaje de pacientes que llegaron a lo que podría considerarse un seguimiento prolongado. No obstante, también se realizaron varios estudios planificados de manera apropiada, en la que se comparó el método con un tramiento simulado o con RTUP. La conclusión es que los equipos que administran niveles de potencia más elevados tienen mejores resultados que los de potencia más reducida. Por otra parte, la aplicación de mayor nivel de energía complica el procedimiento en la medida en que aumenta el requerimiento de sedación o anestesia.

En dos de los primeros estudios se evaluó la utilización del equipo Prostatron de baja energía en una pequeña cantidad de pacientes. En el primero **se trataron 37 pacientes que a los 3 meses mostraron mejoría del puntaje de síntomas de Boyarsky de 12 a 8 y aumento de la velocidad máxima de flujo urinario de 8,4 a 10,8 mL/seg** (Devonec y col., 1991). Si bien estas diferencias no son clínicamente notables, son estadísticamente significativas. En otro estudio se trataron 19 pacientes con síntomas del tracto urinario inferior sin retención urinaria (Carter y col., 1991), pero solo 9 pudieron evaluarse a las 12 semanas. En estos pacientes el puntaje de síntomas medio mejoró de 12 a 2,8 y la velocidad máxima de flujo urinario media aumentó de 8,2 a 14,3 mL/seg. Sin embargo, este estudio podría cuestionarse porque menos de la mitad de los casos se encontraban disponibles para la evaluación a las 12 semanas y las desviaciones estándar de la media para la velocidad máxima de flujo urinario fueron de gran magnitud. Estos resultados fueron adecuadamente presentados en térmicos de alteraciones histopatológicas y aspectos técnicos, y estimularon a muchos urólogos a evaluar los resultados del TMTU en sus propios servicios.

En este estadio del desarrollo tecnológico prevalecía el concepto de que el tratamiento con calor, aun con baja energía, inducía necrosis del tejido prostático. Los conceptos de inducción de lesiones de los nervios simpáticos y apoptosis fueron introducidos en una fase ulterior.

Estudios abiertos

A continuación solo realizaremos una revisión de los estudios con seguimiento de un año o más, con el fin de comentar los resultados en el mediano o el largo plazo. En un estudio realizado con Prostatron y el software 2.0 (Blute y col., 1993) se evaluaron 150 pacientes; en un 44% de estos casos fue necesario recurrir a la administración de sedantes por vías oral o IV. De los 150 pacientes se presentaron los resultados de 118 para quienes se contaba con puntajes de síntomas de Madsen antes de la terapéutica y a los 12 meses del tratamiento, y 104 pacientes con datos de velocidad máxima de flujo urinario. **El puntaje de síntomas mejoró de una media de 13,7 a 5,4 y la velocidad máxima de flujo urinario mejoró de 8,5 a 11,3 mL/seg. Cuarenta y tres pacientes (36%) requirieron cateterización por retención urinaria; en un 63% de estos casos duró una semana o menos, pero en cuatro casos la sonda debió permanecer durante más de 30 días.** En otro estudio con el mismo dispositivo se trataron 30 pacientes, de los cuales 20 se consideraron evaluables al año. En estos casos la mejoría del puntaje de síntomas medio fue de 16,5 a 6,9 y la mejoría de la velocidad máxima de flujo urinario de 7,2 a 10,7 mL/seg (Homma y Aso, 1993). El estudio comunicado en 1996 por Baba y col. comprendió a 135 pacientes tratados con el mismo dispositivo; si bien estos autores se refieren al "mantenimiento de la respuesta", puede apreciarse que menos del 20% del total se siguió durante 2 años y menos del 50%, durante 12 meses. Los investigadores observaron que hacia los 2 años se habían perdido 61 pacientes para el seguimiento. En los sujetos evaluables al año se documentó el mismo aumento de 3 mL/seg de la velocidad máxima de flujo urinario.

En un estudio abierto de 4 años se siguieron 187 pacientes tratados con el equipo Prostatron y el software 2.0 (Hallin y Berlin, 1998). Al final del período de 4 años se contaba con 56 enfermos para la evaluación, aunque solamente 9 de los no evaluables se habían perdido para el seguimiento (el destino del resto era conocido). En 97 de estos sujetos fue necesario recurrir a una nueva modalidad terapéutica para el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior. Las tasas de satisfacción fueron del 62% al año, el 34% a los 2 años y el 23% a los 4 años; momento en el que un 66% de los pacientes había requerido un nuevo tratamiento y el 11% se manifestó insatisfecho. Los autores pensaron que los pacientes que respondieron mejor al tratamiento fueron los que presentaron velocidad máxima de flujo urinario de 10 mL/seg o más o los individuos con puntaje de irritación inicial dentro de los valores más bajos. La falta de respuesta al TMTU pero el hallazgo de algunos resultados positivos durante un período prolongado ya se comentó antes. Blomqvist y col. (1997) comunicaron los patrones de tratamiento después de la introducción del TMTU en Suecia. Estos investigadores observaron que la cantidad de procedimientos de TMTU realizados en Suecia aumentó con rapidez después de la introducción de la técnica, pero que luego declinó con la misma celeridad. Tres años después de la introducción de fármacos para el tratamiento de la HPB la cantidad anual de pacientes que recibían tratamiento farmacológico era mayor que la de tratados con RTUP y TMTU combinados.

También se llevaron a cabo estudios de presión-flujo en pacientes tratados con TMTU de baja energía (De la Rosette y col., 1995; Tubaro y col., 1995). Estos autores **no observaron modificaciones apreciables de la presión del detrusor con flujo máximo de orina a los 6 meses, pero observaron una mejoría marginal (aunque no estadísticamente significativa) en los pacientes con obstrucción constrictiva, en comparación con los que presentaban obstrucción compresiva.** Por último, una serie de individuos tratados con Prostatron 2.0 se siguió durante un período de hasta 5 años (Keijzers y col., 1998). De los 231 pacientes tratados, solo 89 llegaron a los 5 años de seguimiento sin requerir otro tratamiento para la HPB. **La cantidad total de pacientes tratados en 6 centros europeos fue de 1.092. En términos glo-**

bales, la velocidad máxima de flujo urinario aumentó entre 2 y 3 mL/seg y la tasa de retratamiento fue relativamente elevada (Francisca y col., 1999).

Se pensó que el aumento del nivel de energía podía mejorar los resultados del TMTU. De 85 pacientes tratados con protocolos Prostasoft 2.5, 74 fueron evaluables al año (De Wildt y col., 1996b). **El puntaje de síntomas Madsen promedio mejoró de 13,9 a 5,8 y la velocidad máxima de flujo urinario media aumentó de 9,4 a 14,9 mL/seg. La presión del detrusor con máximo flujo urinario mejoró de una media de 63,6 a 38,9 cm H_2O a las 26 semanas.** Un grupo europeo (De la Rosette y col., 1996) comunicó los resultados de otro estudio de 116 pacientes utilizando el mismo protocolo; en éste, 67 pacientes completaron las 52 semanas de seguimiento. El puntaje de síntomas Madsen promedio mejoró de 13,6 a 4,9, y la velocidad máxima de flujo aumentó de 9,6 a 14,5 mL/seg. En fecha más reciente se introdujo el protocolo Prostasoft 3.5 con buena tolerancia de los pacientes (Francisca y col., 2000a). Los resultados preliminares con este protocolo en una pequeña cantidad de enfermos indicaron cierto grado de beneficio (Floratos y col., 2000).

Se realizó un estudio abierto de envergadura con el uso del algoritmo de 30 minutos para el TMTU de alta energía con el protocolo Prostasoft 3.5 (De la Rosette y col., 2000). De 108 pacientes tratados, 86 fueron evaluables a los 6 meses (y solo 41 al año). A los 6 meses se observó mejoría del IPSS de 20 a 9,3 y la velocidad máxima de flujo urinario aumentó de 9,5 a 14,6 mL/seg. La presión máxima del detrusor con flujo máximo de orina disminuyó de 58,7 cm H_2O iniciales a 46,9 cm H_2O iniciales de 6 meses de tratamiento. Como se observa en el nomograma de Abrams-Griffiths, esta modificación representó un desplazamiento de la zona obstruida hacia la zona dudosa en la mayoría de los casos. La duración media del cateterismo uretral después del tratamiento fue de 17,9 días, con un espectro de 6 a 62 días. Los autores comentaron que después de transcurridos 3 meses habían desaparecido todas las complicaciones relacionadas con el tratamiento. Se observó que la terapéutica más rápida representó un progreso en relación con los métodos previos desde la perpectiva de la tolerancia, pero no desde el punto de vista de las mejorías subjetivas y objetivas, que fueron iguales que las observadas con el protocolo Prostasoft 2.5.

En un estudio basado en el uso del dispositivo de alta energía Urologix T3 se observó que después de un año de tratamiento el puntaje de síntomas mejoró en el orden de un 63% y la velocidad máxima de flujo urinario en un 64%. Los estudios urodinámicos revelaron una mejoría de mayor magnitud en pacientes con obstrucción marginal que en los que presentaban obstrucción indudable (Javlé y col., 1996).

En un ensayo prospectivo de cohorte, 31 pacientes con retención urinaria aguda se trataron con el equipo Targis (Djavan y col., 1999[a]). **Después de 4 semanas de tratamiento, 29 de los 31 pacientes recuperaron la capacidad de orinar con normalidad, y el período medio, transcurrido hasta la micción espontánea fue de 3 semanas. La velocidad máxima de flujo urinario mejoró de manera gradual hasta alcanzar su valor máximo a las 12 semanas.** Los autores sugirieron que este tipo de tratamiento podría ser útil en pacientes que se presentan con retención urinaria aguda pero que no son candidatos adecuados para la intervención quirúrgica.

TMTU frente a un procedimiento simulado

En un estudio en el corto plazo (3 meses) se comparó el TMTU con Prostasoft 2.0 (21 pacientes) con un procedimiento simulado (19 pacientes) (Ogden y col., 1993). El promedio del puntaje de síntomas de Madsen mejoró de 14,2 a 12,8 en el grupo asignado a procedimiento simulado y de 14,5 a 4,3 en el que recibió TMTU. La velocidad máxima de flujo urinario aumentó de 8,6 a 9,2 mL/seg en el grupo con procedimiento simulado y de 8,5 a 13 mL/seg entre los que recibieron TMTU. En otro estudio 50 pacientes se distribuyeron al azar en un grupo tratado con TMTU y en uno tratado con un procedimiento simulado (De la Rosette y col., 1994). Veinticuatro de los 25 asignados a cada uno de los grupos fueron evaluables a las 12 semanas. El puntaje promedio de síntomas de Madsen mejoró de 12,1 a 8,2 en el grupo con procedimiento simulado y de 13,2 a 5,9 entre los que recibieron TMTU. La velocidad máxima de flujo urinario aumentó de 9,7 a 9,5 mL/seg en los tratados con el procedimiento simulado y de 9,6 a 13 mL/seg en los tratados con ratado con TMTU. **En un ensayo realizado en los Estados Unidos, 110 pacientes se asignaron al azar para un procedimiento simulado (35 pacientes) o TMTU (75 pacientes)** (Blute y col., 1996). **Después de transcurridos 3 meses, el puntaje de síntomas mejoró de 14,9 a 10,8 en el grupo con procedimiento simulado y de 13,9 a 6,3 en el que recibió TMTU. La velocidad máxima de flujo urinario aumentó de 7,4 a 9,4 mL/seg en el grupo de control y de 7,2 a 11,5 mL/seg en el que recibió TMTU.**

Un ensayo aleatorizado y controlado comparó TMTU con Prostatron 2.0 con un procedimiento simulado (Nawrocki y col., 1997). Este estudio comprendió tres grupos de tratamiento: el grupo 1 se trató con TMTU estándar; el grupo 2 recibió un procedimiento simulado y el grupo 3 no se sometió a tratamiento alguno. Los pacientes se siguieron durante un período de hasta 6 meses después del tratamiento. En el grupo 1 el puntaje de síntomas de la American Urological Association (AUA) mejoró de 19 a 9,5; en el grupo 2 esta mejoría fue de 17,5 a 9,5 y en el grupo 3 de 18 a 17. La velocidad máxima de flujo urinario se modificó de 8,83 a 9,94 mL/seg en el grupo 1, de 9,44 a 9,49 en el grupo 2 y de 8,79 a 8,47 mL/seg en el grupo 3. Estas observaciones indican que el grado de mejoría de la velocidad máxima de flujo urinario fue similar más allá de que el aparato estuviese encendido o apagado, o que los pacientes no recibiesen tratamiento alguno.

Sin embargo, la mejoría sintomática fue mayor que en los que no recibieron tratamiento, pero una vez más los resultados fueron similares con el aparato encendido o apagado.

En otro estudio con el equipo de microondas Dornier, 147 pacientes se trataron con TMTU y 73, con un procedimiento simulado (Roehrborn y col., 1998). El puntaje

de síntomas mejoró de 23,9 a 18 en el grupo con tratamiento simulado y de 23,6 a 12,7 en el grupo que recibió TMTU. La velocidad máxima de flujo urinario aumentó de 8,1 a 9,8 mL/seg en el grupo con tratamiento simulado y de 7,7 a 10,7 mL/seg en el grupo asignado a TMTU; todas estas observaciones se llevaron a cabo a los 6 meses. En otro estudio basado en el uso del aparato Targis T3, 125 pacientes recibieron TMTU y 44 un procedimiento simulado; los resultados se revisaron a los 6 meses (Larson y col., 1998[a]). **El puntaje de síntomas mejoró de 21,3, a 14,3 en el grupo con tratamiento simulado y de 20,8 a 10,5 en el grupo TMTU. La velocidad máxima de flujo urinario aumentó de 7,8 a 9,8 mL/seg en el grupo de control y de 7,8 a 11,8 mL/seg entre los que recibieron TMTU.**

En otro estudio controlado con un procedimiento simulado y basado en el uso del sistema ECP (Brehmer y col., 1999), la revisión de los pacientes se efectuó al año y se comprobó un aumento de la velocidad máxima de flujo urinario de 3,6 mL/seg en el grupo asignado a TMTU y de 0,4 mL/seg en el grupo de control. Las modificaciones del puntaje de síntomas fueron similares en ambos grupos, con una mejoría algo menor en el grupo que recibió el procedimiento simulado.

Por último, consideramos apropiado incluir en esta sección los resultados de un estudio en el que además de realizar TMTU con el aparato Targis se administraron bloqueantes α-adrenérgicos, ya sea como tratamiento coadyuvante o neoadyuvante. Se observó que este enfoque mejoró los resultados obtenidos antes en pacientes con síntomas del tracto urinario inferior (Djavan y col., 1999b).

Los ensayos controlados con procedimientos simulados son valiosos para establecer si la mejoría observada después de la aplicación de una modalidad específica dada representa solo un efecto placebo. A veces es difícil justificar este enfoque en la medida en que un grupo queda sin tratamiento, pero este método se utilizó en varios estudios de pacientes con síntomas del tratamiento inferior. En uno de ellos los sujetos se revisaron a los 3 meses, y a los que habían recibido un procedimiento simulado y no habían experimentado mejoría alguna se les ofreció la posibilidad de TMTU (De Wildt y col., 1996[a]). Virtualmente todos los estudios controlados con procedimientos simulados revelaron mejorías más significativas en los grupos tratados con TMTU. La excepción fue un estudio (Nawrocki y col.,1997) en el que los resultados obtenidos sugirieron que la mejoría se debía exclusivamente al efecto placebo. En otro ensayo en el que el TMTU se comparó con la cateterización uretral, el seguimiento a los 3 meses no reveló diferencias significativas de las modificaciones del puntaje de síntomas y la velocidad máxima de flujo urinario (Mulvin y col., 1994).

TMTU contra RTUP

Los estudios comparativos entre TMTU y RTUP pueden contribuir a definir el lugar preciso que ocupa el TMTU en el manejo de la HPB. Por ejemplo, las evidencias disponibles indicaban que el TMTU presentaba beneficios terapéuticos en comparación con el tratamiento simulado o cuando se lo consideraba en forma aislada, pero se estimaba improbable que pudiese competir con éxito con la RTUP en términos de mejoría del puntaje de síntomas o la velocidad máxima de flujo urinario. Por este motivo se pensó que la comparación entre estas dos modalidades debía dejar de lado el aspecto de la eficacia y concentrarse casi con exclusividad en el parámetro morbilidad después del tratamiento.

En el primero de los ensayos realizados para comparar TMTU con RTUP se asignaron al azar 39 pacientes a TMTU y 40 a RTUP (Dahlstrand y col., 1993). **El seguimiento al año fue posible en 25 y 22 pacientes, respectivamente. El promedio de puntaje de síntomas de Madsen mejoró de 11,2 a 2,7 en el grupo TMTU y de 13,3 a 0,9 entre los que recibieron RTUP. La velocidad máxima de flujo urinario aumentó de 8 a 12,3 mL/seg en el grupo tratado con TMTU y de 7,9 a 17,7 mL/seg en el tratado con RTUP.** En ambos casos las diferencias fueron estadísticamente significativas a favor de la RTUP. La eyaculación retrógrada afectó a un 25% de los pacientes sexualmente activos tratados con RTUP y a ninguno de los que recibieron TMTU. Además, la tasa de estenosis uretral fue del 7,5% en el grupo tratado con RTUP y de 0 en el tratado con TMTU. Los autores llegaron a la conclusión de que las mejorías observadas con TMTU eran de menor magnitud que las observadas con RTUP, pero que las complicaciones del TMTU era mucho menores, aunque hubiese sido interesante una descripción detallada de todas las complicaciones observadas.

En un estudio de seguimiento en 69 pacientes se evaluaron los resultados logrados con estas dos modalidades terapéuticas a 2 años de tratamiento (Dahlstrand y col., 1997). El seguimiento a 2 años fue posible en 31 enfermos con TMTU y en 30 tratados con RTUP. En el grupo que recibió TMTU, el puntaje de síntomas de Madsen-Iversen había mejorado de 12,1 a 2,3, mientras que en el tratado con RTUP la mejoría fue de 13,6 a 1,2 puntos. La velocidad máxima de flujo urinario aumentó de 8,6 a 12,3 mL/seg entre los que recibieron TMTU y de 8,6 a 17,6 mL/seg en el grupo tratado con RTUP. Los autores realizaron estudios de presión-flujo 6 meses después del tratamiento y observaron que la disminución de la resistencia al flujo de salida infravesical era mayor en los pacientes tratados con RTUP. Sin embargo, también observaron que si la obstrucción se calculaba en términos de resistencia uretral, la disminución era estadísticamente significativa en ambos grupos de tratamiento. Estos hallazgos son compatibles con otros resultados de estudios de presión-flujo y resistencia uretral después del TMTU que indicaban que éste inducía una modificación de la obstrucción constrictiva a compresiva, con disminución de la elasticidad de la uretra prostática (Hofner y col., 1993). En este estudio no se incluyeron comentarios acerca de las complicaciones en el largo plazo.

También se comparó el tratamiento con Prostatron 2.5 de alta energía con la RTUP en un estudio de 6 meses de duración (Ahmed y col., 1997). El puntaje de síntomas AUA mejoró de 18,5 a 5,3 en el grupo con TMTU y de 18,4 a 5,2 en el que recibió RTUP. La velocidad máxima de flujo urinario en realidad disminuyó ligeramente de 10,1 a 9,1 mL/seg en el grupo con TMTU y aumentó de 9,5 a 14,6 mL/seg entre los que recibieron RTUP. Los es-

tudios de presión-flujo revelaron una modificación de 98,5 a 105,6 cm H_2O en el grupo con TMTU y de 96,7 a 48,8 cm H_2O en el grupo asignado a RTUP. Es evidente que en este estudio el TMTU no solo no alivió la obstrucción sino que además provocó agravamiento marginal de la velocidad de flujo. No obstante, a los 6 meses la mejoría del puntaje de síntomas fue idéntica a la observada con la RTUP. **La tasa de complicaciones fue más elevada en el grupo tratado con RTUP, pero el período de cateterización (ya sea limpia intermitente o permanente) fue más prolongado en el que recibió TMTU.**

Se realizó otro estudio comparativo con el equipo Prostatron 2.5 para comparar TMTU con RTUP en un ensayo prospectivo aleatorizado (D'Ancona y col., 1997). En éste, 31 pacientes recibieron TMTU y 21 RTUP. La cantidad de enfermos evaluables a los 12 meses fue de 26 y 18, respectivamente. **El puntaje de síntomas de Madsen mejoró de 13,3 a 4,2 en el grupo con TMTU y de 13,8 a 2,8 entre los que recibieron RTUP. La velocidad máxima de flujo urinario aumentó de 10 a 16,9 mL/seg en el grupo TMTU y de 9,3 a 18,6 mL/seg en el grupo RTUP. Los estudios de presión-flujo demostraron que del 62% de los individuos obstruidos en el grupo TMTU y el 76% de pacientes obstruidos en el grupo RTUP antes de administrar el tratamiento, un 40 y un 15%, respectivamente, seguían obstruidos a los 6 meses de tratamiento.** Todos los pacientes con TMTU se dieron de alta en el mismo día, mientras que los que recibieron RTUP permanecieron internados durante un período medio de 4,1 días. **La duración de la cateterización fue de 4,1 días (espectro: 4 a 5 días) en los tratados con RTUP y de 12,7 días (espectro: 6 a 35) con TMTU.** La incidencia de infección urinaria fue del 4 y el 16%, respectivamente. Las tasas de síntomas de irritación durante la micción fueron del 19% en los pacientes tratados con RTUP y el 29% con TMTU.

La evaluación ulterior de estos resultados se llevó a cabo después de una media de 2,4 años, aunque solo permanecieron en el estudio 17 de los 31 pacientes con TMTU y 12 de los 21 que recibieron RTUP. Ocho de los 31 tratados al inicio con TMTU y 1 de los 21 tratados con RTUP debieron recibir otro tipo de terapéutica. El puntaje de síntomas de Madsen mejoró de 13,3 a 5,8 en el grupo TMTU y de 13,8 a 3,6 en el que recibió RTUP. La velocidad máxima de flujo urinario aumentó de 9,3 a 15,1 mL/seg en el grupo TMTU y de 9,3 a 19,1 mL/seg en el RTUP (D'Ancona y col., 1998).

Se realizó un estudio para evaluar la calidad de vida en 147 pacientes que recibieron TMTU con el protocolo Prostasoft 2.5 o con RTUP. Se observó que ambas modalidades terapéuticas ejercieron efectos positivos sobre varios parámetros de la calidad de vida. Las mejorías se comprobaron sobre todo en las áreas de percepción de dificultades urinarias y desempeño de actividades cotidianas. No obstante, la RTUP tuvo mejoría superior de la calidad de vida y de los parámetros clínicos, y ninguna de las modalidades terapéuticas afectó la función sexual (Francisca y col., 2000b).

En términos globales, la complicación principal (sobre todo en el grupo que recibió TMTU de alta energía) fue la cateterización prolongada y la infección urinaria resultante. Las complicaciones relacionadas con la función sexual, como la disfunción eréctil y la eyaculación retrógrada, parecieron mucho menos frecuentes que con la RTUP.

Conclusiones

El TMTU es menos eficaz que la RTUP para mejorar los parámetros objetivos de obstrucción al flujo de salida vesical, ya sea en términos de velocidad máxima de flujo urinario o de presión del detrusor con flujo máximo de orina, pero de todos modos parecería ejercer un efecto mensurable sobre la próstata, dado que la elasticidad de la uretra aumenta después del tratamiento.

La mejoría sintomática observada después del TMTU dependería de la energía aplicada. Es interesante señalar que aun cuando los ensayos comparativos no revelen signos objetivos de mejoría, la mejoría del puntaje de síntomas relacionada con TMTU puede ser de magnitud considerable. No se sabe con certeza si esta observación es consecuencia de un efecto placebo, dado que en los dos ensayos en los que se documentaron los resultados, solo se comunicaron a partir del punto cronológico de los 6 meses; esto es, el momento en que el efecto placebo alcanza una magnitud máxima. Se requiere la evaluación de los resultados de estos dos ensayos en el largo plazo.

La tasa de complicaciones observada con TMTU es menor que la relacionada con RTUP, y la complicación más frecuente es la necesidad de cateterización prolongada e infección resultante. Sin embargo, la realización del procedimiento con sedación leve y la posibilidad de dar de alta al paciente en el mismo día representan ventajas considerables del TMTU. **Como lo indica el porcentaje relativamente elevado de sujetos que no responden al tratamiento en las diversas series publicadas, el éxito del TMTU no puede garantizarse en todos los casos.** Las causas de este fenómeno no se conocen con certeza, pero antes se mencionaron las explicaciones posibles.

Los equipos de alta energía parecen más eficaces que los de baja energía, pero esta impresión deberá confirmarse por estudios en el largo plazo, especialmente si son multicéntricos.

LÁSERES

La introducción del láser como opción terapéutica en pacientes con HPB se recibió con mucha expectativa, tanto por los urólogos como por los pacientes. No obstante, y al igual de lo que ocurrió con otras modalidades terapéuticas mínimamente invasivas, el entusiasmo inicial excesivo dejó lugar a una visión más realista que permitió establecer las indicaciones y limitaciones de este tipo de tratamiento. Los progresos de la tecnología permiten incluso realizar una "enucleación" endoscópica. En el momento en que se introdujeron las primeras técnicas con láser era difícil imaginar esta posibilidad, de modo que es razonable suponer que la velocidad de los avances tecnológicos permita que en un futuro desempeñen un papel más importante en el manejo de la HPB. Si bien en

la actualidad la RTUP se considera el estandarte de referencia en el tratamiento de la HPB, fue necesario que transcurriesen varias décadas para que ocupase este lugar de privilegio. Es posible que ésta se haya debido a la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados. Este concepto implica que para que el tratamiento con láser se acepte en el nivel general se necesitarán ensayos clínicos multicéntricos aleatorizados de envergadura para compararlo con otras modalidades; es importante que el poder estadístico y el período de seguimiento de estos ensayos sean suficientes. Es probable que los resultados de este enfoque sean más satisfactorios si los autores de los estudios intentasen establecer el papel preciso desempeñado por las técnicas láser en el manejo de la HPB en lugar de proponerlas como métodos capaces de reemplazar a la RTUP. Es probable que ambas modalidades terapéuticas desempeñen un papel en el tratamiento de la HPB, pero el lugar ocupado por la terapia láser en el arsenal terapéutico aún no se conoce con certeza (Fitzpatrick, 1998, 2000).

Tipos de láser

Como se sabe, el término láser es un acrónimo de *l*ight *a*mplification by the *s*timulated *e*mission of *r*adiation (amplificación de la luz por emisión estimulada de radiación). Se piensa que el mecanismo subyacente de la técnica láser es un proceso conocido como emisión estimulada de radiación (Nau y col., 2000). La técnica láser se basa en el uso de una lámpara que emite una luz de alta intensidad que bombardea con fotones una cavidad de resonador. Los fotones excitan electrones hacia un estado de energía más elevada en la cavidad del resonador. La mayoría de los fotones provenientes de la lámpara se pierden en forma de calor, y los absorbidos representan menos del 5% del total emitido. Por este motivo, los equipos de láser utilizados para el tratamiento de la HPB requieren dispositivos refrigerantes complejos.

Los electrones excitados por el bombardeo de fotones en la cavidad del resonador saltan a órbitas de mayor energía en "estado de excitación". Debido a la inestabilidad inherente a este estado, los electrones se desintegran con rapidez y emiten un fotón. Este proceso se conoce como emisión espontánea de radiación. Sin embargo, el fotón emitido posee la energía para interactuar con otros átomos en estado de excitación. Esta interacción determina una nueva desintegración de electrones con emisión de fotones. Estos últimos poseen las mismas características y siguen la misma trayectoria que el fotón incidente. Este fenómeno se conoce como emisión estimulada de radiación y, como se observó antes, representa el principio operativo del rayo láser. Estos fotones abandonan la cavidad del resonador en la forma de un rayo láser coherente.

Hay cuatro tipos de rayo láser que pueden utilizarse para el tratamiento de la próstata.

Láser de neodimio:itrio-aluminio granate (Nd:YAG)

El láser de neodimio:itrio-aluminio granate (Nd:YAG) emite luz a una longitud de onda de 1.064 nm y su medio activo está representado por átomos de neodimio en una varilla de itrio-aluminio granate. Dado que el agua y los pigmentos corporales absorben esta luz en grado escaso, posee la capacidad de penetrar en los tejidos en profundidad. Este grado escaso de absorción en un medio líquido induce la coagulación térmica de la superficie tisular y de áreas inmediatamente por debajo de la superficie. El tejido coagulado se torna blanco y la hemostasia es completa. Con ulterioridad los tejidos coagulados se esfacelan, y este proceso puede tener lugar en el curso de algunas semanas. La curación completa puede tardar hasta 3 meses.

Una de las modificaciones más recientes de la aplicación de la técnica láser es en el proceso de vaporización y desecación tisulares, y éste puede lograrse con el láser Nd:YAG. Esta técnica requiere mayor densidad de energía durante un período más prolongado y provoca carbonización superficial de los tejidos que conduce a mayor absorción de la luz láser en la región superficial y limitación de la profundidad de penetración, lo que aumenta aun más la densidad de energía.

Láser de potasio titanil fosfato

El láser de potasio titanil fosfato (KTP) se basa en la utilización de un cristal KTP para duplicar la frecuencia de un láser Nd:YAG y emite luz con una longitud de onda de 532 nm, que produce un grado intermedio de coagulación y vaporización. Esta técnica tiene solo la mitad de penetración tisular que la del láser Nd:YAG. No obstante, la mayor energía por unidad de volumen tisular puede generar un grado mayor de vaporización y desecación tisulares. Este fenómeno puede ser una ventaja en la medida en que el láser KTP puede permitir la incisión de la próstata y el cuello vesical.

Láser de holmio:itrio-aluminio granate

El láser de holmio:itrio-aluminio granate (Ho:YAG) emite luz a una frecuencia de 2.100 nm. Esta energía se admite en la forma de una serie de pulsos rápidos en el curso de algunos milisegundos (láser "Q-switched"). Este método difiere de la onda continua de los sistemas Nd:YAG o KTP. Mientras que el láser Nd:YAG y el láser KTP pueden utilizar el mismo tipo de fibra óptica estándar, el Ho:YAG requiere una fibra óptica flexible diferente. Este método genera un efecto de corte por vaporización del agua tisular, de manera que la capacidad hemostática es menor que la de los sistemas láser de onda continua.

Láser diodo ("Diode Laser")

Con los sistemas láser convencionales, menos del 5% del impulso eléctrico se convierte en luz láser, y esta ineficiencia implica que los sistemas láser convencionales requieran dispositivos refrigerantes y radiadores de alta energía que aumentan el volumen de la máquina. La mayor ganancia del sistema láser diodo permite la utilización más eficiente de los fotones generados. Por lo tanto, los sistemas de láser diodo utilizados con fines médicos

son equipos de pequeño tamaño portátiles y no requieren conexiones especiales.

Métodos de administración

La energía láser puede administrarse de las siguientes maneras:

De emisión terminal
- Con extremo desnudo
- Con extremo esculpido
- Con extremo de zafiro

De emisión lateral
- Con reflector de metal o vidrio
- Con reflector interno prismático

Intersticial
- Con extremo desnudo
- Con extremo difusor
- Con extremo difusor y transductor de temperatura

Los niveles de energía pueden variar de acuerdo con el tipo de láser con el fin de posibilitar la coagulación o la vaporización, como se comentó antes. Al igual que con otras modalidades de tratamiento con calor, el aumento de la temperatura en los tejidos tratados producirá distintos efectos, y es importante poder controlar y localizar el incremento de la temperatura. **En presencia de una temperatura de 45 a 50°C tiene lugar la desecación de los tejidos. El aumento de 50 a 100°C desencadena un proceso de coagulación que se torna irreversible. Cuando la temperatura supera los 100°C se produce la ebullición de los tejidos con carbonización y vaporización resultantes.**

La coagulación sola puede tornar impreciso el procedimiento y aumentar el riesgo de lesiones de los tejidos circundantes, como el mecanismo esfintérico distal. Durante el proceso de vaporización, el agua tisular se convierte en vapor y se producen miniexplosiones en el interior de los tejidos, lo que incrementa el proceso de ruptura mecánica. La vaporización está determinada por la intensidad de la energía láser aplicada a los tejidos más que por la duración del tratamiento. Una vez que las células se coagulan, la penetración de la energía láser disminuye, lo que reduce el proceso de ablación y aumenta la dispersión y la coagulación de las áreas circundantes (Stein y Narayan, 2000).

Sistemas de administración y técnicas con rayo láser

La experiencia con la tecnología láser demostró que es posible adaptar una técnica y convertirla en un procedimiento casi completamente distinto utilizando la misma forma básica de energía. Por ejemplo, la evolución del dispositivo para la prostatectomía inducida por láser y dirigida por ecografía transuretral (TULIP) (Intrasonic, Burlington, Mass) hasta obtener los dispositivos láser intersticiales y de contacto utilizados en la actualidad fue relativamente rápida e ilustra con claridad la necesidad de eliminar errores y mejorar los resultados. Esta evolución simboliza la búsqueda de una técnica que sea en verdad mínimamente invasiva.

Los sistemas láser pueden ejercer efectos prostáticos mediante dos mecanismos: la coagulación y la vaporización. La primera se logra con temperaturas de 70 a 90°C. El sistema láser Nd:YAG libera energía de amplia dispersión en una superficie relativamente extensa con penetración profunda. La vaporización requiere una temperatura de varios cientos de grados Celsius. En este caso la densidad de energía es elevada y se libera mediante un haz de rayos estrecho. La vaporización puede lograrse mediante un extremo láser que incremente la absorción de energía por parte de la próstata. **En consecuencia, los factores que determinan que se produzcan la coagulación o la vaporización de los tejidos son en esencia la densidad de energía del rayo láser en sí, la energía total liberada y el tiempo durante el que se aplica.**

El dispositivo para TULIP fue uno de los primeros sistemas láser y presentaba un balón característico que mantenía la distancia entre el rayo láser y la próstata. El extremo láser de este sistema también contenía un transductor ultrasónico de 7,5 MHz y un láser Nd:YAG. La sonda se desplazaba desde el cuello vesical hasta el verumontanum y luego hacia otra posición, y este barrido longitudinal permitía tratar la totalidad de la circunferencia prostática. El dispositivo TULIP se abandonó con el transcurso del tiempo a pesar de las numerosas modificaciones introducidas en relación con el modelo original. Es probable que esto se deba a que los urólogos en general prefieren la visualización directa a la indirecta a través de una imagen ecográfica.

Láser de emisión lateral ("side-firing")

Es probable que el primer estudio del láser de emisión lateral sea el realizado por Costello y col. (1992), que se llevó a cabo en un modelo canino. **La energía utilizada en este ensayo fue de 60 W durante 60 segundos en cuatro cuadrantes de la próstata, y este procedimiento condujo a una necrosis por coagulación.** La próstata canina difiere de la del ser humano, pero este trabajo aportó información acerca de la forma en la que el procedimiento podía aplicarse al hombre. Desde entonces se produjeron avances importantes en el terreno de las fibras láser, las fórmulas de dosimetría y las técnicas utilizadas.

Se realizaron numerosos estudios acerca de los sistemas láser de emisión lateral, y las publicaciones relacionadas con este método son las que prevalecen en la literatura. **En estos sistemas la fibra determina diversas angulaciones del rayo láser mediante procesos de refracción o reflexión, según el tipo de fibra empleada.**

Los sistemas reflectores se basan en el uso de un espejo revestido en oro o un extremo de oro sólido que provoca la deflección del rayo. El ángulo de reflexión varía entre 45° y 105°, aunque utilizado con mayor frecuencia mide 90°. La divergencia ulterior depende del diseño del mecanismo reflector, que también es variable. Este factor reviste importancia, dado que determina la densidad de energía al establecer el tamaño del foco del láser sobre la próstata. Los sistemas reflectores tienden a absorber mayor cantidad de energía que los de refracción. En la actualidad estos sistemas son más apropiados para la coa-

gulación tisular. Los sistemas de refracción poseen un casquete de vidrio o un extremo de cuarzo para inducir la deflección del haz de rayos. El ángulo de divergencia es estrecho, lo que permite la coagulación o la vaporización.

La técnica utilizada con mayor frecuencia con el láser de emisión lateral es la coagulación. Hay cierto grado de vaporización superficial, pero la mayor parte del tejido experimenta un proceso de coagulación, que luego conduce al esfacelamiento de varias semanas de duración. Se recomendó una energía de 40 a 60 W durante 60 segundos, e incluso 90 W durante 60 segundos. Este último nivel de energía puede provocar en mayor medida vaporización de los tejidos. En esta situación la ausencia de necrosis por coagulación implica la falta de esfacelamiento tisular ulterior. También se describió un procedimiento combinado que suma la coagulación de la próstata con la incisión por contacto a través de la glándula.

La técnica también experimentó modificaciones. Uno de los métodos posibles consiste en la aplicación por cuadrantes (incluso por sextantes en el caso de próstatas de mayor tamaño) con extensión cada 1-2 cm a lo largo de la próstata desde el cuello vesical hasta el verumontanum (Kabalin, 1993; Norris y col., 1993; Kabalin y col., 1995). El rayo láser se aplica hasta que la región tratada se torna blanca y luego se desplaza hacia otra región de coloración normal, que se trata hasta que toda la superficie prostática adquiera una coloración blanca. Después de una fase inicial en la que la próstata aumenta de tamaño como consecuencia del edema se produce el esfacelamiento de los tejidos, que se eliminan por vía uretral.

Nau y col. (2000) describieron otra técnica. En este caso el tratamiento comienza en una región proximal o distal en relación con el cuello vesical según la importancia del riesgo de eyaculación retrógrada. Los autores afirmaron que si el procedimiento comienza 1 cm distal en relación con el cuello vesical, la incidencia de esta complicación puede disminuir de hasta un 15% a cero. La orientación del barrido con el rayo láser puede ser longitudinal o radial. Desde el comienzo del tratamiento en la región del cuello vesical, la fibra efectúa un barrido distal a una velocidad de 1 mm/seg hasta el nivel del verumontanum, para luego retornar al punto de partida y rotarse ligeramente, de manera que la siguiente línea de tejido coagulado se encuentre justo adyacente a la línea tratada con anterioridad. Este procedimiento continúa hasta que toda la próstata se torne blanca.

También es posible utilizar una técnica radial. En este caso, la sonda se rota en un ángulo de 360° a una velocidad de 1 mm/seg a partir de la zona del cuello vesical. Luego se retira en dirección distal una distancia de 5 mm para proseguir el barrido circular. Este procedimiento se repite cada 5 mm hasta llegar al nivel del verumontanum.

Láser de contacto

Si bien la técnica del láser de emisión lateral se describió con detalles y los resultados se conocen bien, diversos cuestionamientos condujeron a distintas modificaciones técnicas. Por ejemplo, hay dificultades para el control de la distribución de energía y predecir el resultado final; otra razón por la que muchos urólogos prefieren no utilizar esta técnica radica en los posibles efectos colaterales de retención urinaria y molestias uretrales con síntomas de irritación vesical después del tratamiento. Estos problemas condujeron al desarrollo de otros métodos, como el láser de contacto, que permite resecar tejido en forma inmediata, lo que minimiza los trastornos miccionales postratamiento (McNicholas y Singh, 2000).

Los extremos del láser de contacto están compuestos por zafiro sintético y pueden tener diferentes configuraciones (p. ej., la forma redonda convencional o la de cuña). En un principio los extremos del láser medían 1,5 mm (Watson y col., 1994). El éxito obtenido con estos extremos condujo al desarrollo de extremos de 5 mm (Bartsch y col., 1994) y, en fecha más reciente, de 10 mm (McNicholas y Hines, 2000). Se introdujo una sonda de contacto de emisión lateral que permite que el cirujano retire el extremo de contacto y lo reemplace por un dispositivo de rayo libre de emisión lateral.

Dado que el tamaño del extremo de contacto es mayor que el de la luz del canal instrumental del cistoscopio, una práctica frecuente es avanzar la fibra hasta que protruya a través del extremo del instrumento para luego conectar el extremo de contacto, que con ulterioridad se inserta a lo largo de la uretra. Se diseñaron instrumentos especiales para facilitar la introducción de este tipo de láser (Press y Smith, 1995).

Una vez lograda la posición correcta, el extremo de contacto debe ubicarse inmediatamente por arriba del verumontanum con el fin de aplicar una energía de 20 W en este nivel. Una vez que la temperatura haya alcanzado el nivel requerido y pueda observarse retracción evidente de los tejidos, el extremo se avanza en dirección proximal a lo largo de la curvatura prostática hacia el cuello vesical tomando precauciones para no socavar esta estructura. Con ulterioridad este proceso se repite desde el verumontanum hacia el cuello vesical rotando el instrumento de manera que sea posible seccionar la línea de tejidos inmediatamente adyacente a la anteriormente tratada. Al final del procedimiento puede llevarse a cabo la incisión del cuello vesical si se considera necesario (McNicholas y Hines, 2000).

Láser intersticial

El objetivo de este método de aplicación de energía láser radica en minimizar las dificultades miccionales y la obstrucción uretral secundarias al tratamiento, dado que permite preservar la integridad de la uretra prostática. Se introduce una sonda pequeña en el interior de la próstata (en general por vía transuretral) y se administra energía con láser Nd:YAG o diodo de baja potencia para calentar la próstata e inducir necrosis por coagulación. **El tejido necrótico se elimina mediante el proceso de reparación tisular y no por esfacelación y eliminación uretral, como ocurre con otros métodos.**

La energía láser se aplica mediante una de tres fibras disponibles: 1) desnuda; 2) desnuda con una cánula para irrigar con solución salina y 3) con un extremo difusor distal.

En el estudio realizado por McNicholas y col. (1993) **se demostró que el tamaño de la lesión intraprostáti-**

ca depende de la potencia aplicada, la duración del tratamiento y el grado de vascularización tisular. Además, también reviste importancia la relación entre el tejido fibrovascular y el epitelial. El objetivo principal del tratamiento intersticial es crear lesiones esféricas de 1 a 2 cm de diámetro en el interior de la próstata. Ésta debe calentarse con lentitud para evitar la carbonización tisular, que restringe el efecto terapéutico e impide la continuación del proceso de necrosis por coagulación.

Para el tratamiento con láser intersticial se utilizan dos tipos de generadores láser. El sistema Dornier ITT (Dornier Germering, Alemania, y Kennesaw, Ga) se basa en la utilización de láser Nd:YAG para generar energía de 1.064 nm con un espectro de potencia de 2 a 100 W. El segundo tipo está representado por el sistema Indigo LASEROPTIC (Indigo Medical, Johnson y Johnson, Cincinatti, Ohio). Este generador es portátil y pesa alrededor de 8 veces menos que el sistema Dornier. Se trata de un generador de láser diodo que presenta una bomba diódica y galio-aluminio arsénido para generar energía con una longitud de onda de 830 nm y un espectro de potencia de 2 a 20 W.

La fibra láser se inserta a través de un cistoscopio estándar y se la introduce por vía transuretral en el adenoma prostático. Si se utiliza el láser Nd:YAG, la sonda debe permanecer en cada posición durante 10 minutos con una potencia de 5 a 7 W. En el caso del láser diodo la sonda debe permanecer en cada sitio deseado durante 3 minutos. Es evidente que la duración del procedimiento depende del tamaño de la próstata y el tipo de sistema láser utilizado. La posición del extremo láser en el interior de la próstata puede visualizarse mediante una ecografía transrectal. Es posible que la colocación convencional de la fibra bajo visión directa determine que la sonda se encuentre muy cerca de la uretra prostática, lo que implica mayor riesgo de traumatismo y edema uretrales con los consiguientes problemas miccionales postratamiento. Issa y col. (1998) contrarrestaron este problema mediante el uso del láser Indigo, con el que la fibra puede ingresar en la próstata con un ángulo más amplio para mantenerla más lejos de la uretra prostática.

No se llegó a un acuerdo acerca de la cantidad precisa de tejido a resecar; algunos autores tratan una menor cantidad de sitios prestando atención especial a la posición del extremo de la fibra. Otros investigadores recomiendan un abordaje más intensivo; por ejemplo, el tratamiento de una lesión cada 5 a 7 mm^3 (Arai y col., 1996).

Prostatectomía con láser de holmio

Las técnicas de vaporización descritas antes mediante láser Nd:YAG con rayo de alta densidad de energía y potencia elevada (60-100 W), con longitud de onda de 1.064 nm, son eficaces para eliminar una pequeña cantidad de tejido en forma inmediata durante el procedimiento. Sin embargo, esta técnica es relativamente ineficiente debido a la alta potencia necesaria. A diferencia de lo que ocurre con el rayo láser Nd:YAG, el agua absorbe el láser Ho:YAG a una longitud de onda de 2.140 nm y causa un grado significativo de vaporización tisular.

Este método se evaluó por primera vez en modelos caninos en 1992 (Johnson y col., 1992) y, con ulterioridad (1996), la hizo Kabalin después de diversas mejorías tecnológicas. En este último estudio el diámetro transversal medio del defecto creado fue de casi 2 cm. La lesión también produjo un borde circundante de coagulación tisular de 2 mm de espesor.

Las técnicas basadas en el uso de láser Ho:YAG evolucionaron debido a diversas modificaciones tecnológicas y metodológicas (Webb y col.,1993; Dennstedt y col.,1995; Gilling y col., 1995, 1996, 1999). La técnica evolucionó de la mera vaporización hacia la ablación endoscópica con láser de la próstata (CELAP) y en la actualidad se emplea para extirpar fragmentos importantes de glándula prostática.

Se utilizó el sistema láser Versa Pulse Select con longitud de onda dual (Coherent Inc., USA) con una potencia máxima de 60 W en modo pulsado con fines de resección tisular. Se modificó un resectoscopio de flujo continuo Nº 26 Fr y se introdujo una fibra desnuda de emisión lateral por medio de este instrumento; para mayor estabilización, la sonda se introdujo a través de un catéter uretral calibre 6 Fr. **En primer lugar se resecó el lóbulo mediano por incisiones bilaterales del cuello vesical en una fase inicial y luego mediante una incisión transversal del cuello vesical en un área inmediatamente vecina al verumontanum. Luego se socavó el lóbulo mediano de la próstata hasta el cuello vesical, hasta su desprendimiento en la vejiga. Con ulterioridad se resecaron los lóbulos laterales mediante incisiones en las horas 1 y 5, y luego en las horas 7 y 11 hasta su desprendimiento en la vejiga.** Los lóbulos de gran tamaño pueden seccionarse en fragmentos más pequeños. Los fragmentos de próstata se retiraron de la vejiga mediante una pinza o un triturador "morcelador" e irrigación vesical (fig. 40-5).

Resultados clínicos

Una de las dificultades relacionadas con los ensayos basados en la utilización de técnicas quirúrgicas del tipo del tratamiento con rayo láser es la imposibilidad de planificar un ensayo aleatorizado controlado con placebo. Esta limitación implica que para evaluar su eficacia, el láser debe compararse con lo que se acepta representa el método óptimo para el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior por vía endoscópica; la RTUP. Lamentablemente, y en particular en el caso de la tecnología láser (que en la mente del público se asocia con modernismo y éxito), este enfoque no permite descartar un sesgo preexistente que puede favorecer la técnica con rayo láser. Además, al igual que en el caso de otras modalidades para el tratamiento de la HPB, ninguno de los ensayos comparativos posee un poder estadístico similar al de los estudios destinados a evaluar las modalidades terapéuticas médicas para el tratamiento de la HPB. Podría argumentarse que una cantidad importante de estudios abiertos abarcan un importante número de pacientes y que los ensayos comparativos deberían haberse introducido en una fase más temprana. No obstante, la cantidad de ensayos, tanto abiertos como comparativos, es abun-

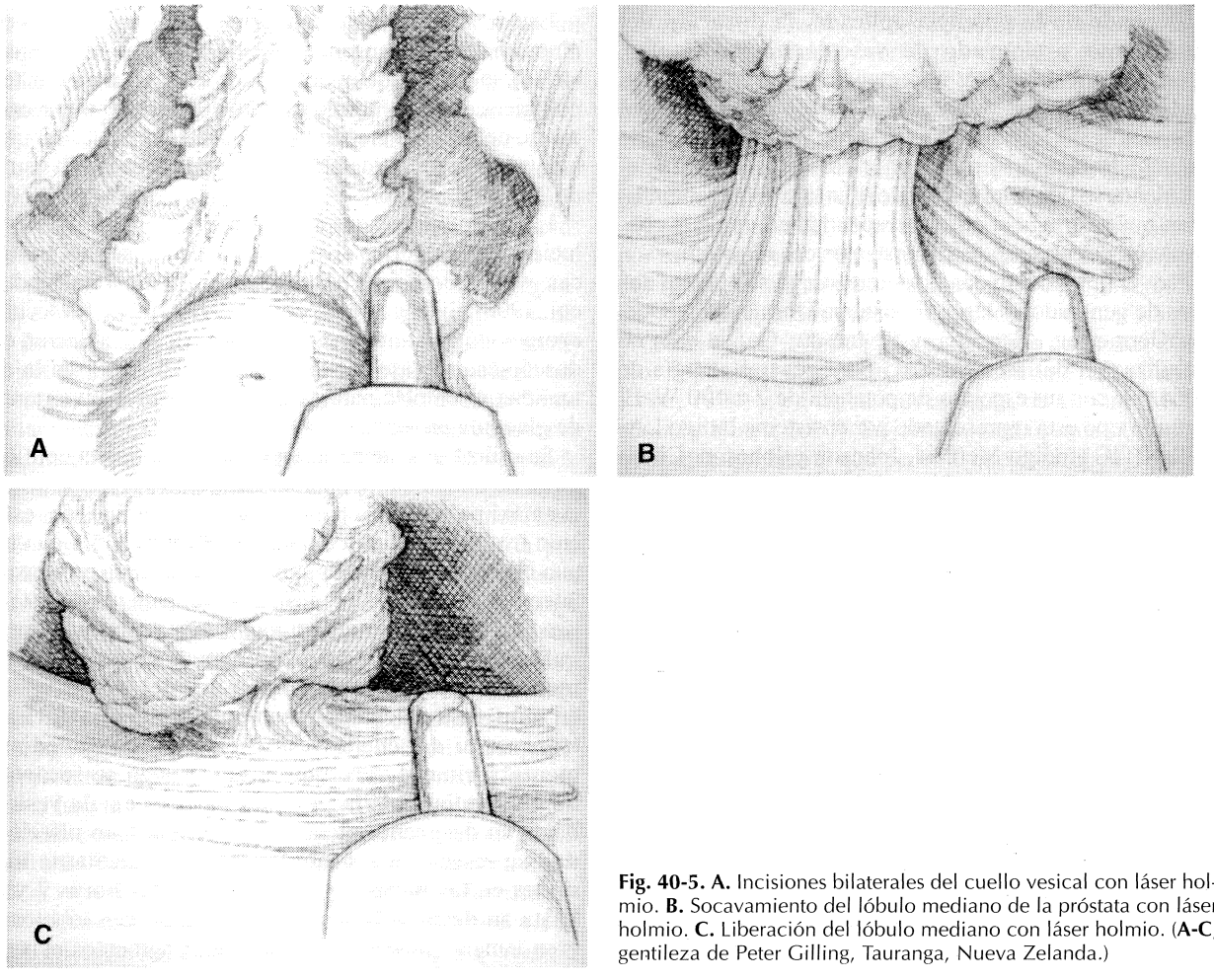


Fig. 40-5. A. Incisiones bilaterales del cuello vesical con láser holmio. **B.** Socavamiento del lóbulo mediano de la próstata con láser holmio. **C.** Liberación del lóbulo mediano con láser holmio. (**A-C**, gentileza de Peter Gilling, Tauranga, Nueva Zelanda.)

dante y estos estudios aportan una gran cantidad de información.

Prostatectomía inducida por láser dirigida por ecografía transuretral

La TULIP fue abandonada por los urólogos, pero vale la pena considerar los resultados logrados con este método debido a que fue la primera técnica utilizada y a que su falta de popularidad actual se debe al desarrollo de instrumentos nuevos más fáciles de utilizar y no a que no sea eficaz.

Los primeros resultados derivan del TULIP National Human Cooperative Study Group (McCullough y col., 1993; McCullough, 1994). Estos resultados revelan que en un subgrupo pequeño (68 de 242 pacientes) seguido durante un período de tan solo 6 meses hubo una mejoría del 78% de la velocidad máxima de flujo urinario (de 6,7 a 11,8 mL/seg), aunque, como puede apreciarse, a pesar del aumento inducido por el tratamiento la velocidad máxima final aún es reducida. También se observó una mejoría del puntaje de síntomas del 68%. No obstante ello, un 4% de los pacientes debió tratarse con ulterioridad con RTUP y los síntomas de irritación y la sensación de micción inminente persistieron durante 2 a 3 meses en un porcentaje elevado de pacientes. El seguimiento prolongado hasta un año reveló que la incidencia de retención urinaria postratamiento fue del 22%, con tasas de estenosis uretral y contractura del cuello vesical del 5 y el 1%, respectivamente.

Schulze y col. (1995) realizaron este procedimiento en 89 sujetos seguidos durante un máximo de 12 meses. **La velocidad máxima de flujo urinario media aumentó de 7 a 15 mL/seg, con valores superiores a 20 mL/seg en alrededor de la mitad de los casos. El puntaje de síntomas de Boyarsky modificado disminuyó de 17 a 5 al año.** Si bien se demostró que es eficaz en este grupo de pacientes, éstos se seleccionaron solo por ser candidatos a RTUP y no mediante criterios de inclusión y exclusión estrictos.

Chatzopoulos y col. (1996) evaluaron 38 pacientes durante un período de seguimiento máximo de 30 meses después de un procedimiento TULIP. **Los autores observaron disminución del puntaje de síntomas medio en el orden del 54% y aumento de la velocidad máxima de flujo urinario en el orden del 112%. No obstante, si bien la mejoría del puntaje de síntomas se observó en el 43,6% de los pacientes y el aumento de la velocidad máxima de flujo urinario en el 41%, la mejoría de ambos parámetros solo se observó en el 28,2%.** Además, la tasa de reoperación fue del 16% y la incidencia de complicaciones se consideró elevada.

En otro estudio (Horninger y col., 1997) se observó eficacia similar para la TULIP, el láser de contacto y el láser intersticial. Sin embargo, el desarrollo de equipos más fáciles de utilizar determinó que la TULIP se abandone en forma progresiva y se investigasen métodos con un perfil de efectos colaterales más aceptable.

Láser de emisión lateral ("side-firing laser")

El láser de emisión lateral posee varias ventajas en relación con la técnica TULIP debido a su mayor facilidad de aplicación. La posibilidad de introducir el instrumento a través de un endoscopio y visualizar en forma directa el procedimiento (por lo menos en la superficie uretral) convierte este método especialmente atractivo para el urólogo. Para interpretar los resultados obtenidos con esta técnica, el lector debe tener presente que en última instancia debe compararlo con la RTUP en términos de eficacia y efectos colaterales, además de considerar la relación costo-eficacia.

En el estudio inicial (Costello y col., 1992) se evaluaron los resultados en 17 pacientes a las 6 semanas y se halló aumento de la velocidad máxima de flujo urinario de 5 a 9 mL/seg y mejoría del puntaje de síntomas de Madsen-Iversen de 15 a 4. Costello y col. (1994) comunicaron los resultados en 33 pacientes seguidos durante períodos de hasta 3 meses; observaron que la velocidad máxima de flujo urinario aumentó de 8,5 a 15,2 mL/seg y el puntaje de síntomas AUA mejoró de 21,5 a 9,5. En otro estudio (Norris y col., 1993) también se revelaron resultados alentadores en el corto plazo. En éste, 108 pacientes se siguieron durante un período máximo de 6 meses; la velocidad máxima de flujo urinario aumentó de 7,6 a 12 mL/seg y el puntaje de síntomas AUA mejoró de 22,3 a 9,2. Estos estudios no fueron comparativos y se realizaron sobre todo para determinar si la técnica podía evaluarse en ensayos comparativos con la RTUP. Puede apreciarse que en las series importantes citadas antes hay variaciones de la mejoría de la velocidad máxima de flujo urinario.

No obstante, en el estudio más prolongado realizado por Kabalin (1996) se sugirió que los resultados beneficiosos pueden mantenerse con el transcurso del tiempo. **En 227 pacientes evaluados la velocidad máxima de flujo urinario era de 7,3 mL/seg antes de administrar el tratamiento y el aumento hasta 15,2 mL/seg comprobado a los 3 meses continuó durante un año (17 mL/seg), 2 años (18,3 mL/seg) y 3 años (18,5 mL/seg). El puntaje de síntomas AUA disminuyó de 20,3 a 10 a los 3 meses y a 5,7 en los pacientes seguidos hasta 3 años.** En consecuencia, si bien el puntaje de síntomas de 10 después del tratamiento podía considerarse insatisfactorio en la medida en que sigue dentro del espectro de moderadamente sintomático, la declinación continua de este parámetro hasta llegar a 8 al año y a 8,6 a los 2 años y llegase a 5,7 a los 3 años, demuestra el beneficio en el largo plazo.

La eficacia de la ablación con rayo láser visual de la próstata (VLAP) se determinó mediante análisis urodinámicos. James y col. (1995) comunicaron los resultados en 79 pacientes en lista de espera para la RTUP que se trataron con una VLAP como opción terapéutica alternativa. Para estos pacientes se contaba con puntajes de síntomas y datos urodinámicos preoperatorios, y estas evaluaciones se repitieron 3 meses después del tratamiento. El puntaje de síntomas AUA disminuyó de 21,4 a 9,4 y la velocidad máxima de flujo urinario aumentó de 6,5 a 10,6 mL/seg. **La presión del detrusor con flujo máximo de orina declinó de 74 a 54,2 cm H_2O.** En otro cuidadoso estudio urodinámico (Te Slaa y col., 1995), los resultados se evaluaron antes del tratamiento y 6 meses después de él. El IPSS disminuyó de 21,3 a 5,3 y la velocidad máxima de flujo urinario aumentó de 7,9 a 17,8 mL/seg. **El porcentaje de pacientes con obstrucción confirmada por estudios urodinámicos disminuyó del 80% antes del tratamiento al 5% 6 meses después.**

Todos estos ensayos fueron abiertos, pero condujeron a diversos estudios comparativos, en todos los casos en relación con la RTUP. En 60 pacientes observados durante 6 meses se observó que la VLAP brindó una mejoría significativamente mayor del puntaje de síntomas que la RTUP, pero que ésta se asoció con aumento significativamente mayor de la velocidad máxima de flujo urinario (Sengor y col., 1996). En un ensayo multicéntrico realizado en seis centros de investigación de los Estados Unidos se llevó a cabo un seguimiento más prolongado (Cowles y col., 1995); 115 hombres sin retención urinaria se asignaron al azar en un grupo tratado con RTUP (59 pacientes) y otro tratado con VLAP (56 pacientes); en una fase inicial, todos se siguieron durante 1 año después del tratamiento. Los autores demostraron que la VLAP tuvo menor tiempo operatorio (23,4 contra 45,2 minutos) y estadía hospitalaria más breve (1,8 contra 3,1 días). El puntaje de síntomas AUA mejoró en el orden de 13,3 en el grupo tratado con RTUP y de 9 entre los que recibieron VLAP, mientras que la velocidad máxima de flujo urinario aumentó en el orden de 7 mL/seg en el tratado con RTUP y de 5,3 mL/seg en el grupo tratado con VLAP. La mejoría del IPSS fue significativamente mayor en el grupo que recibió RTUP. Los autores también comprobaron mejoría de la calidad de vida en el 93% de los pacientes tratados con RTUP y del 78,2% en el tratado con VLAP.

En otro estudio comparativo se comunicaron los resultados al año en 151 pacientes (Anson y col.,1995). En este ensayo, **75 pacientes se asignaron aleatoriamente a RTUP y 76 a VLAP. Después de transcurrido un año, el puntaje de síntomas AUA mejoró de 18,2 a 5,1 en el grupo RTUP y de 18,1 a 7,7 en el tratado con VLAP; la velocidad máxima de flujo urinario aumentó de 10 a 21,8 mL/seg (mejoría del 11,8) en el grupo tratado con RTUP y de 9,5 a 15,4 mL/seg (mejoría de 5,9) en el grupo VLAP.** Los autores de este estudio y los de los ensayos mencionados antes llegaron a la conclusión de que la VLAP representaba una opción terapéutica segura y que podía ser beneficiosa con respecto a la RTUP.

Sin embargo, el último de los estudios mencionados se reevaluó a los 5 años (McAllister y col., 2000). **De los 151 pacientes originales fue posible rastrear 109; de éstos, 69 no requirieron ningún tratamiento ulterior.** En quienes no fue necesario recurrir a ninguna modalidad terapéutica ulterior y se presentaron en las visitas de

seguimiento, los resultados de la VLAP fueron similares a los de la RTUP. No obstante, la cantidad de pacientes que se presentaron para el seguimiento equivalió a menos del 50% de la muestra inicial, lo que hace difícil identificar con certeza a los enfermos con mayores probabilidades de responder de manera satisfactoria a la VLAP. **Del grupo tratado originariamente, 26 pacientes requirieron un nuevo tratamiento quirúrgico: 8 de 51 (16%) tratados con RTUP y 18 de 47 (38%) con VLAP.** Los autores admitieron que los resultados de esta reevaluación no sustentaban la conclusión previa de que la VLAP podía ofrecerse como opción a todos los sujetos con HPB.

Se llevó a cabo un estudio urodinámico en 90 pacientes tratados con VLAP y 43 con RTUP (Jung y col., 1996). Los resultados sugirieron que la RTUP había eliminado la obstrucción en todos los casos y que la VLAP había aliviado la obstrucción en sujetos con una próstata de 50 mL o menos.

Las tasas de complicaciones varían en los distintos centros médicos. Los porcentajes relacionados con la pérdida de sangre y la necesidad de transfusión sanguínea son indudables. Ninguno de los tratados con VLAP en los estudios realizados en el Reino Unido (Anson y col., 1995) y los Estados Unidos (Cowles y col., 1995) requirió transfusión sanguínea. En realidad, dos estudios revelaron que **la VLAP puede llevarse a cabo en pacientes que reciben un tratamiento anticoagulante completo o que presenten un perfil de coagulación anormal secundario a un trastorno hemático** (Costello y Crowe, 1994; Kingston y col., 1995). También es posible afirmar con certeza que la VLAP no induce un "síndrome de RTUP" ni ejerce efectos significativos sobre el nivel sérico de sodio (Cummings y col., 1995).

La tasa de eyaculación retrógrada varía entre el 27 y el 33%, la estenosis uretral entre el 0 y el 1,8% y la de contractura del cuello vesical es del 4,4% (Anson y col., 1995; Cowles y col., 1995). El estudio realizado en Inglaterra reveló incidencia más elevada de disuria (15% a los 3 meses) y bacteriuria (28 de 76 pacientes) después del tratamiento. **La tasa de retención urinaria después de la terapéutica fue del 30,4% entre los pacientes tratados con VLAP por Cowles y col. (1995).** Esta observación determinó que estos investigadores y otros autores recomendasen la cateterización durante 4 a 7 días después de la VLAP.

La incidencia de retención urinaria después del tratamiento condujo a algunos urólogos a proponer una técnica "híbrida" mediante la cual el láser de emisión lateral se utiliza en primer término para coagular el adenoma y luego se recurre a un instrumento láser de contacto para realizar las incisiones del cuello vesical, por lo general con un dispositivo láser KTP:YAG. Carter y col. (1999) observaron que esta técnica permitía mejorías del puntaje de síntomas y la velocidad máxima de flujo urinario al año similares a las documentadas con la RTUP en un estudio aleatorizado de 204 pacientes. Estos resultados se mantuvieron a los 18 meses (Pearcy y col., 1999). En otro estudio más pequeño de 45 pacientes se observó que la RTUP fue más eficaz que el tratamiento híbrido en sujetos con una próstata mayor que 40 mL; en este estudio, un 38% de los pacientes tratados con la técnica híbrida s dio de alta con un catéter suprapúbico in situ, mientra que todos los pacientes tratados con RTUP orinaban es pontáneamente en el momento del alta hospitalaria (Tuh kanen y col., 1999).

Láser de contacto

En un estudio realizado en los Estados Unidos (Narayan y col., 1995), **100 pacientes se trataron con vaporización transuretral de la próstata (TUEP) con láser Nd:YAG y se estratificaron de acuerdo con el tamaño glandular de la siguiente manera: 41 con una próstata menor que 40 mL, 39 con próstata de 41 a 80 mL y 20 pacientes con volumen prostático mayor que 80 mL. El aumento medio de la velocidad máxima de flujo urinario a los 6 meses fue de 9,9 mL/seg en el primer grupo y de 9,2 mL/seg en el tercero**; la mejoría promedio del puntaje de síntomas AUA fue de 14,6 puntos en el primer grupo y 16,2 puntos en el tercero. Los autores consideraron que la eficacia del tratamiento era independiente del tamaño de la glándula prostática y demostraron que el procedimiento es eficaz en pacientes que se presentaban con retención urinaria aguda. En este estudio y en otro (Fournier y col., 1996) **la duración del período de cateterización permanente después del tratamiento varió entre 2,9 y 4,7 días.**

En un estudio urodinámico en el que se comparó la vaporización con láser de la próstata con la RTUP, pacientes con próstata mayor que 40 mL se evaluaron antes del tratamiento y 6 meses después. Se documentó mejoría estadísticamente similar del puntaje de síntomas y la velocidad máxima de flujo urinario en ambos grupos. También observaron que ambas modalidades terapéuticas fueron eficaces por igual para el alivio de la obstrucción; la presión media del detrusor con flujo urinario máximo fue de 38,3 cm H_2O en el grupo tratado con vaporización con láser de contacto y de 31,3 cm H_2O en el tratado con RTUP (Tuhkanen y col., 1999).

Los resultados del Oxford Laser Prostate Trial fueron comunicados inicialmente por Keoghane y col. en 1996. En este ensayo se distribuyeron al azar 148 enfermos en un grupo tratado con láser de contacto (72 pacientes) y otro tratado con RTUP (76 pacientes). **Tres meses después del tratamiento, el puntaje de síntomas AUA había mejorado en el orden de 7,3 puntos en el tratado con láser y de 11,9 puntos en el grupo tratado con RTUP, lo que se consideró una diferencia estadísticamente significativa a favor de la RTUP.** Sin embargo, los autores también observaron que el grado de molestia sintomática y el efecto sobre la función sexual a los 3 meses eran similares en ambos grupos (Keoghane y col., 1996). **A los 3 años, la mejoría media del puntaje de síntomas fue de 112 puntos en los tratados con láser y de 12 puntos en los tratados con RTUP. Estas mejorías fueron virtualmente idénticas a las observadas al año, lo que indica que en los tratados con láser de contacto la mejoría sintomática fue aproximadamente igual a la obtenida con la RTUP, y que se mantuvo durante 3 años.** La modificación de la velocidad máxima de flujo urinario mostró una tendencia diferente en

ambos grupos de tratamientos: al año, el aumento de la velocidad máxima de flujo urinario fue de 9,4 mL/seg en los pacientes tratados con RTUP y de 6,2 mL/seg en los tratados con láser; a los 2 años el aumento fue de 4,9 mL/seg en los que recibieron RTUP y de 5,2 mL/seg en los tratados con láser y, a los 3 años, el aumento fue de 2,1 mL/seg en los tratados con RTUP y de 1,8 mL/seg en los que recibieron láser. O sea, la velocidad máxima de flujo urinario antes del tratamiento con láser era de 11,8 mL/seg y a los 3 años fue de 13,4 mL/seg, después de alcanzar un valor máximo de 17,1 mL/seg al año. Esta misma tendencia declinante de la velocidad máxima de flujo urinario se observó entre los tratados con RTUP, en quienes este parámetro también alcanzó un valor máximo al año. A pesar de que ambos tipos de tratamiento tuvieron una disminución gradual, pero manifiesta, de la velocidad máxima de flujo urinario con el transcurso del tiempo, este fenómeno no se observó con el puntaje de síntomas. Después de transcurridos 3 años, el 18% de los pacientes tratados con láser y el 9% de los tratados con RTUP requirieron reoperación (Keoghane y col., 2000).

Láser intersticial

McNicholas y col. introdujeron el tema del láser intersticial y describieron la aplicación de esta técnica en un estudio experimental (1993). Muschter y col. aportaron nuevos datos experimentales y en 1994 se describió la primera experiencia clínica en un grupo numeroso de pacientes. **En este estudio participaron 221 individuos con síntomas del tracto urinario inferior que se trataron con láser intersticial y se siguieron durante 12 meses. Los resultados fueron alentadores, con mejoría media del puntaje de síntomas AUA de 25,4 antes del tratamiento a 6,1 a los 12 meses. Además, la velocidad máxima de flujo urinario aumentó de 7,7 a 17,8 mL/seg.** Los autores comprobaron disminución del volumen prostático (medido por ecografía transrectal) del 40%. Es un estudio de envergadura ulterior se confirmaron estos resultados; los efectos adversos sexuales fueron escasos, pero los síntomas de irritación durante la micción afectaron a un 12,6% de los pacientes y la tasa de estenosis uretral fue del 4% (Muschter y Hofstetter, 1995). En un estudio de menor importancia se comunicaron los resultados a los 3 meses en 16 pacientes, el puntaje de síntomas AUA disminuyó de 16,5 a 5,8 y la velocidad máxima de flujo urinario aumentó de 8,8 a 11,9 mL/seg (Orovan y col.,1994). Un estudio abierto en el corto plazo de 61 pacientes también reveló un aumento escaso de la velocidad máxima de flujo urinario a los 3 meses de seguimiento (6,7 a 10 mL/seg), mientras que el puntaje de síntomas AUA disminuyó de 18,9 a 7,7 (Arai y col., 1996).

Todos estos estudios abiertos muestran que a los tres meses de seguimiento los aumentos de la velocidad máxima de flujo urinario son de menor magnitud de lo esperado, lo que demuestra la importancia del control en el largo plazo y el valor relativo de los estudios en el corto plazo; los resultados de estos ensayos también indican que esta técnica puede aplicarse sin mayores riesgos en gran cantidad de pacientes con un perfil de efectos colaterales satisfactorio y resultados considerablemente superiores a los obtenidos con las técnicas láser utilizadas antes. De todas maneras, los resultados de un ensayo comparativo con la RTUP o con la ablación transuretral con aguja aportarían información valiosa e interesante.

En un resumen excelente del procedimiento, Muschter (1999) efectuó una revisión de la bibliografía publicada, que indicaba que hasta el momento la técnica con láser intersticial se había aplicado en 785 pacientes. **La duración del período de seguimiento fue muy variable, pero en términos globales se observó una mejoría del puntaje de síntomas en el orden del 70% (espectro: 32 al 92%). El aumento promedio de la velocidad máxima de flujo urinario fue del 98% (espectro: 35,2 al 203%). La disminución del volumen prostático varió entre 8,3 y 41,6%, y la tasa de reoperación a los 12 meses varió entre cero y 15,4%.**

Todos estos resultados se obtuvieron con el láser Nd:YAG intersticial y no se incluyeron los resultados obtenidos en época más reciente con el láser intersticial diodo. Aunque en la actualidad se están llevando a cabo ensayos comparativos con el láser diodo, los resultados en el corto plazo de estudios abiertos de escasa envergadura indican que esta técnica es segura y fiable. A los 3 meses, 25 pacientes tratados con láser diodo mostraron mejoría del puntaje de síntomas de 20 a 6,9 y aumento de la velocidad máxima de flujo urinario de 9,1 a 20,3 mL/seg (De la Rosette y col., 1997). En otro estudio abierto se comunicaron los resultados de este tratamiento en 104 pacientes reevaluados al año (Conn y col., 1999). El puntaje de síntomas AUA medio mejoró de 22,4 a 8,3 y la velocidad máxima de flujo urinario aumentó de 8,6 a 14,2 mL/seg. La duración media de la cateterización después del tratamiento fue de 4,8 días.

Resección con láser de holmio

La evolución de la tecnología láser condujo al desarrollo del láser Ho:YAG. Este método comenzó a utilizarse clínicamente en diversas afecciones urológicas (Webb y col., 1993) y más tarde se utilizó en combinación con el láser Nd:YAG para el tratamiento de la HPB (Gilling y col., 1995).

La primera comunicación de los resultados de la resección prostática con Ho:YAG deriva del estudio de 84 pacientes con seguimiento medio de 4,3 meses (espectro: 1,5 a 9 meses); el volumen prostático medio era de 50 mL y el tiempo operatorio medio fue de 35,1 minutos (Gilling y col., 1996). En dos pacientes debieron ser nuevamente cateterizados antes de abandonar el hospital y en otros dos casos debió recurrirse a la cateterización en el curso de la primera semana postratamiento, pero en ambos casos fue breve. Los efectos colaterales fueron mínimos y los síntomas de irritación y disuria fueron mínimos. Tres meses después del tratamiento, el puntaje de síntomas AUA medio mejoró de 21,3 a 4,1 y la velocidad máxima de flujo urinario aumentó de 7,5 a 19,3 mL/seg.

La revisión combinada de datos derivados de un centro de Nueva Zelanda y otro de Inglaterra mostró que este procedimiento se realizó en forma segura en 967 pacientes (Mackay y col., 1998). **De éstos, 503 se**

siguieron hasta 3 meses después de la operación y mostraron mejoría promedio del puntaje de síntomas AUA de 20,6 a 7, y aumento de la velocidad máxima de flujo urinario de 8,8 a 21,1 mL/seg. Solo un 33% de los tratados se habían seguido hasta los 6 meses, y ello impide extraer conclusiones valederas de estos resultados, pero en estos pacientes las mejorías se mantuvieron (puntaje de síntomas: 4,8; velocidad máxima de flujo urinario: 22,3 mL/seg).

Estos resultados alentadores derivados de estudios abiertos de envergadura condujeron a un ensayo comparativo efectuado en dos centros médicos (uno en Nueva Zelanda y el otro en los Estados Unidos). Los pacientes se asignaron al azar a un grupo tratado con RTUP (59 pacientes) y uno mediante resección prostática con Ho:YAG (61 pacientes). En el estudio descrito con detalles, 102 pacientes se siguieron durante un año, observándose que el puntaje de síntomas AUA medio mejoró de 21,9 a 4,2 en el grupo tratado con holmio y de 23 a 4,3 en el que recibió RTUP, y la velocidad máxima de flujo urinario aumentó de 8,9 a 25,2 mL/seg en el grupo tratado con holmio y de 9,1 a 20,4, mL/seg entre los que recibieron RTUP. En todos los casos se realizaron estudios urodinámicos; la presión media del detrusor con flujo máximo disminuyó de 75,9 a 35,2 cm H_2O a los 6 meses en el grupo que recibió láser holmio y de 83,4 a 39,2 con H_2O en el grupo RTUP. La tasa de complicaciones fue reducida y similar en ambos grupos. No se necesitaron cateterizaciones prolongadas en ninguno de los grupos de tratamiento (Gilling y col., 1999).

Este tipo de tratamiento también puede aplicarse en próstatas de gran tamaño. Cuarenta y tres pacientes con próstatas de más de 100 g se trataron con resección prostática mediante Ho:YAG. El período de cateterización medio fue de 19,7 horas y la estadía hospitalaria media de 28,4 horas. A los 6 meses de seguimiento, el puntaje de síntomas AUA había mejorado de 23,5 a 2,8 y la velocidad máxima de flujo urinario había aumentado de 9 a 24,8 mL/seg.

Conclusiones

La utilización del rayo láser para el tratamiento de la HPB sintomática evolucionó de la técnica TULIP, relativamente engorrosa, hacia otros métodos que requieren equipos más pequeños y permiten tratar un espectro más amplio de glándulas prostáticas. Las dificultades relacionadas con el tratamiento de próstatas de gran tamaño se contrarrestaron con las nuevas tecnologías. Se ha mejorado el carácter mínimamente invasivo del láser y las complicaciones, como cateterización prolongada, bacteriuria y estenosis uretral, se redujeron en grado considerable. La relación costo-eficacia aún es un motivo de dudas para el urólogo, pero la mejoría de la calidad de vida parece ser similar a la obtenida con la RTUP (Arai y col., 2000). Es necesario contar con mayor cantidad de resultados en el largo plazo de estudios multicéntricos, y es de esperar que estos datos permitan llegar a una conclusión definitiva acerca de la mayor tasa de reoperación observada en el largo plazo en los estudios con láser.

Por último, en el terreno de la medicina basada en la evidencia, la revisión sistemática de los ensayos clínicos aleatorizados importantes o los metanálisis correctamente realizados permiten obtener evidencias del nivel I. Uno de estos estudios es un resumen de la información obtenida durante la evaluación de técnicas mínimamente invasivas para el alivio de la obstrucción del tracto de salida vesical derivado del Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures-Surgical (ASERNIP-S). El objetivo fue evaluar información relacionada con la seguridad y la eficacia de un nuevo procedimiento quirúrgico, y determinar si este procedimiento podía utilizarse en forma general para el tratamiento de un trastorno dado o si eran necesarios nuevos ensayos. En esta revisión sistemática de la literatura, Wheelahan y col. (2000) examinaron en forma pormenorizada todos los estudios publicados entre 1984 y 1999. La técnica TULIP no se tomó en cuenta debido a que se había abandonado, mientras que la resección prostática con Ho:YAG no se consideró, debido a que en el momento en que comenzó la revisión ASERNIP-S (1998), aún no se había generalizado su aplicación en la práctica clínica. **Los autores observaron que en todos los estudios relacionados con la técnica láser faltaba como mínimo uno de los requisitos que definen un estudio adecuado en términos de hallazgos basados en la evidencia; esto es, criterios de inclusión rigurosos, evaluación exhaustiva, tratamiento claramente estandarizado, parámetros clínicamente significativos, períodos de seguimiento prolongados e investigadores imparciales. Se comunicó que "en la actualidad, la seguridad y la eficacia de los diversos procedimientos no pueden establecerse con certeza debido a un cuerpo de evidencias incompleto y de calidad deficiente. Se recomendaron nuevas investigaciones para establecer la seguridad y la eficacia** (Wheelahan y col., 2000).

PROSTATECTOMÍA TRANSURETRAL

Antecedentes históricos

La prostatectomía transuretral como se practica en la actualidad se desarrolló en los Estados Unidos en las décadas de 1920 y 1930. Nesbit (1975) señaló varios factores importantes en el desarrollo de esta técnica: 1) la invención de la lámpara incandescente por Edison en 1879; 2) el desarrollo del cistoscopio por Nitze y Lieter (en forma independiente uno del otro) en 1887 y 3) el desarrollo del tubo fenestrado por Hugh-Hampton-Young, lo que permitió la resección a ciegas del tejido obstructivo. Otro factor importante fue el descubrimiento del tubo al vacío por De Forest en 1908, que permitió la generación constante de una corriente eléctrica de alta energía que podía utilizarse en la resección del tejido. En 1926, Bumpus combinó el cistoscopio y el sacabocados tubular. Alrededor de esa época, Stearns desarrolló el asa de tungsteno que podía emplearse para la resección. Estos descubrimientos fueron combinados por McCarthy, que en 1932 utilizó una lente Foroblique para resecar los tejidos bajo visión directa con un asa de alambre.

El descubrimiento del sistema de iluminación por fibra óptica en 1970 y el desarrollo del sistema de lentes de ángulo amplio por parte de Hopkins en 1976 mejoraron en grado significativo la visualización en los procedimientos quirúrgicos endoscópicos. Con anterioridad el sistema óptico presentaba una serie de lentes pequeñas colocadas en un tubo rígido. En el sistema ideado por Hopkins, los espacios ocupados por aire fueron reemplazados por varillas de vidrio sólidas y se acortaron los tubos espaciadores, lo que minimizó el grado de obstrucción y aumentó la llegada de luz.

En el curso de los años, el tratamiento de la HPB obstructiva mediante la RTUP adquirió popularidad en todo el mundo. En la actualidad esta técnica se considera el estándar de referencia para el tratamiento de la HPB. En el National Health Survey ("encuesta nacional de salud") de 1986, un 96% de los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico por HPB se trataron con RTUP. Se estimó que 350.000 pacientes de Medicare se trataron con RTUP durante ese año. En la actualidad se dispone de varias opciones médicas y quirúrgicas en lugar de la prostatectomía transuretral, lo que determinó que la cantidad anual de RTUP haya descendido a menos de 200.000 en el grupo de edad pertinente de Medicare.

Otro factor que podría afectar la incidencia de prostatectomía transuretral fue el establecimiento formal de pautas generales para los pacientes con HPB (McConnell y col., 1994). En 1989, la Omnibus Budget Reconciliation Act creó la Federal Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR). El Congreso de los Estados Unidos exigió la formulación de guías generales, y dos de los aspectos seleccionados en primer término fueron el diagnóstico y el manejo de la HPB. **El BPH Guideline Panel (panel de pautas generales para la HPB) recomendó que los pacientes con sintomatología mínima debían tratarse con observación expectante y que en los casos de sujetos con síntomas más severos en los que se consideraba la posibilidad de intervención quirúrgica era necesario que se informara en forma apropiada de los riesgos y los beneficios de cada una de las modalidades terapéuticas y que el paciente participase en forma activa de la adopción de decisiones, que no solo se relaciona con aceptar o rechazar la intervención sino también con la elección de la modalidad terapéutica.** Muchos enfermos optaron por un procedimiento menos invasivo, aunque también menos eficaz, que la RTUP.

Indicaciones

En 1968, Lytton y col. (1968) estimaron que la probabilidad de que un hombre de 40 años deba tratarse con prostatectomía durante el resto de su vida era de alrededor del 10%. Sin embargo, en 1985, Glynn y col. estimaron que esta probabilidad en realidad era del 29%. Después de revisar el Baltimore Longitudinal Study on Aging (BLSA) Arrighi y col. (1991) estimaron que la probabilidad de que un hombre mayor de 60 años deba tratarse con prostatectomía en el curso de los siguientes 20 años era del 39%; este porcentaje disminuyó al 24% en el caso de hombres de 50 a 59 años y al 13% en el caso de hombres de 40 a 49 años.

Se cuenta con muy escasos estudios de la evolución natural de pacientes que se presentan inicialmente con síntomas mínimos de prostatismo, sin indicaciones absolutas para la intervención quirúrgica (o sea, retención urinaria refractaria, infección recurrente). Ball y col. (1981) siguieron a 97 sujetos durante 5 años y observaron que los síntomas se mantuvieron en esencia inalterados en un 52% de los casos y se agravaron en solo el 16,5% de los pacientes. Los estudios urodinámicos revelaron escasas alteraciones en este grupo, y la retención urinaria se observó solo en el 1,6%. Por otra parte, Birkhoff y col. (1976) siguieron a 26 sujetos durante 3 años y observaron que los síntomas subjetivos se agravaron en un 50 a 70% de los casos y los parámetros objetivos se observaron en 71% de los pacientes. Además, la aparición de retención urinaria aguda fue impredecible.

Las indicaciones más frecuentes de intervención en individuos con síntomas de obstrucción del tracto de salida vesical e irritabilidad comprenden la presencia de síntomas moderados a severos, con un grado elevado de molestia subjetiva e interferencia con las actividades cotidianas. Mebust y col. (1989) observaron que un 90% de los pacientes tratados con RTUP tenía síntomas de prostatismo, pero que en un 70% de los casos había otra indicación para la intervención (p. ej., retención urinaria, en un 27% de los casos).

En 1989 la AUA estableció el Guideline Panel for Diagnosis and Management de la hiperplasia prostática benigna. La importancia de evaluar los síntomas determinó que Winston Mebust, jefe del Measurement Committe de la AUA, desarrollase un sistema de puntaje. El autor senior de este cuestionario fue Barry (1992), y este sistema se popularizó con el nombre de "índice de síntomas AUA-7" (cuadro 40-3). Se dispone de otros sistemas de puntaje, como el de Madsen-Iversen (1983), el de Boyarsky y col. (1977) y el del International Continence Study on BPH, pero el AUA-7 se caracteriza por su claridad, la fiabilidad de la relación prueba/contraprueba, su coherencia interna y la validez de los criterios evaluados. La AHPCR se hizo cargo del AUA BPH Guideline Panel en 1990. Con ulterioridad este panel recomendó una evaluación formal de los síntomas mediante cualquiera de los sistemas de puntaje disponibles, pero preferentemente con el AUA-7. Los pacientes con síntomas leves (0 a 7 puntos) se asignaron al tratamiento con observación expectante; los que representaban síntomas moderados (8 a 19 puntos) o severos (20 a 35 puntos) deben investigarse con mayor profundidad o recibir tratamiento adicional. **El índice de síntomas AUA-7 no es específico para la enfermedad.** Este cuestionario fue respondido por mujeres de edad avanzada, quienes evidentemente no tienen próstata, pero pueden padecer disfunción vesical que determine un puntaje de síntomas elevado. El puntaje de síntomas se ha considerado parte integral de la evaluación inicial del paciente, pero no permite establecer el diagnóstico de HPB.

La Organización Mundial de la Salud adoptó el índice de síntomas AUA-7 en el encuentro sobre la HPB que tuvo lugar en París en 1991 (Mebust y col., 1991). Al índice de síntomas AUA-7 se le agregó una pregunta relacionada con la calidad de vida global del paciente: "¿cómo

Cuadro 40-3. *Índice AUA-7 de síntomas para la hiperplasia prostática benigna*

	Nunca	*Menos de una vez cada 5 micciones*	*Menos de la mitad de las veces*	*Alrededor de la mitad de las veces*	*Más de la mitad de las veces*	*Casi siempre*
1. En el curso del último mes, ¿con qué frecuencia tuvo la sensación de no haber vaciado la vejiga por completo después de finalizar la micción?	0	1	2	3	4	5
2. En el curso del último mes, ¿con qué frecuencia tuvo que orinar de nuevo menos de 2 horas después de finalizada la micción previa?	0	1	2	3	4	5
3. En el curso del último mes, ¿con qué frecuencia notó que debió interrumpirse y recomenzar varias veces durante una micción?	0	1	2	3	4	5
4. En el curso del último mes, ¿con qué frecuencia sintió que era difícil postergar la micción?	0	1	2	3	4	5
5. En el curso del último mes, ¿con qué frecuencia observó la eliminación de un chorro urinario débil?	0	1	2	3	4	5
6. En el curso del último mes, ¿con qué frecuencia tuvo que pujar o hacer un esfuerzo para orinar?	0	1	2	3	4	5
7. En el curso del último mes, ¿cuántas veces tuvo que levantarse para orinar entre el momento en que se acostó por la noche y se levantó por la mañana?	Ninguna	1 vez	2 veces	3 veces	4 veces	5 veces o más

Puntaje de síntomas AUA = suma de los puntajes A1-A7 = _____

Modificado de McConnell JD, Barry D, Bruskewitz RC, et al.: Benign prostatic hyperplasia: Diagnosis and treatment. Clinical Practice Guideline. Agency for Health Care and Policy Research, Publicación Nº 94-0582, febrero de 1994.

se sentiría si usted tuviese que pasar el resto de su vida con su afección urinaria en el estado en que se encuentra en la actualidad?" Las respuestas variaron entre "muy satisfecho" y "muy mal". Por lo tanto, la decisión de recomendar una intervención terapéutica no debe basarse solo en la severidad de los síntomas sino también en el grado de molestia que éstos provocan y la forma en la que afectan la calidad de vida global. Cabe señalar que los pacientes con síntomas secundarios a obstrucción prostática pueden presentar variaciones del cuadro sintomático con el transcurso del tiempo. Ball y Smith (1982) observaron que el 31% de los pacientes seguidos por ellos manifestaron mejoría de sus síntomas. En época más reciente se intentó redactar un cuestionario más conciso para evaluar con mayor precisión el grado de molestia o la repercusión de la enfermedad sobre la calidad de vida en pacientes con HPB sintomática (Barry y col., 1995). Un ejemplo de este tipo de cuestionario es el índice de repercusión de la HPB ("BPH Impact Index") desarrollado por Barry y col. (1995) (cuadro 40-4).

Si bien los síntomas constituyen la razón principal para recomendar la intervención, en los pacientes con próstata obstructiva hay algunas indicaciones absolutas, como la presencia de retención urinaria, infección recurrente, hematuria recurrente y azoemia, para recomendar la intervención terapéutica. Algunos urólogos consideran que la presencia de un volumen residual posmiccional elevado también es una indicación para la intervención, pero, como lo señalaron Bruskewitz y col. (1982), la magnitud del volumen residual posmiccional puede ser muy variable en un mismo individuo si este parámetro se mide repetidas veces en el curso de un período cronológico. Además, no se estableció con precisión la magnitud del volumen residual posmiccional que indique que "la ausencia de intervención en ese punto conducirá a una lesión irreversible de la vejiga". El panel de la AHCPR BPH (McConnell y col., 1994) considera que la determinación de este parámetro podría ser de cierta validez en los pacientes asignados al tratamiento con observación expectante. En las pautas generales establecidas

Cuadro 40-4. *Índice de repercusión de la hiperplasia prostática benigna*

1. En el curso del último mes, ¿qué grado de molestia física le provocaron los diversos trastornos urinarios?	Nada	Poca	Bastante	Mucho
2. En el curso del último mes, ¿cuánto se preocupó por su salud debido a la presencia de trastornos urinarios?	Nada	Poco	Bastante	Mucho
3. En el curso del último mes, ¿qué grado de molestias en general le produjeron los trastornos urinarios?	Ninguna	Poco	Bastante	Mucho
4. En el curso del último mes, ¿con qué frecuencia los trastornos urinarios le impidieron desarrollar las actividades que usted realiza habitualmente?	Nunca	A veces	La mayoría del tiempo	Todo el tiempo

Índice de repercusión de HPB = suma de los puntajes B1-B4 = _____

HPB, hiperplasia prostática benigna.
De Barry MJ, Flower FJ hijo, O'Leary MP et al.: Measuring disease-specific health status in men with benign prostatic hyperplasia. Med Care 1995; 33(4) (Supl.): AS145-AS155.

por la AHCPR BPH, la anamnesis se centra en el tracto urinario. En muchos de estos pacientes hay otros trastornos simultáneos y Mebust y col. (1989) observaron que solo un 23% de estos sujetos no presenta una afección médica significativa simultánea antes de la intervención quirúrgica. Los trastornos observados con mayor frecuencia en estos pacientes comprendieron afecciones pulmonares (14,5%), trastornos gastrointestinales (13,2%), infarto de miocardio (12,5%), arritmias (12,4%) e insuficiencia renal (4,5%). En consecuencia, se recomienda una evaluación médica general.

También se recomienda un análisis de orina para asegurarse de que los síntomas no se relacionen con una infección urinaria. Es necesario realizar un tacto rectal que incluya la evaluación de la consistencia prostática para determinar la probabilidad de cáncer de próstata y estimar el volumen de la glándula. El tamaño de la próstata puede contribuir con la elección del tipo de procedimiento quirúrgico más conveniente (p. ej., incisión transuretral de la próstata o, en el caso de una próstata muy voluminosa, prostatectomía a cielo abierto). También debe determinarse el nivel sérico de creatinina. Mebust y col. (1989) observaron que los pacientes con niveles séricos de creatinina mayores que el 1,5% presentan mayor incidencia de complicaciones posoperatorias que los individuos con niveles normales (25 contra 17%, respectivamente).

Se dispone de una variedad de estudios que se consideran opcionales para la evaluación de pacientes con síntomas moderados a severos de HPB. Muchos urólogos piensan que la uroflujometría es el mejor estudio urodinámico no invasivo aislado para evaluar una obstrucción del tracto urinario inferior. No obstante, cabe notar que los síntomas obstructivos evaluados mediante un cuestionario formal se correlacionan mal con los resultados de la uroflujometría. Además, no se cuenta con un umbral específico que permita establecer con certeza la presencia de obstrucción. **Una Qmáx inferior a 15 mL/seg no permite diferenciar una obstrucción del tracto de salida vesical de una alteración del detrusor.** Otros autores recomendaron los estudios de presión-flujo como prueba opcional. Esta determinación representa uno de los métodos más adecuados para evaluar el grado de obstrucción y la función del detrusor, sobre todo si el diagnóstico es dudoso. Sin embargo, este estudio es invasivo, genera molestias, requiere instrumental costoso y, para que los resultados sean reproducibles, debe ser realizado por profesionales con experiencia.

Hay otros exámenes que no se recomiendan, como cistometrografía de llenado. Si bien esta prueba puede demostrar la presencia de contracciones vesicales no inhibidas, es un estudio invasivo y no aporta más información de la que puede obtenerse con la anamnesis que manifiesta síntomas de irritación vesical. **La cistoscopia sistemática en el consultorio del urólogo con fines diagnósticos no es recomendable.** La única razón valedera para realizar una cistoscopia en el consultorio es la necesidad de conocer el tamaño y la configuración de la próstata para recomendar el tipo de tratamiento más conveniente (p. ej., incisión transuretral en el caso de una próstata pequeña o prostatectomía a cielo abierto en el caso de una próstata muy voluminosa). Si el urólogo considera esencial conocer el tamaño exacto de la próstata para adoptar una decisión acerca de la necesidad de prostatectomía a cielo abierto, la ecografía transrectal es más precisa que la cistoscopia. **Tampoco se recomienda la obtención sistemática de estudios diagnósticos por imágenes del tracto urinario superior.** Este enfoque debe reservarse para pacientes con hematuria o insuficiencia renal o sujetos con antecedentes de infección urinaria, cirugía del tracto urinario o cálculos renales.

Anestesia

La cirugía prostática transuretral en general se lleva a cabo con anestesia general o raquídea. Sin embargo, Sinha y col. (1986) comunicaron una RTUP con anestesia local. En época más reciente, Birch y col. (1991) recomendaron efectuar la RTUP con sedación y anestesia local, pero señalaron que para ello es necesario que la glándula prostática pese menos que 40 g. Nielsen y col. (1981) no observaron diferencias de la pérdida de sangre intraoperatoria con la anestesia epidural o la general. McGowan y Smith (1980) compararon la anestesia raquídea con la general y no observaron diferencias de la pérdida de sangre intraoperatoria, la morbilidad posoperatoria ni la mortalidad.

Nosotros pensamos que el tipo de anestesia a utilizar debe ser personalizado en cada caso. Durante el procedimiento es necesario que el anestesiólogo controle la saturación de oxígeno tisular, el ECG y, en caso de que se encuentre indicado, el nivel sérico de sodio además de los parámetros habituales.

Antibióticos perioperatorios

La infección urinaria puede detectarse en el 8 al 24% de los pacientes con HPB antes de la intervención quirúrgica. La infección debe tratarse antes de la operación. La administración profiláctica de antibióticos es motivo de debates. Gibbons y col. (1978) observaron que el tratamiento profiláctico con antibióticos no redujo la incidencia de infección posoperatoria, pero Nielsen y col. (1981), Leroy y col. (1992), Viitanen y col. (1993) y Prescott y col. (1990) piensan que este enfoque es beneficioso. En el estudio realizado por la AUA (Mebust y col., 1989) más del 60% de los pacientes recibió tratamiento profiláctico con antibióticos. **Nosotros recomendamos administrar antibióticos sistémicos antes de la intervención quirúrgica, y por lo general utilizamos una cefalosporina de primera generación, sola o combinada con gentamicina. Se recomienda continuar el tratamiento con antibióticos por vía oral hasta la extracción del catéter.**

Técnica quirúrgica

Desde que Creevy y Webb (1947) alertaron acerca del riesgo de provocar hemólisis se destacó la importancia de utilizar líquidos de irrigación no hemolíticos durante la prostatectomía transuretral. Aunque el agua es el líquido más barato y permite una RTUP sin riesgos, es probable

que en la actualidad la mayoría de los urólogos continúe utilizando soluciones no hemolíticas. Se dispone de una diversidad de soluciones irrigadoras (p. ej., glicina al 1,5%; citol [una combinación de sorbitol y manitol] y manitol) que no son isotónicas sino no hemolíticas (p. ej., la glicina al 1,5% posee una osmolaridad de alrededor de 200 mOsm/L).

El paciente se coloca en posición de litotomía de manera que las nalgas sobresalgan apenas del extremo de la mesa. Nosotros preferimos los soportes para las piernas Alcock a las muletas para rodilla. El perineo no se rasura sino que se cepilla durante 5 minutos con un jabón germicida. Se introduce un protector rectal de O'Connor para la manipulación de la próstata durante la operación.

En el momento de la operación, la uretra se calibra con una bujía de calibración. En la mayoría de los casos se requiere un calibre 28 Fr o mayor, pero, como lo señalaron Emmett y col. (1963), en muchos casos se requiere un calibre menor. Si la uretra distal no acepta el resectoscopio N° 28 Fr utilizado con mayor frecuencia deberá recurrirse a un calibre más pequeño. Durante varios años nosotros empleamos una funda de resectoscopio 24 Fr, incluso en pacientes con próstatas muy voluminosas. No obstante, en pacientes con uretra distal inadecuada es posible efectuar una uretrostomía perineal mediante la inserción del resectoscopio a través de la uretra bulbar más espaciosa. La técnica de la uretrostomía perineal se describió en otra publicación (Melchior y col., 1974). Otra posibilidad es realizar una uretrotomía interna de acuerdo con lo propuesto por Emmett y col. (1963) y Bailey y Shearer 1979). La región de estenosis más frecuente se corresponde con la región posnavicular, y en estos casos nosotros realizamos una uretrostomía interna dorsal mediante una hoja de bisturí curva N° 12. Una meatotomía ventral generosa a menudo determina que el chorro urinario salpique o adopte una dirección errática, y por lo tanto debe evitarse.

Hay diversas técnicas quirúrgicas para la extirpación del adenoma prostático, pero **todas ellas se basan en el principio fundamental de efectuar la resección paso a paso en forma sistemática**. La técnica de resección puede variar según el tamaño o la forma de la próstata, pero en todos los casos debe seguir un curso sistemático. Todas las técnicas se basan en el principio de resecar al inicio la porción ventral con el fin de que el tejido adenomatoso se desprenda en dirección inferior y permita que el cirujano opere de arriba hacia abajo en lugar de comenzar en el piso de la próstata. Sin embargo, algunos cirujanos proponen resecar el piso del lóbulo mediano para aumentar el flujo de líquido durante la resección.

Nosotros a menudo resecamos un lóbulo de la próstata y los residentes de cirugía extirpan el otro. En la actualidad nosotros utilizamos la cámara de video en casi todos los procedimientos de prostatectomía transuretral. Este enfoque facilita el aprendizaje por parte de los residentes, y también reduce el esfuerzo que implica estar inclinado en forma continua sobre el resectoscopio.

Nuestra técnica estándar fue descrita por Nesbit (1943) hace más de 50 años. La técnica de Nesbit se divide en tres estadios.

Primer estadio. Después de un examen endoscópico preliminar y la calibración de la uretra, la vejiga se llena con 150 mL de una solución de irrigación no hemolítica (p. ej., glicina al 1,5%) (fig. 40-6). La resección comienza en el cuello vesical en la posición de la hora 12 y continúa hasta la posición de la hora 9 en forma sistemática. El adenoma se reseca hasta el nivel en el que se tornan visibles las fibras circulares del cuello vesical. La resec-

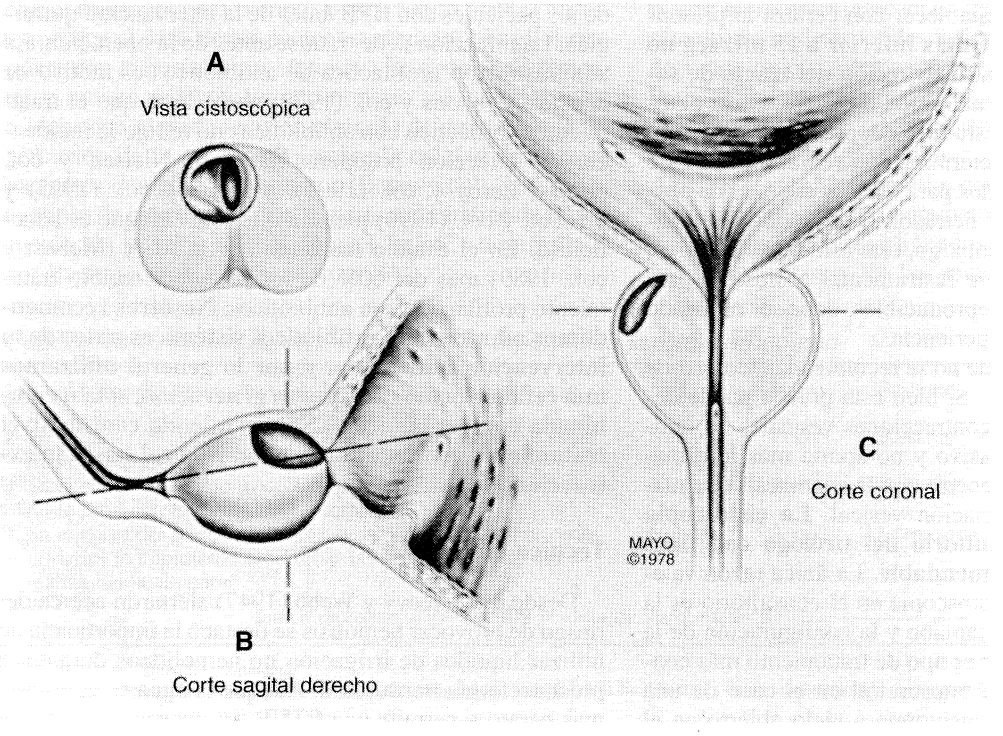


Fig. 40-6. A-C. Primer estadio de la resección prostática. La resección comienza en la posición de la hora 12 y los tejidos del cuello vesical y el adenoma vecino se resecan en cuadrantes. (**A-C**, con autorización de la Mayo Foundation.)

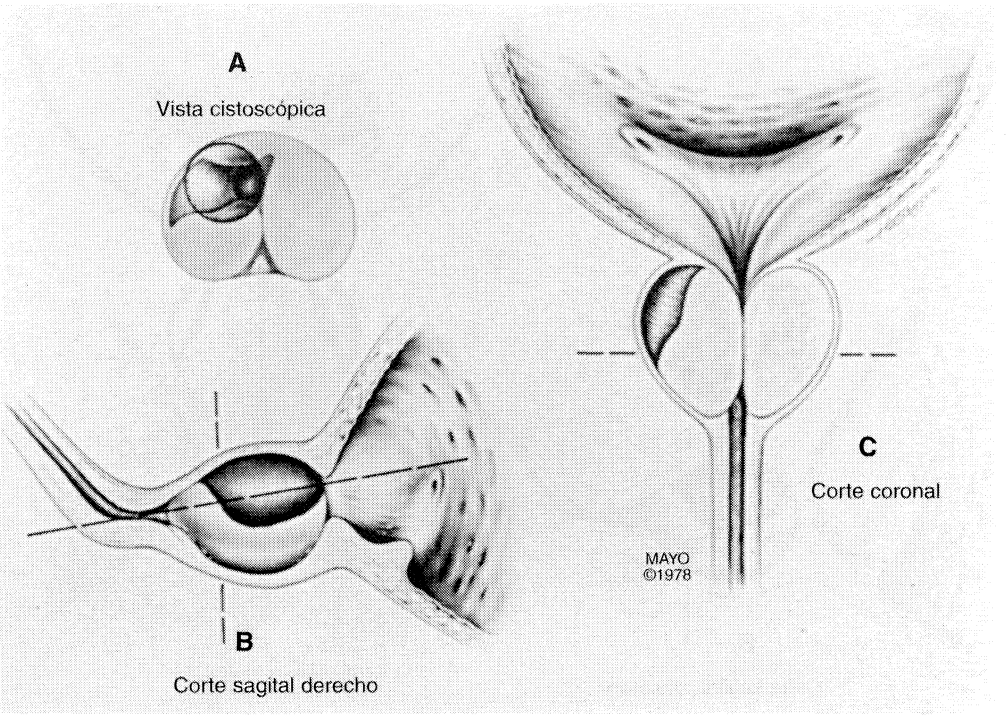


Fig. 40-7. A. La parte media de la glándula se reseca comenzando en la posición de la hora 12 hasta llegar a la posición de la hora 9. **B** y **C.** Se ilustran las imágenes de los cortes sagital y coronario. (**A-C,** con autorización de la Mayo Foundation.)

ción de la totalidad del cuello vesical o la cauterización excesiva pueden conducir a una contractura del cuello vesical. En este momento se reseca el cuadrante anterior entre las horas 12 y 3. Los cuadrantes posteriores se resecan en forma individual hasta la posición de la hora 6. **Si una vez completada la totalidad de la resección el cuello vesical presenta el aspecto de una obstrucción parcial (hallazgo habitual en el caso de próstatas de menos de 20 g de peso), nosotros recomendamos la incisión del cuello vesical con un bisturí de Collings en la posición de la hora 6.** Kulb y col. (1987) recomendaron esta maniobra para reducir la incidencia de contractura del cuello vesical posoperatoria.

Segundo estadio. El adenoma se reseca por cuadrantes (figs. 40-7 a 40-9). El resectoscopio se coloca enfrentando al verumontanum. La resección comienza en la posición de la hora 12, de manera que los tejidos resecados del lóbulo lateral caigan en la fosa media. La resección continúa hasta llegar a la cápsula prostática, que se reconoce por su carácter fibroso en comparación con el aspecto granular del adenoma prostático. Luego se resecan el lóbulo lateral derecho y con ulterioridad el lóbulo lateral izquierdo de manera que los tejidos resecados caigan al piso de la fosa prostática. Una vez que el lóbulo lateral derecho se encuentre en el piso de la fosa prostática comienza la resección del lóbulo desprendido aproximadamente en la posición de la hora 3. Debe resecarse la porción posterior sobre el piso de la fosa prostática. Es importante no profundizar en exceso la resección en la región del cuello vesical posterior para evitar el socavamiento del trígono vesical. La resección prosigue hasta la parte derecha del verumontanum y luego comienza un procedimiento similar aproximadamente en la posición de la hora 9. La parte posterior del lóbulo se reseca hasta el lado izquierdo del verumontanum. Se mantiene la porción apical del lóbulo. En este estadio, por lo tanto, se han resecado hasta el verumontanum las porciones posteriores del lóbulo lateral, incluido el piso de la próstata. A medida que el cirujano reseca los dos cuadrantes inferiores en el piso de la próstata, las fibras capsulares son más difíciles de distinguir. La resección se lleva a cabo con un protector rectal de O'Connor in situ. Nosotros utilizamos el instrumento de Nesbit modificado por Iglesias para contar con una mano libre para palpar la profundidad de la resección a medida que se extirpa el tejido del piso prostático.

Tercer estadio. El adenoma se extirpa en un área inmediatamente proximal al mecanismo esfintérico externo con preservación del verumontanum (figs. 40-10 a 40-12). El vértice de la próstata es cóncavo. A medida que el asa se aproxima al mecanismo esfintérico se efectúa un movimiento de barrido de afuera hacia adentro. Sin embargo, Shah y col. (1979) observaron que en un 10 a un 20% de los casos la próstata se proyecta debajo del verumontanum. En consecuencia, puede ser necesario dejar un pequeño reborde de adenoma para evitar lesiones del esfínter.

Turner-Warwick (1983) dividió el mecanismo esfintérico en tres regiones: 1) un área inmediatamente vecina al verumontanum; 2) una región que se extiende desde el verumontanum hasta la cápsula, y 3) una región que se extiende más allá de la cápsula prostática. Las lesiones de la segunda o la tercera porciones del mecanismo esfintérico pueden conducir a incontinencia urinaria significativa. Por lo tanto, nosotros comenzamos la resección colocando el resectoscopio cerca del verumontanum y continuamos hasta la posición de la hora 12 en lugar de empezar en esta posición como en los dos estadios descritos antes.

Con el paciente en posición de litotomía, la porción distal de la próstata no siempre es paralela a la mesa de

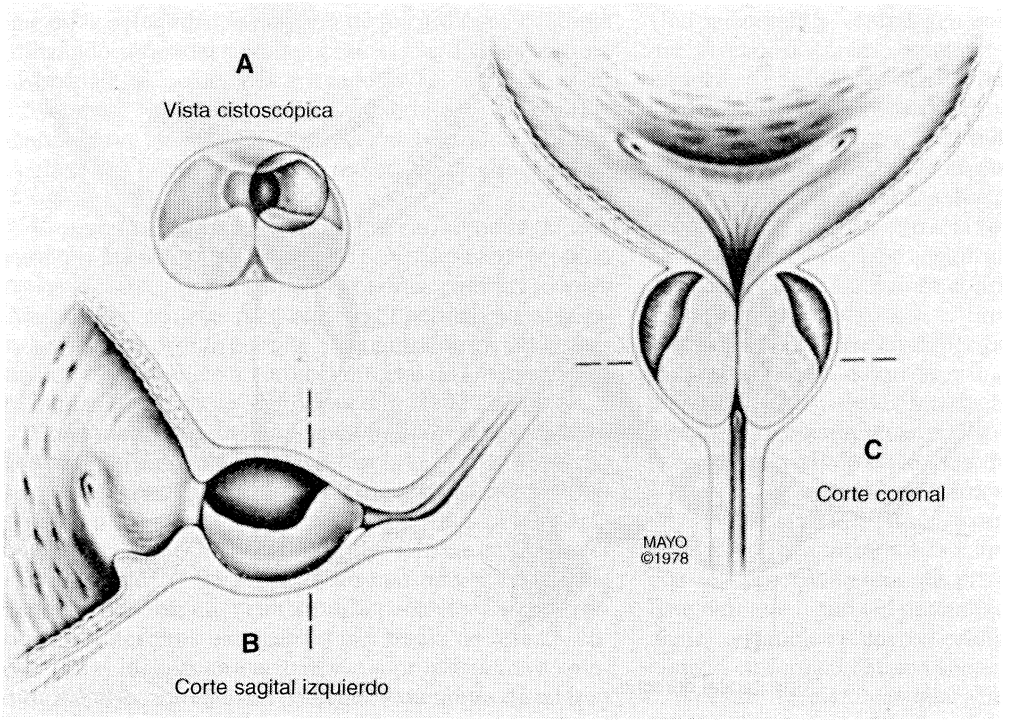


Fig. 40-8. A. En este caso la resección comienza en posición de hora 12 y el lado izquierdo de la próstata situada en la fosa prostática media se reseca hasta llegar a la posición de la hora 3. **B** y **C.** Cortes sagital y coronal. (**A-C,** con autorización de la Mayo Foundation.)

operaciones sino que se inclina ligeramente hacia el extremo cefálico. La región más vulnerable del esfínter externo es la que corresponde a la posición de la hora 12. Por este motivo, recomendamos cautela al aproximarse a esta posición.

Una vez completada la resección, el cirujano debe retirar el resectoscopio hacia el interior de la uretra en un área inmediatamente distal al verumontanum y asegurarse de la ausencia de tejido desprendido u obstrucción. Es posible que algunas alas pequeñas del adenoma se encuentren unidas al mecanismo esfintérico. En este caso, el adenoma debe recortarse con cuidado. Es importante evitar una resección demasiado profunda para evitar lesiones del esfínter. En casos raros los tejidos presentes son solo colgajos mucosos, que no revisten importancia, dado que con el tiempo se desprenden

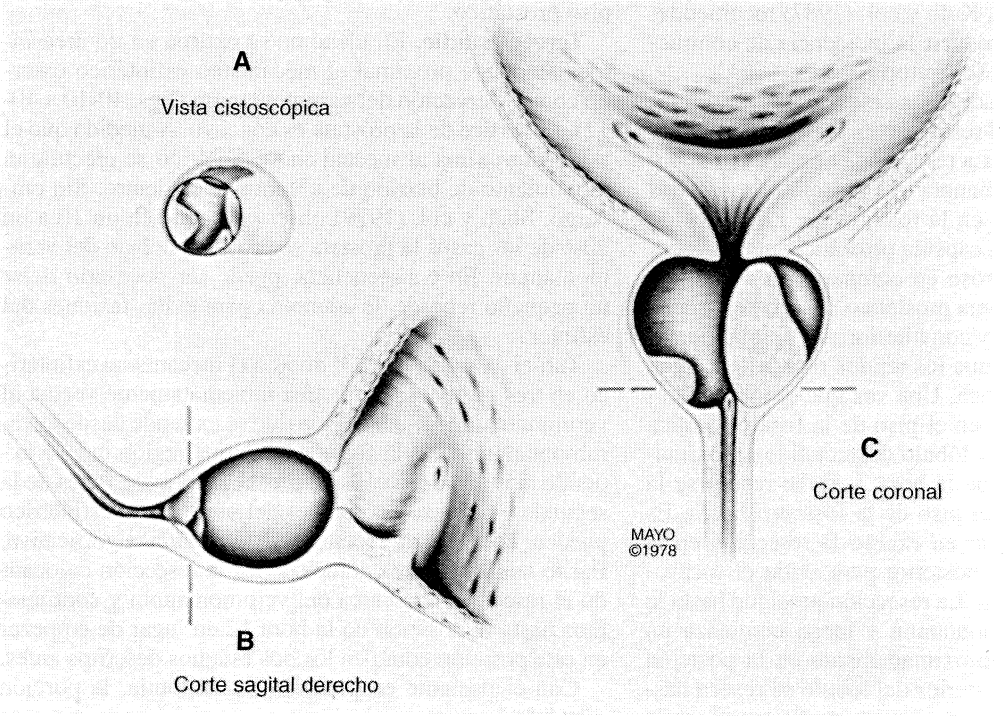


Fig. 40-9. A. La porción media de la próstata se reseca desde la posición de la hora 9 hasta la de la hora 6. **B** y **C,** cortes sagitales. (**A-C**, con autorización de la Mayo Foundation.)

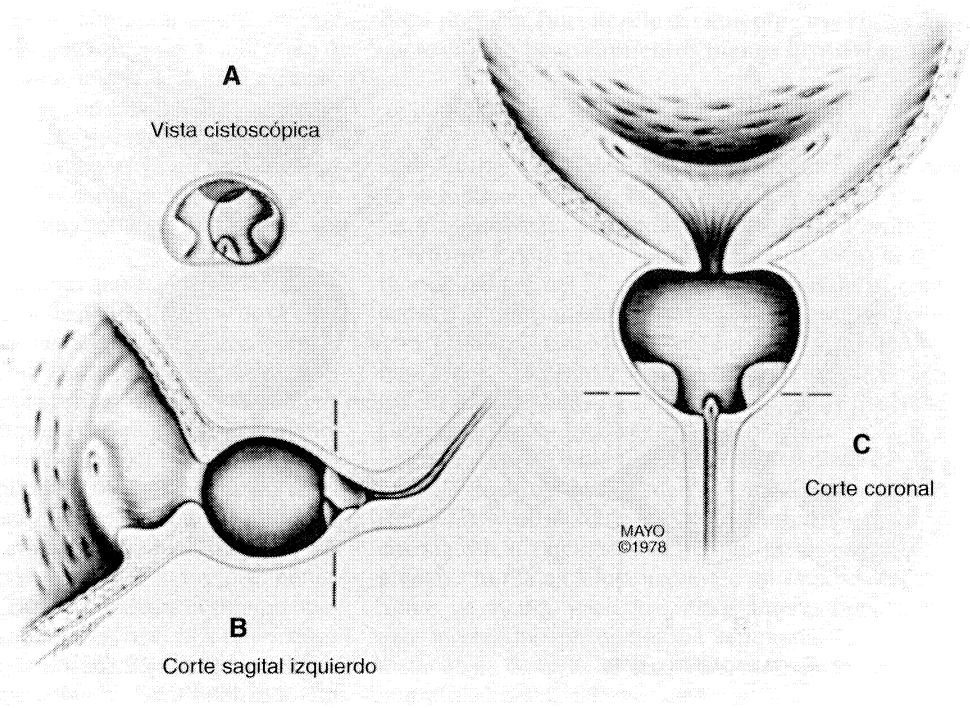


Fig. 40-10. En este momento se reseca el tejido remanente en el nivel del vértice prostático. Esta resección comienza cerca del verumontanum y prosigue hacia la posición en hora 12. **A-C.** Pequeña cantidad de tejido residual en el vértice. (**A-C,** con autorización de la Mayo Foundation.)

y no provocan obstrucción. Si una vez que el resectoscopio se encuentra en la uretra distal se observa el desprendimiento significativo de tejido en la fosa prostática, este hallazgo en general representa tejido residual en el techo de la fosa media. En este caso el cirujano debe colocar de nuevo el instrumento en la fosa prostática media y resecar el adenoma hasta la cápsula prostática.

Manejo de los problemas intraoperatorios

Hemostasia

La magnitud de la hemorragia intraoperatoria depende del tamaño de la próstata, la duración de la resección y, hasta cierto punto, la pericia del cirujano. El sangrado arterial se controla mediante electrocoagulación. Esta ma-

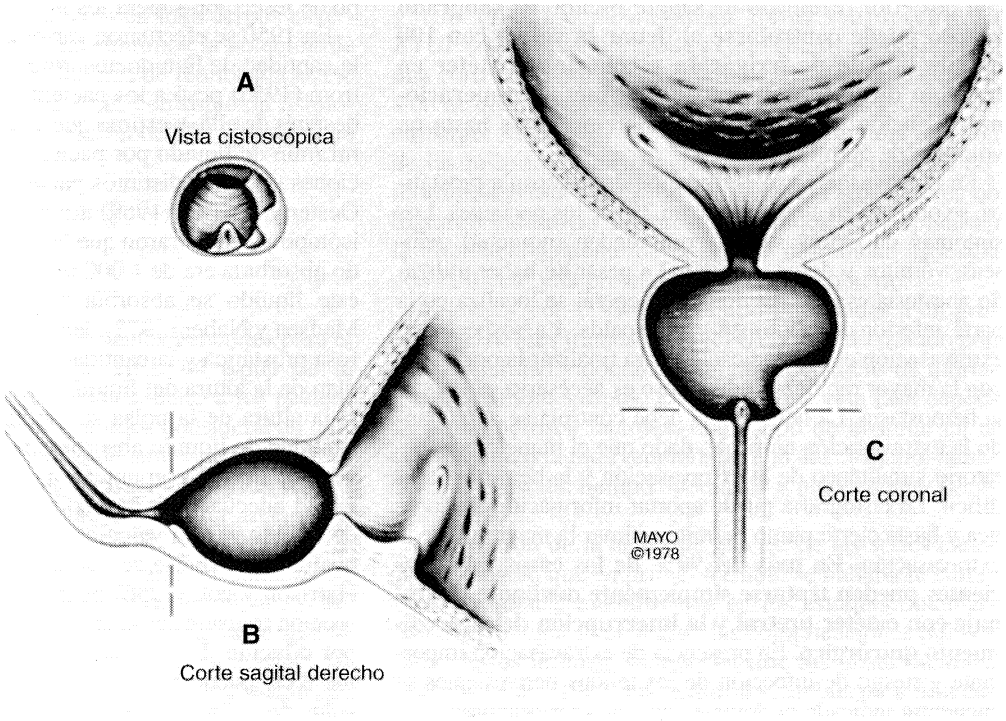


Fig. 40-11. A-C. El tejido residual es cuidadosamente eliminado del lado derecho del paciente. (**A-C,** con autorización de la Mayo Foundation.)

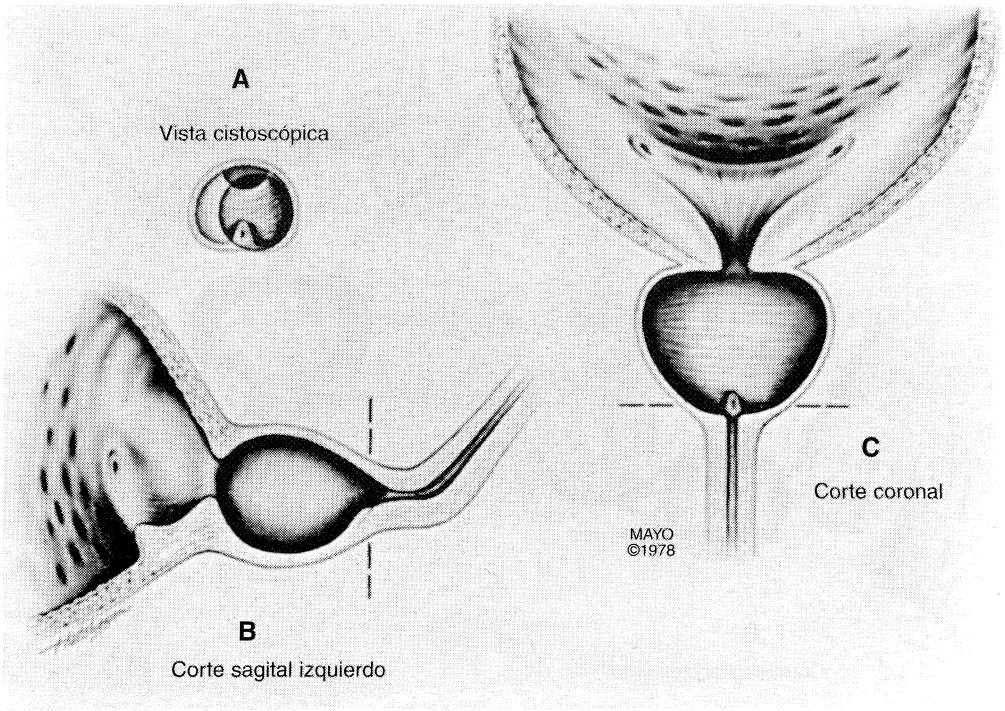


Fig. 40-12. A-C. El tejido residual es cuidadosamente eliminado del lado izquierdo del paciente, lo que permite la visión sin obstáculos desde el verumontanum hacia el interior de la vejiga a través del cuello vesical. (**A-C,** con autorización de la Mayo Foundation.)

niobra debe llevarse a cabo en el momento en que se completa cada estadio de resección y antes de pasar al estadio siguiente. **Después de insertar el catéter al final del procedimiento quirúrgico, el líquido de irrigación debe ser de color rosado claro.** El color rojo persistente del líquido de irrigación debe despertar la sospecha de sangrado arterial. En este caso el cirujano debe introducir de nuevo el resectoscopio y coagular el vaso sangrante. El sangrado venoso se manifiesta al finalizar el procedimiento por un líquido de irrigación inicialmente claro con posterior rezumado de sangre oscura. **El sangrado venoso puede controlarse al llenar la vejiga con 100 mL de líquido de irrigación y colocar el catéter en tracción durante 7 minutos en la mesa de operaciones.** El balón del catéter debe sobreinsuflarse hasta un volumen de 50 mL.

La **extravasación**, o perforación de la cápsula prostática, se observa en alrededor de un 2% de los pacientes. Los síntomas de extravasación comprenden inquietud, náuseas, vómitos y dolor abdominal a pesar de haber utilizado anestesia espinal. El dolor en general se localiza en la parte inferior del abdomen y la espalda. La sospecha de extravasación es una indicación para finalizar la operación con la mayor rapidez posible, pero es necesario garantizar la hemostasia. La hemorragia debe controlarse aun cuando la extravasación aumente, dado que el manejo posoperatorio simultáneo de la extravasación y la hemorragia es difícil. La cistografía puede aportar información diagnóstica y hasta cierto punto permite estimar la magnitud de la extravasación. **En más del 90% de los casos estos pacientes pueden tratarse simplemente mediante el drenaje con catéter uretral y la interrupción del procedimiento quirúrgico.** En presencia de extravasación importante y riesgo de infección de los tejidos perivesicales se encuentra indicado el drenaje con catéter suprapúbico.

Síndrome de resección transuretral

En el estudio cooperativo de la AUA (Mebust y col., 1989), el síndrome de resección transuretral (RTU) se observó en el 2% de los pacientes. Este síndrome se caracteriza por un cuadro de confusión mental, náuseas, vómitos, hipertensión, bradicardia y alteraciones visuales. Por lo general estos pacientes no padecen síntomas hasta que el nivel sérico de sodio llega a 125 mEq/L. El riesgo aumenta si la próstata pesa más que 45 g y el tiempo de resección supera los 90 minutos.

En 1950 se efectuaron varios estudios para determinar la cantidad de líquido absorbido durante la RTUP. Hagstrom (1955) pesó a los pacientes antes de la operación y después de ella, y estimó que se absorben alrededor de 20 mL/min de líquido por paciente. Sin embargo, las variaciones entre los distintos pacientes fueron significativas. Oester y Madsen (1969) utilizaron una técnica con doble isótopo y demostraron que la cantidad promedio de líquido absorbida era de 1.000 mL, y que una tercera parte de este líquido se absorbía hacia la circulación venosa. Madsen y Naber (1973) demostraron que la presión en la fosa prostática y la cantidad de líquido absorbido dependían de la altura del líquido. Los autores observaron que si la altura de la bolsa se modificaba de 60 a 70 cm la cantidad de líquido absorbido aumentaba en más de dos veces. También comunicaron que para obtener un campo visual adecuado se requerían alrededor de 300 mL/min de líquido, y esta velocidad era imposible de alcanzar si la altura de la bolsa de líquido era menor que 60 cm H_2O. Harrison y col. (1956) pensaban que el síndrome de resección transuretral se relacionaba con una hiponatremia por dilución. Es indudable que la incidencia del síndrome RTU puede reducirse mediante la administración de solución salina al 3%. No obstante, se sugirieron otros

factores que podrían contribuir con el desarrollo de este síndrome. La glicina se metaboliza a ácido glicólico y amonio. Se sugirió que el síndrome RTU podría ser consecuencia de una intoxicación por amonio o de un efecto directo de la glicina. **Sin embargo, nosotros pensamos que el síndrome RTU es consecuencia de una hiponatremia por dilución.** Este problema puede solucionarse mediante la administración muy lenta de 200 mL de solución salina al 3%.

Por el contrario, la sobrecarga acuosa puede estimarse mediante la determinación de la natremia antes de la operación y después de ella, la medición preoperatoria y posoperatoria del peso corporal y la determinación del nivel líquido extracelular. En época más reciente, Stalberg y col. (1992) marcaron el líquido de irrigación con etanol al 1% en pacientes tratados con una RTUP con anestesia general y midieron la cantidad de etanol excretado en el aire espirado. Se considera que este enfoque representa una técnica rápida y muy eficiente para identificar los pacientes con sobrecarga de líquidos. En los que tienen muy voluminosa o en los casos en los que el tiempo operatorio se prolonga en grado inusual nosotros ordenamos de manera sistemática la determinación del nivel sérico de sodio, aun cuando la operación no haya finalizado. En los casos en los que se detecta descenso del nivel sérico de sodio administramos diuréticos (p. ej., furosemida [Lasix]). La concentración sérica de sodio vuelve a determinarse en la sala de recuperación y si es necesario se repite la administración de diuréticos.

Priapismo intraoperatorio

Durante el procedimiento puede tener lugar una erección peniana que impide la intervención, salvo que se recurra a una uretrostomía peniana. Este problema en general se resuelve mediante la inyección de un bloqueante α-adrenérgico en forma directa en los cuerpos cavernosos. Nosotros por lo general diluimos la solución de efedrina o fenilefrina (p. ej., 0,3 mL de fenilefrina al 1% diluidos hasta un volumen de 3 mL con solución fisiológica para obtener una concentración de 100 μg/mL) (Lee y col., 1995).

Resultados

Síntomas

Durante la formulación de las pautas generales para el diagnóstico y el manejo de la HPB, el panel de la AHCPR (McConnell y col., 1994) solicitó a los pacientes que consignaran el factor que ellos consideraban más importante para decidir el tipo de intervención para el tratamiento de la obstrucción del tracto de salida vesical por HPB. El factor mencionado con mayor frecuencia fue el alivio de los síntomas.

Durante la revisión de la bibliografía, el panel de la AHCPR recurrió a un metanálisis para combinar los diversos estudios clínicos. Los autores observaron que la probabilidad de que los síntomas mejorasen después de la RTUP varió entre el 70 y el 96%, con una media del 88%. La reducción del puntaje de síntomas fue del 85%. **Esta mejoría fue significativamente superior a la observada con procedimientos menos invasivos.**

Mortalidad

En el transcurso de los últimos 50 a 60 años se observó la reducción gradual de la tasa de mortalidad posoperatoria inmediata asociada con la RTUP. Perrin y col. (1976) observaron que en la década de 1930 la tasa de mortalidad era del 5%. Las tasas de mortalidad comunicadas con ulterioridad fueron las siguientes: Holtgrewe y Valk (1962), 2,5%; Melchior y col. (1974b), 1,3%, y Mebust y col. (1989), 0,2%. Esta mortalidad corresponde a los 30 días después de la operación. Estos tres estudios abarcaron mucho más de 2.000 pacientes.

Roos y col. (1989) se basaron en los datos de compañías de seguros de Inglaterra, Dinamarca y Manitoba (Canadá), y observaron que la mortalidad a los 90 días era significativamente mayor que la observada con la prostatectomía a cielo abierto. En un estudio que abarcó a más de 40.000 pacientes, estos autores documentaron una mortalidad posoperatoria temprana del 2,9%. Un metanálisis de otras series publicadas reveló una tasa de mortalidad del 1,18%. Sin embargo, si el estudio realizado por Roos y col. se combina con otros, la tasa media es del 1,5% (IC del 90%: 0,5 a 0,3%).

En estudios más recientes, Ala-Opas y col. (1993) no hallaron casos de muerte posoperatoria temprana en una serie de más de 400 pacientes tratados con RTUP. En un ensayo epidemiológico, Chute y col. (1991) compararon pacientes tratados con RTUP con otros no tratados con este método y observaron que con el transcurso del tiempo la mortalidad fue la misma en ambos. Montorsi y col. (1993) compararon un grupo de pacientes tratados con RTUP con otro que recibió prostatectomía a cielo abierto y comprobaron tasas idénticas de mortalidad. Concato y col. (1992) compararon en forma retrospectiva la RTUP con la prostatectomía a cielo abierto, y, después de una corrección por la comorbilidad, llegaron a la conclusión de que la mortalidad era igual en ambos grupos. Sin embargo, Malenka y col. (1990) efectuaron una revisión de las historias clínicas para evaluar los factores de comorbilidad en la población canadiense. Estos autores no lograron identificar factores comórbidos que explicasen la diferencia aparente de la tasa de mortalidad asociada con la RTUP y la prostatectomía a cielo abierto.

Fuglsig y col. (1994) aparearon por edades a un grupo de pacientes tratados con RTUP y uno no tratado con esta modalidad y documentron tasas idénticas de mortalidad en ambos grupos. Es posible que esta tasa dependa de numerosos factores, como tipo de hospital en el que se realizó la intervención, pericia del cirujano, tamaño de la próstata, tiempo operatorio y nuevamente, la comorbilidad.

La revisión de la causa de muerte en las series canadienses reveló que en primer término se hallaba la enfermedad cardíaca, mientras que en los estudios dinamarqueses este lugar lo ocuparon las complicaciones pulmonares. **Estos hallazgos sugieren que las observaciones de Roos y col. (1989) en realidad se debieron a una comorbilidad significativa en pacientes tratados con**

RTUP en comparación con los tratados con prostatectomía a cielo abierto.

Mebust y col. (1989) comunicaron una tasa de morbilidad inmediata después de la RTUP en el orden del 18%. Este valor fue similar a los comprobados antes por Holtgrewe y Valk (1962), y Melchior y col. (1974b). Si bien la incidencia global de morbilidad es similar, la de complicaciones significativas (p. ej., pielonefritis aguda) en el estudio de Mebust fue menor que la hallada en los estudios anteriores. Las complicaciones más frecuentes durante el período posoperatorio inmediato comprendieron incapacidad de orinar (6,5%), hemorragia que requirió transfusión de sangre (3,9%) y retención del coágulo (3,3%). El panel de la AHCPR BPH (McConnell y col., 1994) observó una tasa de complicación posoperatoria inmediata del 14,95%, con IC del 90% del 5,2% al 30,7%. En estudios recientes, las complicaciones posoperatorias inmediatas comprobadas por Plentka y col. (1991), Estey y col. (1993) y Chute y col. (1991) fueron del 3,1, el 7,8 y el 4,2%, respectivamente. Sin embargo, todos estos estudios fueron retrospectivos.

Wasson y col. (1995) comunicaron los resultados de un estudio aleatorizado prospectivo en el que los pacientes se asignaron a un grupo tratado con observación expectante y otro tratado con RTUP. **En el 91% de estos casos no se registraron complicaciones durante los primeros 30 días posteriores a la operación. Específicamente, no se observaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la incidencia de incontinencia urinaria o impotencia.** Las complicaciones observadas con mayor frecuencia comprendieron la necesidad de reemplazar el catéter urinario (4%), la perforación de la cápsula prostática (2%) y la hemorragia que requirió transfusión (1%). Al final de los 3 años de seguimiento, la mortalidad fue similar en ambos grupos. Veintitrés pacientes del grupo tratado con RTUP se consideraron fracasos terapéuticos, mientras que en el grupo tratado con observación expectante se documentaron 47 fallos. la tasa de fallo en el grupo con observación expectante fue de 6,1 por 100 personas-años de seguimiento, frente a 3 por 100 personas-años de seguimiento en el grupo tratado con cirugía ($p = 0,002$). La tasa más elevada observada en el grupo con observación expectante se atribuyó en primer término a la mayor incidencia de tres complicaciones: 1) retención urinaria intratable (2,9 contra 0,9%); 2) volumen residual de orina elevado (5 contra 1,1%) y 3) puntaje de síntomas urinarios elevado (4,3 contra 0,4%). En los tratados con RTUP se observó aumento de la velocidad máxima de flujo urinario, una reducción del puntaje de síntomas y un menor grado de molestia provocada por los síntomas. **Los autores observaron que los resultados de la operación fueron mejores en los pacientes que manifestaron mayor grado de molestias iniciales provocadas por los síntomas.** Los resultados de este estudio contradicen las observaciones no controladas en series retrospectivas previas que indicaban que la resección transuretral a menudo presenta incontinencia e impotencia posoperatorias, y confirma que las tasas de complicaciones en el corto plazo y de reoperación relacionadas con la RTUP son bajas.

Se cuenta con pocos datos relacionados con la evolución en el largo plazo de pacientes tratados con RTUP. En el estudio realizado por Wasson y col. de 280 hombres tratados con cirugía se observó que a los 3 años 9 pacientes presentaron contractura del cuello vesical que requirió cirugía endoscópica y 8 pacientes debieron tratarse con una segunda resección transuretral, en 4 casos debido a la presencia de un adenocarcinoma. Broskewitz y col. (1986) siguieron una serie de pacientes durante 3 años y observaron que al año los síntomas habían mejorado en la mayoría (84%) y se mantuvieron inalterados en un 10%. A los 3 años los autores observaron mejoría en el 75% de los casos y sintomatología inalterada en el 13%. La modificación de la sintomatología comprendió la aparición de incontinencia de urgencia varios años después de la operación. Solamente 1 de los 84 pacientes debió tratarse con una segunda resección (incidencia de reoperación del 2%). No obstante, la tasa de contractura del cuello vesical fue del 10%.

Meyhoff y Nordling (1986) consideraron que los resultados observados 5 años después de la operación eran satisfactorios en un 90% de sus pacientes. La velocidad máxima de flujo urinario aumentó con respecto al valor preoperatorio, aunque en el curso de estos 5 años se observó una ligera declinación. Estos autores comunicaron una tasa de reoperación del 8%, pero en todos los casos las próstatas eran particularmente pequeñas, lo que sugiere que en realidad podía haberse tratado de contracturas del cuello vesical posoperatorias, como se observó en estudios anteriores.

Ala-Opas y col. (1993) observaron que un 92% de sus pacientes se consideraron satisfechos con los resultados de la RTUP 6,5 años después del procedimiento. En un grupo de pacientes seguidos durante 5 años, Montorsi y col. (1993) observaron que el 95% no presentaba indicios de obstrucción y se manifestó subjetivamente satisfecho con su función urinaria.

En un estudio de envergadura realizado en Inglaterra, denominado The National Prostatectomy Audit (Emberton y col., 1995, 1996; Neal, 1997), los resultados de la prostatectomía se evaluaron mediante cuestionarios en 5.361 pacientes. Los hallazgos fueron significativos, dado que el porcentaje de sujetos que respondió al tratamiento fue del 89% de todos los tratados con RTUP en cuatro áreas sanitarias del Reino Unido. Se observó que los individuos que respondieron mejor a la cirugía fueron los que manifestaron mayor grado de molestia provocada por los síntomas antes de la operación. El grado de evaluación preoperatoria en este estudio varió en grado muy significativo de acuerdo con el urólogo que realizó la evaluación. Los pacientes que esperaron más para recibir el tratamiento quirúrgico fueron los que presentaron síntomas más severos en el momento de la intervención. Los hombres de edad más avanzada y los pacientes de un estrato social más elevado tuvieron mayores probabilidades de padecer menos síntomas en el momento de la prostatectomía. Un 12% de los pacientes tuvo necesidad de una segunda prostatectomía durante el curso del estudio, y su evolución clínica difirió en grado significativo de la de los pacientes tratados con un solo procedimiento.

En un estudio de envergadura realizado en Australia se evaluó la mortalidad y el riesgo de cáncer de próstata después de la intervención quirúrgica por HPB en 19.598 pacientes. Este ensayo se efectuó en una cohorte basada en la población de Australia occidental operada en un período de 17 años (Holman y col.,1999). Se observó que después de transcurridos 10 años, la tasa de supervivencia relativa fue del 116,5% en pacientes tratados con RTUP y del 123,5% en los tratados con prostatectomía a cielo abierto. No obstante, la relación de probabilidad (RP) de 1,20 disminuyó a 1,10 (0,99 a 1,23) después de la corrección para la comorbilidad. Se llegó a la conclusión de que el riesgo de mortalidad excesiva asociado con la RTUP era de escasa magnitud y sin importancia clínica.

En otro estudio se llegó a la conclusión de que la evaluación aislada de la mortalidad posoperatoria sin tener presentes otros factores podía inducir a error (Hargreave y col., 1996). Entre 1968 y 1989, 81.997 hombres residentes en Escocia se operaron con prostatectomía. Aunque en este ensayo se confirmó el riesgo aumentado de mortalidad tardía después de la RTUP en comparación con la prostatectomía a cielo abierto, se observó que las limitaciones de la codificación de la comorbilidad y la ausencia de codificación de aspectos menos evidentes del estado del paciente que pudiesen afectar la elección entre distintos tipos de prostatectomía implicaban que las diferencias de mortalidad después de estos dos procedimientos podrían reflejar un sesgo de la selección preoperatoria más que el efecto del procedimiento en sí.

Por último, en una revisión de 166 pacientes mayores de 80 años tratados con RTUP y seguidos durante un período medio de 60 meses se observó que un 88,5% entraba dentro de la categoría de riesgo quirúrgico III o IV de la American Society of Anesthesiologists, que indican un alto riesgo quirúrgico. Todos estos pacientes padecían como mínimo una enfermedad médica grave asociada. Se observaron complicaciones tempranas en el 25,9% de los casos, complicaciones tardías en el 13,2% y la necesidad de reoperar en el 4,2%. La tasa de mortalidad dentro de los 30 días luego de la operación fue del 1,8%, y 43 pacientes fallecieron durante el período de seguimiento. Los autores compararon las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier del grupo con las tasas de supervivencia previstas en una población de edades similares y no hallaron una diferencia estadísticamente significativa (Matani y col., 1996).

Conclusiones

La RTUP se introdujo como una modalidad terapéutica menos invasiva que la prostatectomía a cielo abierto. Aunque el concepto de la medicina basada en la evidencia en el presente exige que una modalidad terapéutica nueva se compare mediante un protocolo aleatorizado con un patrón conocido, este enfoque no se aplicaba en la época en la que se introdujo la RTUP. Por este motivo debieron transcurrir más de 50 años para que el procedimiento se acepte como modalidad terapéutica bien establecida y un período aun más prolongado para que pudiese determinarse el lugar preciso que ocupaba la RTUP en el arsenal terapéutico de la HPB. Aunque la mayoría de los ensayos destinados a comparar la RTUP con modalidades mínimamente invasivas demostró una eficacia mayor de la RTUP, no se cuenta con ensayos que comparen las tasas de complicación después del tratamiento. Si se la considera fuera del contexto de un ensayo comparativo aleatorizado, la RTUP aún es el tratamiento óptimo para la HPB, sobre todo en pacientes con alto grado de molestia provocada por los síntomas, infecciones recurrentes causadas por vaciamiento vesical incompleto u obstrucción del tracto de salida vesical comprobada mediante estudios urodinámicos de presión-flujo.

VAPORIZACIÓN TRANSURETRAL DE LA PRÓSTATA

Mientras la RTUP se basa en la resección del tejido prostático y en la hemostasia por fulguración, la vaporización transuretral de la próstata (VTUP) combina los conceptos de vaporización y desecación. La desecación implica la extracción de agua de los tejidos y representa un proceso de desecado en lugar de vaporización celular. Este concepto lo introdujeron Mebust y col. (1972, 1977), que utilizaron una sonda transuretral con capacidad de visión directa para calentar y desecar la próstata. Kaplan y Te (1995a, 1995b) describieron la VTUP por primera vez.

Mecanismo de acción

La VTUP combina dos efectos electroquirúrgicos: vaporización y desecación. La primera implica vaporizar los tejidos mediante la aplicación de temperaturas elevadas, mientras que la coagulación se basa en la aplicación de calor para desecar los tejidos. En estos procesos también participan otros factores que modifican la generación de energía como la producción de voltaje por parte del generador, la densidad de corriente del área de contacto del electrodo y la resistencia eléctrica del tejido tratado (Kaplan y Baba, 1998).

En el caso de la VTUP, el borde conductor del electrodo es el punto de vaporización más eficiente y el de máxima liberación de densidad de corriente. En el punto correspondiente al borde de salida del electrodo se produce una disminución de la generación de corriente, lo que reduce la potencia y permite la desecación de los tejidos. En consecuencia, la vaporización tiene lugar en el borde conductor y la desecación en el de salida del electrodo (Kaplan y Baba, 1998).

La vaporización en el borde conductor del electrodo depende de la potencia del generador. La electricidad transmitida a la célula se convierte en calor, lo que determina que la célula explote o se seque. Este proceso depende de la conductividad eléctrica de la célula o la resistencia tisular a la corriente. Expresado en términos más sencillos, la célula bien hidratada conduce en forma correcta la electricidad, mientras que cuanto más desecados se encuentren los tejidos mayor será la resistencia eléctrica. Es evidente que para contrarrestar esta resistencia se necesita una potencia de gran magnitud, lo que implica que la imposibilidad de modificar la potencia puede reducir la eficacia de la vaporización.

El tipo de generador utilizado también afecta la eficacia de la vaporización. Los equipos más antiguos no permiten regular la oferta de energía a los tejidos de acuerdo con la resistencia encontrada. Por lo tanto, para resolver este problema en general se utiliza la máxima potencia disponible. En algunos casos el equilibrio se controla por la limitación de la corriente requerida para mantener una generación de energía constante. Este sistema de seguridad evita la oferta de un voltaje cada vez mayor que compensaría el aumento de la resistencia asociado con la desecación de los tejidos inducida por el proceso de vaporización. Esto conduciría a lesiones no deseadas del tejido prostático y la uretra. Por este motivo se diseñaron generadores más modernos concebidos de manera específica para la VTUP y capaces de modificar la oferta de voltaje en respuesta a la resistencia tisular. Además, en estos equipos el sistema de seguridad capaz de limitar la potencia descrito antes se encuentra regulado en un nivel más elevado, lo que aumenta la eficiencia de la VTUP.

Para la VTUP la potencia de la corriente cortante debe regularse en un nivel máximo superior en un 75% al utilizado en la RTUP estándar, aunque la potencia empleada no siempre debe ser de esta magnitud. En realidad, se estimó que la VTUP requiere una potencia mínima de 150 W (van Swol y col., 1999).

Diseño de los electrodos

El electrodo de bola *("rollerball")* utilizado tradicionalmente para fulgurar la base de los tumores superficiales de la vejiga, también puede utilizarse para la VTUP. Sin embargo, este instrumento no debe emplearse con próstatas particularmente voluminosas. En el estudio realizado por Juma (1996), se demostró que este electrodo presenta eficacia máxima en pacientes con volumen prostático medio estimado por ecografía transrectal de 31,9 mL. Es probable que la disminución de la eficacia en próstatas de mayor tamaño se deba a la configuración del rollerball, dado que la vaporización más eficiente tiene lugar en la parte media del borde conductor, suponiendo que la presión de contacto se distribuya de manera uniforme.

También se utilizó con mucha frecuencia un electrodo de rodilla o cilindro acanalado ("grooved rollerbar"), que es una barra de 3 mm de ancho por 3 mm de diámetro compuesta por níquel y plata, y aislada con Teflon (Vapor Trode®, Circon-ACMI, Stamford, Conn). Este electrodo es superior al rollerball estándar debido a que la configuración ranurada aumenta la cantidad de bordes conductores en los que se producirá la electrovaporización, lo que permitirá una vaporización más eficiente a lo largo de una mayor superficie de contacto y, por lo tanto, de mayor cantidad de tejido (Narayan y col., 1996; Reis y col., 1996). Se desarrolló un electrodo ranurado similar conocido con el nombre de EVAP (Richard Wolf, Alemania).

Se produjeron y evaluaron electrodos vaporizadores de segunda generación. Éstos se concentrron para vaporizar y desecar en forma simultánea el tejido prostático y algunos los designan con el nombre de "asas vaporizadoras". Esta técnica recibió nombres diversos en la bibliografía, aunque todos ellos designan el mismo proceso: vaporización-resección transuretral de la próstata (VRTUP), RTUP con asa gruesa, corte al vapor, electrovaporización-resección, etc. (Cabelin y col., 2000).

Algunos de estos diseños son testimonio de la inventiva de los fabricantes aplicada al diseño. El Vapor Tome® (Circon-ACMI, Stamford, Conn) es un asa gruesa con ranuras asociado con un borde conductor para la vaporización y uno de salida grueso para la desecación. El modelo Wedge® (Microvasive, Natick, Mass) es un asa regular con la misma configuración de bordes que la del electrodo mencionado antes y compuesto por acero inoxidable, tungsteno y cromo. El modelo Wing EVAP® (Richard Wolf, Alemania) es un asa ancha semicircular revestida en oro más ancha y gruesa que el de RTUP estándar (Cabelin y col., 2000). En la actualidad se investigan otras modificaciones destinadas a desarrollar no solo nuevos electrodos sino también generadores electroquirúrgicos específicos con el objetivo de reducir los efectos colaterales y preservar la eficacia y disminuir los riesgos relacionados con la exposición de los tejidos que circundan la próstata a la energía de alto voltaje.

Experiencia clínica con la electrovaporización

La primera comunicación de los resultados de la RTUP fue la publicada por Kaplan y Te (1995a), quienes emplearon el electrodo Vapor Trode®. Los autores comunicaron los resultados en 25 hombres con síntomas del tracto urinario inferior de severidad moderada y volumen prostático medio de 57,6 mL. **En este estudio se reveló una mejoría del puntaje de síntomas de 17,8 a 4,2 a los 3 meses y aumento simultáneo de la Qmáx de 7,4 a 17,3 mL/seg.** El hallazgo más promisorio fue que en todos los pacientes se logró extraer el catéter uretral en el curso de las primeras 24 horas (media: 14,6 horas), pero el seguimiento a los 3 meses reveló que en un caso se había desarrollado una estenosis uretral distal. Los resultados del estudio de 3 meses de duración realizado por Juma y col. (1996) con el electrodo rollerball estándar en 20 pacientes fueron similares, aunque un enfermo desarrolló estenosis del cuello vesical y en un caso fue necesario repetir la RTUP.

Los resultados de otros estudios piloto también sugirieron la conveniencia de realizar un ensayo comparativo debido al alto grado de eficacia y seguridad demostrado. Galluci y col. (1996) trataron 35 pacientes con el electrodo Vapor Trode y observaron que las mejorías a los 28 días fueron tan alentadoras como las registradas a los 3 meses en otros estudios (Qmáx: de 9,8 a 20,74 mL/seg; puntaje de síntomas: de 18,2 a 10,4), pero es importante señalar que en ambos casos la desviación estándar de la media fue muy amplia. Stewart y col. utilizaron este mismo electrodo para tratar 34 pacientes, 20 de ellos con retención urinaria; 33 del total recuperaron la micción espontánea después del tratamiento. En un ensayo de 22 pacientes evaluados con estudios de presión-flujo a los 6 meses del tratamiento, la presión media del detrusor con flujo urinario máximo disminuyó de 108 a 39 cm H_2O (Okada y col., 1998). Matos Ferreira y Varregoso (1997) observaron resultados similares relacionados con el alivio de la obstrucción en 91 pacientes.

Estudios comparativos

Todos los estudios piloto realizados fueron de duración breve (ninguno de ellos se extendió más de 6 meses), pero condujeron a ensayos comparativos, varios destinados a comparar la VTUP con la RTUP. Patel y col. (2000) efectuaron una revisión cuidadosa de 5 de estos estudios en los que se utilizaron distintos tipos de electrodos (Galluci y col., 1996; Patel y col., 1997; Shokeir y col., 1997; Hammadeh y col., 1998; McAllister y col., 1998). **El grupo tratado con RTUP comprendió 270 pacientes, mientras que el tratado con VTUP abarcó 262. La comparación de las tasas de complicaciones revela que la incidencia posoperatoria de síntomas de irritación, infección urinaria, reoperación al año y estenosis uretral fue similar en ambos grupos. Sin embargo, la duración de la cateterización uretral posoperatoria y las tasas de hematuria, necesidad de transfusión y eyaculación retrógrada, y la duración de la internación hospitalaria fueron menores en el grupo tratado con VTUP.** Por otra parte, el tiempo operatorio y la incidencia posoperatoria de retención urinaria, impotencia e incontinencia urinaria fueron mayores en el grupo tratado con VTUP. Estos estudios también fueron breves y el período de seguimiento máximo fue de un año. En algunos casos no se consignó la cantidad de pacientes realmente evaluada al año. Además, la desviación estándar de la media fue considerablemente amplia. En todos los estudios se observaron mejorías significativas del puntaje de síntomas y la Qmáx que se mantuvieron hasta el momento del último seguimiento.

En la mayoría de los estudios el volumen prostático medido por ecografía transrectal era de 60 mL o menos. Para afirmar que "la VTUP representa una alternativa aceptable a la RTUP" es necesario realizar estudios con períodos de seguimiento mucho mayores que un año. Además, algunos de estos ensayos revelan tasas de complicaciones relativamente elevadas; por ejemplo, el realizado por De Sautel y col. (1998) muestra que en un porcentaje relativamente reducido de casos, la VTUP es tan eficaz como la RTUP para aliviar una obstrucción comprobada por estudios urodinámicos, pero este método tuvo una tasa de complicación global del 17,5%.

Vaporización-resección

Se publicaron varios estudios piloto de duración relativamente breve basados en el uso de los electrodos Wing, Wedge y Vapor Cut, y Cabelin y col. (2000) resumieron los resultados. Se demostró que las tasas de eficacia y complicaciones son las mismas que con el electrodo estándar Vapor Trode. La cantidad de pacientes tratados varió entre 31 y 91, y el volumen prostático, entre 39 y 59,6 mL. El tiempo operatorio fue prolongado (49,3 a 56,7 minutos), pero el puntaje de síntomas disminuyó de 24,3 a 4,1 con el modelo Wing y de 19 a 7,2 con el Vapor Cut. La Qmáx aumentó de 5,2 y 8,9 mL/seg a 16 y 18,4 mL/seg, respectivamente (Perlmutter y Schulsinger, 1998; Kupeli y col., 1999; Perlmutter y Vallencien, 1999; Talic, 1999).

Taic y col. (2000) comunicaron los resultados de un estudio en el que se compararon la VRTUP con la RTUP. En el grupo tratado con VRTUP se utilizó el electrodo Wing. Todos los pacientes se siguieron durante 9 meses aproximadamente, con un espectro de 6 a 15 meses. A los 6 meses, en el grupo tratado con VRTUP se comprobó mejoría del puntaje de síntomas (24,9 a 4 ± 3,4) y la Qmáx (7,5 a 19 ± 6,5); entre los tratados con RTUP se registraron mejorías comparables del puntaje de síntomas (20,1 a 5,6 ± 3,1) y la Qmáx (9,1 a 15,2 ± 10). Cabe señalar la magnitud considerable de la desviación estándar de la media.

Conclusión

La VTUP y la VRTUP representan modalidades tecnológicas novedosas basadas en un concepto prevalente desde hace varios años. En la actualidad se introducen modificaciones técnicas que reducirán aún más los riesgos del procedimiento y evitarán algunos de los posibles problemas relacionados con la oferta de alta energía a los tejidos. **La eficacia de esta modalidad es similar a la de la RTUP, pero los estudios realizados fueron de breve duración y las próstatas operadas fueron relativamente pequeñas. El perfil de complicaciones en el corto plazo parece más satisfactorio que el de la RTUP, pero esta impresión deberá confirmarse en otros estudios, dado que algunas de las complicaciones se producen en forma relativamente variable.** En general, si bien el plazo de cateterización es menor que el requerido por la RTUP, el tiempo operatorio es más prolongado. Antes de que esta técnica pueda reemplazar a la RTUP es necesario llevar a cabo estudios multicéntricos aleatorizados en el largo plazo. No obstante, los progresos tecnológicos y las mejorías sistemáticas del puntaje de síntomas y la Qmáx en el corto plazo son promisorios.

INCISIÓN TRANSURETRAL DE LA PRÓSTATA

Si se efectuase una encuesta entre los urólogos para establecer cuántos de ellos prefieren la incisión transuretral de la próstata (ITUP) como tratamiento de la HPB sintomática es muy probable que el resultado final sea un número muy reducido. Sin embargo, la ITUP se utiliza desde el siglo XIX. Edwards y col. (1985) atribuyen la descripción de esta técnica a Bottini en 1887, pero Hedlund y Ek (1985) la atribuyen a Guthrie en 1834. La técnica de Guthrie se basaba en la sección del cuello vesical con bisturí, mientras que Bottini utilizó una técnica diatérmica con esta finalidad. En 1973 Orandi publicó la primera serie numerosa relacionada con la ITUP. Este procedimiento parecía de mayor utilidad en pacientes con próstatas pequeñas y síntomas obstructivos. Tradicionalmente, esta técnica se aplicó en pacientes más jóvenes que los tratados con RTUP (Orandi, 1973).

Técnica

La técnica quirúrgica es relativamente sencilla. Se utiliza un bisturí de Collings para realizar una incisión en las posiciones de las horas 5 y 7 o de un solo

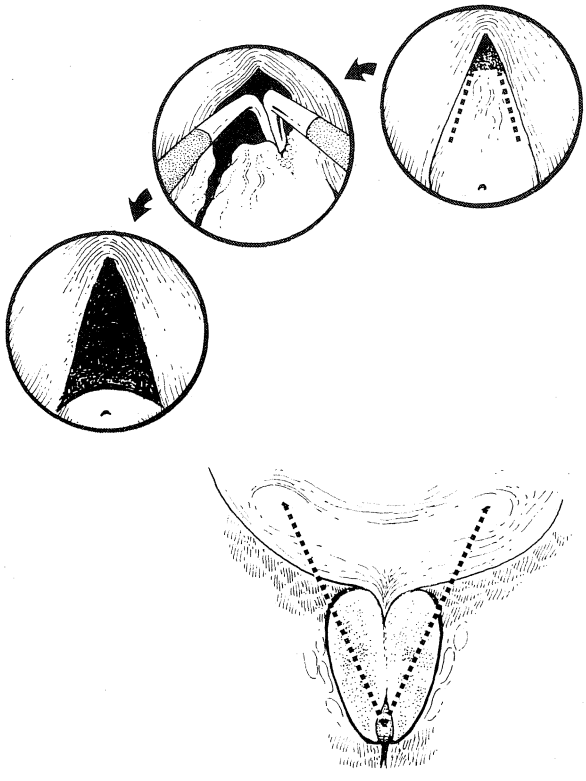


Fig. 40-13. Incisión transuretral de la próstata. La incisión comienza en el nivel del orificio uretral y continúa a través del cuello vesical hasta el verumontanum. Este procedimiento se lleva a cabo en forma bilateral. (De Mebust WK. A review of TURP complications and the National Cooperative Study, Lección 24, Tomo VIII, 1989, págs. 189-190.)

lado de la línea media. La incisión debe comenzar en un punto inmediatamente distal al orificio uretral y finalizar en uno inmediatamente proximal al verumontanum (fig. 40-13). **La incisión debe profundizarse hasta la visualización de los filamentos finos de la cápsula externa de la próstata.** Se recomienda no efectuar una incisión demasiado profunda para minimizar el riesgo de extravasación del líquido de irrigación o un traumatismo rectal. Una vez que las incisiones se hayan completado y el resectoscopio se coloque en porción más distal de la uretra no debe apreciarse obstrucción visible alguna del flujo urinario.

Complicaciones

Las ventajas de la ITUP son su rapidez, sencillez técnica y la menor incidencia de morbilidad y eyaculación retrógrada en comparación con la RTUP. La incidencia de eyaculación retrógrada después de la RTUP varía entre el 50 y el 95%, mientras que luego de la ITUP se comunicó incidencia de cero al 37%. Turner-Warwick (1979) observó que la técnica con una sola incisión se relacionó con eyaculación retrógrada en el 5%, mientras que la realización de dos incisiones aumentó el procentaje al 15%. Por otra parte, Hedlund y Ek (1985) no hallaron diferencias de incidencia de eyaculación retrógrada entre pacientes operados con una o dos incisiones.

Eficacia clínica

Este procedimiento se evaluó en algunos estudios abiertos basados en criterios urodinámicos estrictos. Edwards y Powell (1982) comprobaron disminución significativa de la presión miccional después de la ITUP. Kelly y col. (1989) utilizaron curvas de presión-flujo y observaron descenso significativo de la presión miccional, y la presión del detrusor con flujo máximo tuvo un desplazamiento del espectro obstructivo hacia el espectro dudoso, según el nomograma de Abrams-Griffiths. Los autores llegaron a la conclusión de que la ITUP era menos eficaz que la RTUP en cuanto al alivio de la obstrucción. Katz y col. (1990) describieron una tasa de satisfacción subjetiva de hasta 94%, con mejoría significativa de los síntomas y la velocidad máxima de flujo urinario después de la ITUP.

Sirls y col. (1993) evaluaron 41 hombres (edad media: 63,4 años) durante un período medio de 53 meses. **El puntaje de síntomas de Boyarsky disminuyó de 12,5 a 6,9 y la velocidad máxima de flujo urinario aumentó de 10,3 a 15,3 mL/seg. El volumen residual posmiccional disminuyó de 179,8 a 99,4 mL. La presión del detrusor con flujo urinario máximo declinó de 84,5 a 44,5 cm H_2O. Estos parámetros indican una respuesta excelente a la ITUP, sobre todo en pacientes con próstata de 30 g o menos.**

En la serie más numerosa de las publicadas, Orandi (1985) comunicó los resultados en 646 pacientes seguidos durante 3 meses a 15 años y registró una tasa de reoperación del 9,6%.

Estudios comparativos

En un estudio prospectivo de 2 años de duración en el que se evaluaron 132 pacientes tratados con RTUP o ITUP, Orandi (1973) observó que los resultados y la tasa de complicaciones indicaban superioridad de la ITUP, pero esta diferencia no resultó estadísticamente significativa. La única diferencia aparente fue la incidencia mayor de contracción del cuello vesical después de RTUP.

Miller y col. (1992) comunicaron los resultados en 108 pacientes tratados con una incisión del cuello vesical y los compararon con los obtenidos en un grupo similar de pacientes tratados con RTUP. Los autores llegaron a la conclusión de que la incisión del cuello vesical era superior a la RTUP en términos de tiempo operatorio y duración de la cateterización. No se observaron otras diferencias perioperatorias. El seguimiento durante 10 años no reveló diferencias de la tasa de reoperación entre ambos grupos, y la de satisfacción subjetiva también fue similar. En otro estudio comparativo, Soonawalla y Pardanini (1992) comprobaron un aumento de la velocidad máxima de flujo urinario de 8 a 19 mL/seg después de la ITUP y de 8 a 21 mL/seg luego de la RTUP.

Dorflinger y col. (1992) asignaron al azar a 60 pacientes al tratamiento con RTUP o con ITUP. Observaron que ambos procedimientos mejoraron en grado significativo el puntaje de síntomas y la velocidad máxima de flujo urinario, pero esta última fue mayor con la RTUP. Ninguno de los procedimientos indujo modificaciones signi-

Cuadro 40-5. *Hoja de balance de los resultados terapéuticos*

	ITUP	*RTUP*
Probabilidad de mejoría sintomática	78-83% (80)	75-96% (88)
Grado de mejoría sintomática	73%	85%
Morbilidad (significativa: 20%)	2,2-33% (14)	5,2-30,7% (16)
Mortalidad (30-90 días)	0,2-1,5%	0,53-3,31%
Incontinencia-total	0,061-1,1%	0,68-1,4%
Tratamiento quirúrgico por complicaciones operatorias	1,34-2,65%	0,68-10%
Impotencia	3,9-24,5%	3,3-34,8%
Eyaculación retrógrada	6-55%	25-99%

ITUP, incisión transuretral de la próstata; RTUP, resección transuretral de la próstata.
De Barry MJ, Flower FJ, Jr., O'Leary MP et al.: The American Urological Association's symptom index for benign prostatic hyperplasia. J Urol 1992; 148:1549-1557. Lea & Febiger, Copyright ©1992.

ficativas de la actividad sexual ni la función eréctil. La incidencia de eyaculación retrógrada fue mayor entre los pacientes tratados con RTUP. Riehmann y col. (1995) distribuyeron por asignación al azar 56 pacientes al tratamiento con RTUP y 61 a ITUP, y los siguieron durante 34 meses. Se demostró que las diferencias de la velocidad máxima de flujo urinario fueron estadísticamente significativas a los 3 meses y a los 24 meses. La eyaculación retrógrada fue dos veces más frecuente entre los tratados con RTUP. La tasa de reoperación fue ligeramente mayor entre los que recibieron ITUP, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. El panel de la AHCPR BPH (McConnell y col., 1994) llevó a cabo un metanálisis de los diversos estudios realizados. En el cuadro 40-5 se presentan los resultados. Los pacientes tratados con RTUP tienen una probabilidad ligeramente mayor de mejoría sintomática, y el grado de mejoría también es algo superior en este grupo.

Conclusión

La ITUP es una modalidad eficaz para el tratamiento de pacientes con síntomas del tracto urinario inferior secundarios a obstrucción del tracto de salida vesical. Desempeña un papel importante en el tratamiento de individuos más jóvenes, sobre todo si el peso de la próstata no supera los 30 g. En este subgrupo, la eficacia de la ITUP es similar a la de la RTUP y los resultados beneficiosos se mantienen en el largo plazo. El procedimiento es sencillo en términos tácticos y se asocia con baja morbilidad.

CONCLUSIONES

Se debatió mucho acerca del valor de las distintas modalidades de tratamiento en relación con la RTUP. En la actualidad se considera que ésta es equivalente o superior a la mejor de las modalidades terapéuticas mínimamente invasivas en términos de mejoría de los parámetros subjetivos y objetivos. Sin embargo, como se señaló en la introducción, la eficacia terapéutica no es el único parámetro que debe tenerse presente en estas comparaciones. También revisten importancia el perfil de efectos adversos, la necesidad de sedación por vía IV, la duración de la internación y el costo.

La gran mayoría de los ensayos comparativos publicados se basa solo en la eficacia. En realidad, sería importante contar con estudios que comparasen otros parámetros en forma prospectiva, aun cuando se excluyese la eficacia. Algunos investigadores efectuaron estudios con estas características, pero sería conveniente realizar un ensayo multicéntrico de envergadura. La información derivada de un estudio de este tipo podría establecer la modalidad óptima para el tratamiento de la HPB.

También podría argumentarse que no es necesario hallar una modalidad terapéutica mínimamente invasiva que sea superior a la RTUP. Por ejemplo, los tratamientos farmacológicos disponibles son mucho menos eficaces que la RTUP, pero se demostró que este enfoque es valioso y ocupa un lugar muy específico en el arsenal terapéutico contra la HPB. En este caso los interrogantes planteados antes requieren respuestas cuidadosas.

El concepto de que tal vez sea conveniente permitir un tratamiento secuencial puede cuestionarse. Se sabe que algunos pacientes no responden de manera satisfactoria a las modalidades terapéuticas mínimamente invasivas, de manera que en estos casos podría estar indicado un segundo tratamiento con la misma modalidad incluso después de un lapso relativamente breve de aplicado el primer tratamiento. Este enfoque implica un costo que seguramente será resistido por los encargados del gerenciamiento hospitalario, pero si la estrategia resulta exitosa reducirá los requerimientos de camas hospitalarias. Asimismo, si una modalidad terapéutica es eficaz durante 3 años y el paciente luego vuelve a presentar síntomas, es probable que un nuevo tratamiento restaure su bienestar aun cuando para ello se necesite una nueva evaluación completa.

El factor esencial es asignar a cada modalidad terapéutica el lugar exacto que le corresponde. Algunas modalidades podrían desempeñar un papel menor pero bien definido en el tratamiento de la HPB, mientras que otras ocuparán un lugar más importante. Uno de los problemas relacionados con la litotrisia con onda de shock extracorpórea radicó en el tiempo prolongado que debió transcurrir para que termine por determinarse con exactitud de qué forma debía utilizarse esta modalidad para tratar, por ejemplo, cálculos coralinos renales; esta demora se debió en parte a la ausencia de ensayos comparativos. Asimismo, la RTUP se introdujo sin ensayos comparativos, y si bien esta modalidad ahora tiene aceptación universal como el estándar de referencia terapéutico, debieron transcurrir muchos años para llegar a esta situación. En la mayoría de los estudios las modalidades mínimamente invasivas se comparan con la RTUP, pero en muchos casos este esfuerzo fue en vano, dado que los estudios abiertos preliminares ya revelaban con claridad ausencia de eficacia. Las exigencias comerciales obligan a la comparación con modalidades terapéuticas establecidas pero este enfoque a menudo no beneficia al paciente. Es posible que la modalidad evaluada desempeñe un papel terapéutico menor pero igualmente importante.

En la International Consultation on BPH que tuvo lugar en julio de 2000, la comisión que debatió "el tratamiento internacional para la hiperplasia prostática benigna" preparó un informe (Debruyne y col., 2001). En este documento los autores establecieron recomendaciones finales acerca de la aplicación de estas modalidades terapéuticas y las definieron como aceptables, aceptables con limitaciones, experimentales o inaceptables. Estas decisiones se adoptaron después de varias reuniones entre los miembros de la comisión y representan sugerencias más que instrucciones para los urólogos.

Esta comisión observó que varias de las modalidades terapéuticas utilizadas en pacientes con HPB, como la dilatación con balón, la hipertermia y la ecografía focalizada de alta intensidad, son inaceptables. En la actualidad esta opinión se admite ampliamente y no los comentamos en este capítulo porque es improbable que estos métodos desempeñen algún papel terapéutico en el futuro. Los tutores prostáticos se categorizaron como aceptables con limitaciones, y este enfoque es incuestionable, dado que en la gran cantidad de artículos originales y revisiones relacionados con su uso estas limitaciones se describieron con claridad.

La lista de modalidades terapéuticas consideradas aceptables, presuntamente sin reservas, para los miembros de la comisión reviste mayor interés: terapéutica con microondas transuretrales, ablación transuretral con aguja, coagulación con láser intersticial, vaporización con láser y electrovaporización transuretral (por supuesto, también se incluyen la RTUP y la prostatectomía a cielo abierto). Es posible que estas nuevas modalidades terapéuticas sean aceptables, pero es esencial definir con precisión el lugar que ocupan y recordar que con la mayoría de estos métodos los resultados corresponden al corto plazo. En algunos pacientes estas modalidades terapéuticas podrían considerarse alternativas posibles a la RTUP, pero para ello será necesario contar con mayor información relacionada con los aspectos comentados antes y la eficacia en el largo plazo. En el caso de las modalidades terapéuticas consideradas alternativas posibles a la RTUP pero no siempre tan eficaces como esta última será necesario definir el papel terapéutico preciso.

Es muy probable que algún día la RTUP deje de ocupar el lugar de tratamiento ideal de la HPB. Debió transcurrir un período prolongado para que alcance esta posición privilegiada, pero también es posible que en un futuro inmediato ese sitio la ocupe otra modalidad terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

Tutores intraprostáticos

Anson KM, Barnes DJ, Briggs TP, et al: Temporary prosatic stenting and androgen suppression: A new minimally invasive approach to malignant prostatic retention. J R Soc Med 1993;86:634-638.

Bajoria S, Agarwal SA, White R, et al: Experience with the second generation UroLume prostatic stent. Br J Urol 1995;75:325-327.

Barnes DJ, Butterworth P, Flynn JT: Combined endoscopic laser ablation of the prostate (ELAP) and temporary stenting. Min Invas Ther Allied Technol 1996;5:333-335.

Braf Z, Chen J, Sofer M, et al: Intraprostatic stents (Prosta Kath and Urospiral); More than six years' clinical experience with 110 patients. J Endourol 1996;10:555-558.

Chancellor MB, Bennett C, Simoneau AR, et al: Sphincteric stent versus external sphincterotomy in spinal cord injured men: Prospective randomized multicenter trial. J Urol 1999;161:1893-1898.

Chapple CR, Milroy EIG, Rickards D: Permanently implanted urethral stent for prostatic obstruction in the unfit patient: Preliminary report. Br J Urol 1990;66:58-64.

Chartier-Kastler EJ, Thomas L, Bussel B. et al: A urethral stent for the treatment of detrusor-striated sphincter dyssynergia. BJU Int 2000; 86:52-57.

Clayman RV: In vitro results with special plastics for biodegradable endoureteral stents. J Urol 2000;163:1620-1621.

Dahlstrand C, Grundtman S. Pettersson S: High energy transurethral microwave thermotherapy for large severely obstructing prostates and the use of biodegradable stents to avoid catheterization after treatment. Br J Urol 1997;79:907-909.

Devonec M, Dahlstrand C: Temporary urethral stenting after high-energy transurethral microwave thermotherapy of the prostate. World J Urol 1998;16:120-125.

Djavan B, Fakhari M, Shariat S, et al: A novel intraurethral prostatic bridge-catheter for prevention of temporary prostatic obstruction following high-energy transurethral microwave thermotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia. J Urol 1999;161:144-151.

Dotter CT: Transluminally placed coilspring endarterial tube grafts: Long-term patency in canine popliteal artery. Invest Radiol 1969;4: 329-332.

Dotter CT, Buschmann RW, McKinney MK, et al: Transluminal expandable nitinol coil stent grafting: Preliminary report. Radiology 1983; 147:259-260.

Fabian KM: Der Intraprostatische "Partielle Katheter" (Urologische Spirale). Urologe [A] 1980;19:236-238.

Furui S, Sawoda S, Irie T, et al: Hepatic IVC obstruction: Treatment of two types with Gianturco expandable metallic stents. Radiology 1990;176:620-621.

Gajewski JB, Chancellor MB, Ackman CF, et al: Removal of UroLume endoprosthesis: Experience of the North American Study Group for detrusor-sphincter dyssynergia application. J Urol 1998;163:773-776.

Gesenberg A, Sintermann R: Management of benign prostatic hyperplasia in high risk patients: Long-term experience with the Memotherm stent. J Urol 1998;160:72-76.

Guazzoni G, Pansadoro V, Montorsi F, et al: A modified prostatic UroLume wallstent for healthy patients with benign prostatic hyperplasia: A European multicenter study. Urology 1994;44:364-370.

Harrison NW, De Souza JV: Prostatic stenting for outflow obstruction. Br J Urol 1990;65:192-196.

Hurwitz JJ: Teflon tubes for stenting and bypassing the lacrimal drainage pathway. Ophthal Surg 1989:20:855-859.

Kaplan SA, Chiou RK, Morton WJ: Long-term experience utilising a new balloon expandable prostatic endoprosthesis: The Titan Stent. North American Titan Stent Study Group. Urology 1995;45:224-234.

Karaoglau U, Alkibay T, Tokucoglu H, et al: Urospiral in benign prostatic hyperplasia. J Endourol 1992;6:455-461.

Kemppainen E, Taja M, Riihela M, et al: A bioresorbable urethral stent: An experimental study. Urol Res 1993;21:235-238.

Kirby RS, Heard BR, Miller P, et al: Use of the ASI titanium stent in the management of bladder outlet obstruction due to benign prostatic hyperplasia. J Urol 1992;48:1195-1197.

Konety BR, Phelan MW, O'Donnell WF, et al: UroLume stent placement for the treatment of postbrachytherapy bladder outlet obstruction. Urology 2000;55:721-724.

Luesley DM, Redman CW, Buxton EJ, et al: Prevention of postcone biopsy cervical stenosis using a temporary cervical stent. Br J Obstet Gynaecol 1990;97:334-337.

Lumiaho J, Heino A, Tunninen V, et al: New bioabsorbable polylactide ureteral stent in the treatment of ureteral lesions: An experimental study. J Endourol 1999;13:107-112.

Maass D, Kropf L, Gloff L, et al: Transluminal implantation of intravascular "double helix" spiral prosthesis: Technical and biological considerations. Proc Eur Soc Artif Organs 1982;9:252-257.

Mair EA, Parsons DS, Lally PK, et al: Treatment of severe bronchomalacia with expanding endobronchial stents. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990;116:1087-1090.

McLoughlin J, Jager R, Abel PD, et al: The use of prostatic stents in patients with urinary retention who are unfit for surgery. Br J Urol 1990;66:66-70.

Meulen T, Zambon JV, Janknegt RA: Treatment of anastomotic strictures and urinary incontinence after radical prostatectomy with UroLume Wallstent and AMS 800 artificial sphincter. J Endourol 1991; 13:517-520.

Nissenkorn I: Prostatic stents. J Endourol 1991;5:79-82.

Nissenkorn I, Slutzker D, Shalev M: Use of an intraurethral catheter instead of a Foley catheter after laser treatment of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 1996;29:341-344.

Nordling J: Temporary stents. In Kirby R, McConnell J, Fitzpatrick J, et al (eds): Textbook of Benign Prostatic Hyperplasia. Oxford, UK, Isis Medical Media, 1996, pp 443-452.

Nordling J, Holm HH, Klarskov P: The intraprostatic spiral: A new device for insertion with the patient under local anesthesia and with ultrasonic guidance with 3 months follow-up. J Urol 1989;142:756-762.

Oesterling JE, Kaplan SA, Epstein HB, et al: The North American experience with the UroLume endoprosthesis as a treatment for benign prostatic hyperplasia: Long-term results. The North American UroLume Study Group. Urology 1994:44:353-362.

Oosterlinck W, Talja M: Endoscopic urethroplasty with a free graft on a biodegradable polyglycolic acid spiral stent: A new technique. Eur Urol 2000;37:112-115.

Ozgur GK, Sivrikaya A, Bilen R, et al: The use of intraurethral prostatic spiral in high risk patients for surgery with benign prostatic hyperplasia. Int Urol Nephrol 1993:25:65-71.

Palmaz JD, Kapp DT, Hayoski H, et al: Normal and stenotic renal arteries: Experimental balloon-expandable intraluminal stenting. Radiology 1987;164:705-708.

Petas A, Talja M, Tammela TL, et al: The biodegradable self-reinforced poly-DL-lactic acid spiral stent compared with a suprapubic catheter in the treatment of post-operative urinary retention atter visual laser ablation of the prostate. Br J Urol 1997a;80:439-443.

Petas A, Talja M, Tammela T, et al: A randomised study to compare biodegradable self-reinforced polyglycolic acid spiral stents to suprapubic and indwelling catheters after visual laser ablation of the prostate. J Urol 1997b; 157:173-176.

Petas A, Vuopio-Varkila J, Siitonen A, et al: Bacterial adherence to self-reinforced polyglycolic acid and self-reinforced polylactic acid 96 urological spiral stents in vitro. Biomaterials 1998;19:677-681.

Poulsen AL, Shou J, Oveson H. et al: Memokath: A second generation of intraprostatic spirals. Br J Urol 1993;72:331-337.

Sassine AM, Schulman CC: Intra-urethral catheter in high-risk patients with urinary retention: 3 years of experience. Eur Urol 1994;25:131-134.

Schlick RW, Planz K: In vitro results with special plastics for biodegradable endourethral stents. J Endourol 1998;12:451-455.

Skapshay SM, Beamis JF, Dumon JF: Total cervical tracheal stenosis: Treatment by laser, dilatation, and stenting. Am J Otol Laryngol Rhinol 1989;8:890-895.

Talja M, Tammela T, Petas A, et al: Biodegradable self-reinforced polyglycolic acid spiral stents in prevention of postoperative urinary retention after visual laser ablation of the prostate–laser prostatectomy. J Urol 1995;154:2089-2092.

Tamai H, Igaki K, Kyo E, et al: Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans. Circulation 2000; 102:399-404.

Thomas PJ, Britton JP, Harrison NW: The Prosta Kath stent: 4 years' experience. Br J Urol 1993;71:430-432.

Tillem SM, Press SM, Badlani GH: Use of multiple UroLume endourethral prosthesis in complex bulbar urethral strictures. J Urol 1997; 157:1665-1668.

Williams G, Coulange C, Milroy E, et al: The non-operative treatment for bladder outflow obstruction. J Urol 1993;156:69-75.

Williams G, White R: Experience with the Memotherm permanently implanted prostatic stent. Br J Urol 1995;76:337-340.

Wright KC, Wallace S, Chamsanguej C, et al: Percutaneous endovascular stents: An experimental evaluation. Radiology 1985:156:69-72.

Yachia D, Beyar M, Aridogan IA: A new large calibre self expanding and self retaining temporary intraprostatic stent (Prostacoil) in the treatment of prostatic obstruction. Br J Urol 1994:74:47-52.

Ablación transuretral de la próstata con aguja

Bruskewitz R, Issa M, Roehrborn CG, et al: A prospective, randomised, 1-year clinical trial comparing transurethral needle ablation (TUNA) to transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. J Urol 1998:159:1588-1594.

Calkins H, Langberg J, Sousa J, et al: Radiofrequency catheter ablation of accessory atrioventricular connections in 250 patients: Abbreviated therapeutic approach to Wolff-Parkinson-White syndrome. Circulation 1992:85:1337-1346.

Campo B, Bergamaschi F, Corrada P, et al: Transurethral needle ablation (TUNA) of the prostate: A clinical and urodynamic evaluation. Urology 1997;49:847-850.

Giannakopoulis X, Grammeniatis E, Gartzios A, et al: Transurethral needle ablation (TUNA) of the prostate: Preliminary results using the new generation TUNA III catheter on patients with symptomatic BPH controlled by a series of 50 patients using the TUNA II device. Eur Urol 1996;30(Suppl):A986.

Goldwasser B, Ramon J, Engelberg S, et al: Transurethral needle ablation (TUNA) of the prostate using low-level radiofrequency energy: An animal experimental study. Eur Urol 1993;24:400-405.

Issa MM, Oesterling JE: Radiofrequency thermal therapy for benign prostatic hyperplasia by transurethral needle ablation of the prostate. In Narayan P (ed): Benign Prostatic Hyperplasia. London, Churchill Livingstone, 2000, pp 269-280.

Issa MM, Wojno KJ, Oesterling JE, et al: Histopathological and biochemical study of the prostate following transurethral needle ablation (TUNA): Insight into the mechanism of improvement in BPH symptoms. J Endourol 1996;10:109.

Lord SM, Barnsley L, Wahis BJ, et al: Percutaneous radiofrequency neurotomy for chronic cervical zygapophyseal joint pain. N Engl J Med 1996;336:1721-1726.

Millard RJ, Harewood LM, Tamaddon K: A study of the efficacy and safety of transurethral needle ablation (TUNA) for benign prostatic hyperplasia. Neurourol Urodyn 1996;15:916-929.

Naslund MJ: A cost comparison of TUNA vs TURP. J Urol 1997; 157:155.

Organ LW: Electrophysiological principles of radiofrequency lesion making. International Symposium on Radiofrequency Lesion Making Procedures, Chicago, Illinois, 1976. Appl Neurophysiol 1976;39:69-76.

Ramon J, Goldwasser B, Shenfeld O, et al: Needle ablation using radiofrequency current as a treatment for benign prostatic hyperplasia: Experimental results in ex vivo human prostate. Eur Urol 1993;24:406-410.

Ramon J, Lynch TH, Eardley I, et al: Transurethral needle ablation of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: A collaborative multicenter study. Br J Urol 1997;80:128-135.

Rasor JS, Zlotta AR, Edwards SD, et al: Transurethral needle ablation (TUNA): Thermal gradient mapping and comparison of lesion size in a tissue model and in patients with benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 1993;24:411-414.

Roehrborn CG, Issa MM, Bruskewitz R, et al: Transurethral needle ablation (TUNA) for benign prostatic hyperplasia: 12-month results of a prospective multicenter study. Urology 1998;51:415-421.

Rosario DJ, Woo H, Potts KL, et al: Safety and efficacy of transurethral needle ablation of the prostate for symptomatic outlet obstruction. Br J Urol 1997;80:579-586.

Rossi S, Di Stasi M, Buscharini E, et al: Percutaneous radiofrequency interstitial thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma. Cancer J Sci Am 1995;1:73- 81.

Schulman CC, Zlotta AR: Transurethral needle ablation of the prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: early clinical experience. Urology 1995;45:28-33.

Schulman CC, Zlotta AR, Rasor JS. et al: Transurethral needle ablation (TUNA): Safety, feasibility and tolerance of a new office procedure for treatment of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 1993;24:415-423.

Steele GS, Sleep DJ: Transurethral needle ablation of the prostate: A urodynamic-based study with two-year follow-up. J Urol 1997;158: 1834-1838.

Zlotta AR, Kiss R, De Decker R. et al: MXT mammary tumor treatment with a high temperature radiofrequency ablation device. Int J Oncol 1995:7:863-869.

Zlotta AR, Raviv G, Peny MO, et al: Possible mechanisms of action of transurethral needle ablation of the prostate on benign prostatic hyperplasia symptoms: A neurohistochemical study. J Urol 1997;157: 894-899.

Tratamiento con microondas transuretrales

Ahmed M, Bell T, Lawrence WT, et al: Transurethral microwave therapy (Prostation version 2.5) compared with transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: A randomised, controlled. parallel study. Br J Urol 1997;79:181-185.

Astrahan M, Ameye F, Oyen R, et al: Interstitial temperature measurements during transurethral microwave hyperthermia. J Urol 1991; 145:305.

Baba S, Nakamura K, Tachibana M, et al: Transurethral microwave thermotherapy for management of benign prostatic hyperplasia: Durability of response. Urology 1996;47:664-671.

Bdesha AS, Schachter M, Sever P, et al: Radioligand-binding analysis of human prostatic alpha-l adrenoreceptor density following transurethral microwave therapy. Br J Urol 1996;78:886-892.

Blomqvist P, Ekbom A, Carlsson P, et al: Benign prostatic hyperplasia in Sweden 1987 to 1994: Changing patterns of treatment, changing patterns of cost. Urology 1997;50:214-220.

Blute ML, Patterson DE, Segura JW, et al: Transurethral microwave thermotherapy versus sham treatment: A double-blind randomised study. J Endourol 1996;10:565-573.

Blute ML, Tomera KM, Hellerstein DK, et al: Transurethral microwave thermotherapy for management of benign prostatic hyperplasia: Results of the United States Prostation Cooperative Study. J Urol 1993;150:1591-1596.

Bolmsjo M, Wagrell L, Hallin A, et al: The heat is on–but how? A comparison of TUMT devices. Br J Urol 1996;78:564-572.

Brehmer M: Morphological changes in prostatic adenomas after transurethral microwave thermotherapy. Br J Urol 1997,80:123-127.

Brehmer M, Hilliges M, Kinn A-C: Denervation of periurethral prostatic tissue by transurethral microwave thermotherapy. Scand J Urol Nephrol 2000;34:42-45.

Brehmer M, Wiksell H, Kinn A-C: Sham treatment compared with 30 or 60 minutes of thermotherapy in benign prostatic hyperplasia: A randomised study. Br J Urol 1999;84:292-296.

Brehmer M, Svensson I: Heat-induced apoptosis in human prostatic stromal cells. BJU Int 2000,85:535-541.

Carter S, Patel A, Reddy P, et al: Single-session transurethral microwave thermotherapy for the treatment of benign prostatic obstruction. J Endourol 1991;5:137-144.

Dahlstrand C, Geirsson G, Fall M, et al: Transurethral microwave thermotherapy versus transurethral resection for symptomatic benign prostatic hyperplasia: Preliminary results of a randomised study. Eur Urol 1993;23:292-298.

Dahlstrand C, Walden M, Geirsson G, et al: Transurethral microwave thermotherapy versus transurethral resection for symptomatic benign prostatic obstruction: Results of a prospective randomised study with 2 year follow-up. J Urol 1997;158:120-125.

D'Ancona FC, Albers YH, Kiemeney LA, et al: Can histopathology predict outcome following high-energy transurethral microwave thermotherapy of the prostate? Results of a biopsy study. Prostate 1999; 40:28-36.

D'Ancona FC, Francisca EA, Witjes WP, et al: High-energy thermotherapy versus transurethral resection in the treatment of benign prostatic hyperplasia: Results of a prospective randomised study with 1 year of follow-up. J Urol 1997;158:120-125.

D'Ancona FC, Francisca EA, Witjes WP, et al: Transurethral resection of the prostate versus high-energy thermotherapy of the prostate in patients with benign prostatic hyperplasia: Long-term results. Br J Urol 1998;81 :259-264.

De La Rosette J, De Wildt M, Alvizatos G, et al: Transurethral microwave thermotherapy (TUMT) in benign prostatic hyperplasia: Placebo versus TUMT. Urology 1994;44:58-63.

De La Rosette J, De Wildt M, Höfner K, et al: High-energy thermotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: Results of the European Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. J Urol 1996; 156:97-102.

De La Rosette J, Francisca E, Kortmann B, et al: Clinical efficacy of a new 30-min algorithm for transurethral microwave therapy: Initial results. BJU Int 2000;86:47-51.

De La Rosette J, Tubaro A, Trucchi A, et al: Changes in pressure-flow parameters in patients treated with transurethral microwave thermotherapy. J Urol 1995;154:1382-1385.

Devonec M, Berger N, Fendler JP, et al: Thermoregulation during transurethral microwave thermotherapy: Experimental and clinical fundamentals. Eur Urol 1993;23(Suppl):63-68.

Devonec M, Berger N, Perrin P: Transurethral microwave heating of the prostate–or from hyperthermia to thermotherapy. J Endourol 1991;5:129-135.

De Wildt M, Debruyne F, De La Rosette J: High-energy transurethral microwave thermotherapy: A thermoablative treatment for benign prostatic obstruction. Urology 1996b;48:416-423.

De Wildt M, Hubregtse M, Ogden C, et al: A 12-month study of the placebo effect in transurethral microwave thermotherapy. Br J Urol 1996a;77:221-227.

Djavan B, Seitz C, Ghawidel K, et al: High-energy transurethral microwave thermotherapy in patients with acute urinary retention due to benign prostatic hyperplasia. Urology 1999a;54:18-22.

Djavan B, Shariat S, Fakhari M, et al: Neoadjuvant and adjuvant alpha-blockade improves early results of high-energy transurethral microwave thermotherapy for lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia: A randomized, prospective clinical trial. Urology 1999b;53:111-117.

Francisca EA, D'Ancona FC, Hendriks JC, et al: A randomised study comparing high-energy TUMT to TURP: Quality-of-life results. Eur Urol 2000b;38:569-575.

Francisca EA, Keijzers GB, D'Ancona FC, et al: Lower energy thermotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: Long-term follow-up results of a multicenter international study. World J Urol 1999;17:279-284.

Francisca EA, Kortmann BB, Floratos DL, et al: Tolerability of 3.5 versus 2.5 high-energy transurethral microwave thermotherapy. Eur Urol 2000a;38:59-63.

Floratos DL, Sonke GS, Francisca EA, et al: High-energy microwave thermotherapy for the treatment of patients in urinary retention. J Urol 2000; 163:1457-1460.

Hallin A, Berlin T: Transurethral microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia: Clinical outcome after 4 years. J Urol 1998; 159:459-464.

Harada T, Etori K, Kumazaki T, et al: Microwave surgical treatment of diseases of the prostate. Urology 1985;26:572-576.

Höfner K, Tan H-K, Kramer A, et al: Changes in outflow obstruction in patients with benign prostatic hypertrophy (BPH) after transurethral microwave therapy (TUMT). Neurourol Urodyn 1993;12:376.

Homma Y, Aso Y: Transurethral microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia: A 2-year follow-up study. J Endourol 1993;7: 261-265.

Javlé P, Blair M, Palmer M, et al: The role of an advanced thermotherapy device in prostatic voiding dysfunction. Br J Urol 1996;78:391-397.

Kaplan SA, Shabsigh R, Soldo K, et al: Prostatic and periprostatic interstitial temperature measurements in patients treated with transrectal thermal therapy (local intracavitary microwave hyperthermia). J Urol 1992;147:1562-1565.

Keijzers GB, Francisca EA, D'Ancona FC, et al: Long-term results of lower energy transureteral microwave thermotherapy. J Urol 1998; 159:1966-1972.

Larson TR, Blute ML, Tri JL, et al: Contrasting heating patterns and efficacy of the Prostation and Targis microwave antennae for thermal treatment of benign prostatic hyperplasia. Urology 1998b;51:908-915.

Larson TR, Bostwick DG, Corica A: Temperature-correlated histopathologic changes following microwave thermoablation of obstructive tissue in patients with benign prostatic hyperplasia. Urology 1996; 47:463-469.

Larson TR, Collins JM: An accurate technique for detailed prostatic interstitial temperature-mapping in patients receiving microwave thermal treatment. J Endourol 1995a;9:339-347.

Larson TR, Collins JM: Increased prostatic blood flow in response to microwave thermal treatment: Preliminary findings in two patients with benign prostatic hyperplasia. Urology 1995b;46:584-590.

Larson TR, Collins JM, Corica A: Detailed interstitial temperature mapping during treatment with a novel transurethral microwave thermoablation system in patients with benign prostatic hyperplasia. J Urol 1998a;159:258-264.

Leib Z, Rothern A, Lev A, et al: Histopathological observations in the canine prostate treated by local hyperthermia. Prostate 1986;8:93-102.

Magin RL, Fridd CW, Bonfiglio TA, et al: Thermal destruction of the canine prostate by high intensity microwaves. J Surg Res 1980;29: 265-275.

Mulvin D, Creagh T, Kelly D, et al: Transurethral microwave therapy versus transuretheral catheter therapy for benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 1994;26:6-9.
Nawrocki JD, Bell TJ, Lawrence WT, et al: A randomised controlled trial of transurethral microwave therapy. Br J Urol 1997;79:389-393.
Nordenstam G, Aspelin P, Isberg B, et al: Effect of transurethral microwave thermotherapy: An evaluation with MR imaging. Acta Radiol 1996;37:933-936.
Ogden CW, Reddy P, Johnson H, et al: Sham versus transurethral microwave thermotherapy in patients with symptoms of benign prostatic bladder outflow obstruction. Lancet 1993;341:14-17.
Perachino M, Bozzo W, Puppo P, et al: Does transurethral thermotherapy induce a long-term alpha blockade? Eur Urol 1993;23:299-301.
Roehrborn CG, Krongrad A, McConnell JD: Temperature mapping in the canine prostate during transurethrally applied local microwave hyperthermia. Prostate 1992;20:97.
Roehrborn CG, Preminger G, Newhall P, et al: Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia with the Dormier Urowave: Results of a randomized, double blind, multicenter, sham-controlled study. Urology 1998;51:19-28.
Servadio C, Leib Z, Lev A: Diseases of prostate treated by local microwave hyperthermia. Urology 1987;30:97-99.
Tubaro A, Carter S, De La Rosette J, et al: The prediction of clinical outcome from transurethral microwave thermotherapy by pressure-flow analysis: A European multicenter study. J Urol 1995;153:1526-1530.
Yerushalmi A, Fishelovitz Y, Singer D, et al: Localised deep microwave hyperthermia in the treatment of poor operative risk patients with benign prostatic hyperplasia. J Urol 1985;133:873-876.
Zerbib M, Steg A, Conquy S, et al: Localised hyperthermia versus the sham procedure in obstructive benign hyperplasia of the prostate: A prospective randomised study. J Urol 1992;147:1048-1052.

Láseres

Anson K, Nawroocki J, Buckley J, et al: A multicenter randomised prospective study of endoscopic laser ablation versus transurethral resection of the prostate. Urology 1995;43:305-310.
Arai Y, Aoki Y, Okubo K, et al: Impact of interventional therapy for benign prostatic hyperplasia on quality of life and sexual function: A prospective study. J Urol 2000;164:1206-1211.
Arai Y, Ishitoya H, Okubo K, et al: Transurethral interstitial laser coagulation for BPH: Treatment outcome and quality of life. Br J Urol 1996:78:93-98.
Bartsch G, Janetschek G, Watson G, et al: The development of an endoscope and of contact probes for transurethral laser surgery of the prostate. J Urol 1994;151:333A.
Carter A, Sells H. Speakman M, et al: A prospective randomised controlled trial of hybrid laser treatment or transurethral resection of the prostate, with a 1-year follow-up. BJU Int 1999;83:254-259.
Chatzopoulos C, Lorge FJ, Opsomer RJ, et al: Transurethral ultrasound-guided laser-induced prostatectomy: A critical evaluation. J Endourol 1996;10:463-467.
Conn RL, Kursh ED, Williams JC, et al: One year outcomes of interstitial laser coagulation of the prostate in 100 men: A multicenter experience. J Urol 1999;161:1513A.
Costello AJ, Bowsher WG, Bolton DM, et al: Laser ablation of the prostate in patients with benign prostatic hypertrophy. Br J Urol 1992; 69:603-608.
Costello AJ, Crowe MR: A single institution experience of reflecting laser fiber over 4 years. J Urol 1994;152:229A.
Costello AJ, Shaffer BS, Crowe MR: Second generation delivery options for laser prostatic ablation. Urology 1994;43:262-266.
Cowles RS, Kabalin JN, Childs S, et al: A prospective randomised comparison of transurethral resection to visual laser ablation of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Urology 1995; 46:155-158.
Cummings J, Parra RO, Bouiller JA, et al: Evaluation of fluid absorption during laser prostatectomy by breath ethanol techniques. J Urol 1995;154:2080-2082.
Dennstedt JD, Razvi HA, Sales JC, et al: Preliminary experience with holmium:YAG laser in urology. J Endourol 1995;9:255-258.
De La Rosette, Huschter R, Lopez M, et al: Interstitial laser coagulation in the treatment of benign prostatic hyperplasia using a diode-laser system with temperature feedback. Br J Urol 1997;80:433-438.
Fitzpatrick JM: A critical evaluation of technological innovations in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. Br J Urol 1998;81(Suppl 1):56-63.
Fitzpatrick JM: Will laser replace TURP for the treatment of benign prostatic hyperplasia? Lancet 2000; 356: 357-358.
Fournier GR Jr, Tewari A, Induhara R, et al: Nd:YAG laser transurethral evaporation of the prostate (TUEP) for urinary retention. Lasers Surg Med 1996;19:480-486.
Gilling P, Cass C, Cresswell M, et al: The use of the holmium laser in the treatment of benign prostatic hyperplasia. J Endourol 1996;10: 459-461.
Gilling P, Cass C, Malcolm A, et al: Combination holmium and Nd: YAG laser ablation of the prostate: Initial clinical experience. J Endourol 1995;9:151-153.
Gilling P, Mackey M, Cresswell M, et al: Holmium laser versus transurethral resection of the prostate: A randomised prospective trial with 1-year followup. J Urol 1999;162:1640-1644.
Horninger W, Janetschek G, Watson G, et al: Are contact laser, interstitial laser, and transurethral ultrasound-guided laser-induced prostatectomy superior to transurethral prostatectomy? Prostate 1997;31: 255-263.
Issa M, Townsend M, Jiminez V, et al: A new technique of intraprostatic fibre placement to minimize thermal injury to prostatic urothelium during Indigo interstitial thermal therapy. Urology 1998;51:105-110.
James MJ, Harriss DR, Cecchenni A, et al: A urodynamic study of laser ablation of the prostate and a comparison of techniques. Br J Urol 1995;76:179-183.
Johnson DE, Cromeens DM, Price RE: Transurethral incision of the prostate using the holmium:YAG laser. Lasers Surg Med 1992;12: 364-369.
Jung P, Mattelaer P, Wolff JM, et al: Visual laser ablation of the prostate: Efficacy evaluated by urodynamics and compared to TURP. Eur Urol 1996;30:418-423.
Kabalin J: Laser prostatectomy performed with a right angle firing neodymium:YAG laser fibre at 40 watts power setting. J Urol 1993; 150:95-99.
Kabalin J: Holmium:YAG laser prostatectomy: Results of a US pilot study. J Endourol 1996;10:453-457.
Kabalin J, Gill H, Bite G, et al: Comparative study of laser versus electrocautery prostatic resection: 18-month followup with complex urodynamic assessment. J Urol 1995,153:94-98.
Keoghane SR, Cranston DW, Lawrence KC. et al: The Oxford Laser Prostate Trial: A double-blind randomised controlled trial of contact vaporisation of the prostate against transurethral resection: Preliminary results. Br J Urol 1996;77:382-385.
Keoghane S, Lawrence K, Gray A, et al: A double-blind randomised controlled trial and economic evaluation of transurethral resection vs contact laser vaporisation for benign prostatic enlargement: A 3-year follow-up. BJU Int 2000;85:74-78.
Kingston TE, Nonnenmacher AK, Crowe H, et al: Further evaluation of transurethral laser ablation of the prostate in patients treated with anticoagulant therapy. Aust N Z J Surg 1995;65:40-43.
Mackey MJ, Chilton CP, Gilling PJ, et al: The results of holmium laser resection of the prostate. Br J Urol 1998;81:518-519.
McAllister WJ, Absalom MJ, Mir K, et al: Does endoscopic laser ablation of the prostate stand the test of time? Five-year results from a multicentre randomised controlled trial of endoscopic laser ablation against transurethral resection of the prostate. BJU Int 2000;85:437-439.
McCullough DL: Transurethral ultrasound-guided laser-induced prostatectomy (TULIP) for the treatment of BPH. Semin Urol 1994; 26:193-196.
McCullough DL, Roth RA, Babayan RK, et al: Transurethral ultrasound-guided laser-induced prostatectomy: National Human Cooperative Study results. J Urol 1993;150:1607-1611.
McNicholas TA, Hines J: Contact and interstitial laser treatment methods. In Narayan P (ed): Benign Prostatic Hyperplasia. London, Churchill Livingstone, 2000, pp 249-256.
McNicholas TA, Singh S: The use of lasers in benign prostatic enlargement. Curr Urol Rep 2000;1:124-131.
McNicholas TA, Steger A, Bown S: Interstitial laser coagulation of the prostate: an experimental study. Br J Urol 1993;71:439-444.
Muschter R, Zellner M, Hessel S, et al: Interstitial laser coagulation of the prostate: Experiences in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Prog Clin Biol Res 1994;386:521-527.

Muschter R, Hofstetter A: Interstitial laser therapy outcomes in benign prostatic hyperplasia. J Endourol 1995;9:129-135.
Muschter R: Interstitial laser therapy of benign prostatic hyperplasia. In Graham SD, Glenn JS (eds): Glenn's Urologic Surgery. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999, pp 1111-1118.
Narayan P, Tewari A, Aboseif S, et al: A randomised study comparing visual laser ablation and transurethral evaporation of prostate in the management of benign prostatic hyperplasia. J Urol 1995;154:2083-2088.
Nau WH Jr, Milam DF, Roseli RJ, et al: Principles of laser therapy. In Narayan P (ed): Benign Prostatic Hyperplasia. London, Churchill Livingstone, 2000, pp 221-229.
Norris JP, Norris DM, Lee RD, et al: Visual laser ablation of the prostate: Clinical experience in 108 patients. J Urol 1993;150:1612-1614.
Orovan W, Whelan J: Neodymium:YAG laser treatment of BPH using interstitial thermotherapy: A transurethral approach. J Urol 1994; 151:230A
Pearcy R, Carter A, Sells H, et al: Long-term follow-up of hybrid KTP/Nd:YAG laser treatment of the prostate versus TURP: A prospective randomised trial, 18 month results. J Urol 1999;161:1541A.
Press SM, Smith AD: Endoscope modifications for laser prostatectomy. J Endourol 1995;9:101-106.
Schulze H, Martin W, Hoch P, et al: Transurethral ultrasound-guided laser-induced prostatectomy: Clinical outcome and data analysis. Urology 1995;45:241-247.
Sengor F, Kose O, Yocebas E, et al: A comparative study of laser ablation and transurethral electroresection for benign prostatic hyperplasia: Results of a 6-month follow-up. Br J Urol 1996;78:398-400.
Stein BS, Narayan P: Laser therapy: Rationale, technique and results of vaporization. In Narayan P (ed): Benign Prostatic Hyperplasia. London, Churchill Livingstone, 2000, pp 231-238.
Te Slaa E, De Wildt M, Rosier P, et al: Urodynamic assessment in the laser treatment of benign prostatic enlargement. Br J Urol 1995;76: 604-610.
Tuhkanen K, Heino A, Ala-Opas M: Contact laser prostatectomy compared to TURP in prostatic hyperplasia smaller than 4.0 ml: 6-month follow-up with complex urodynamic assessment. Scand J Urol Nephrol 1999;33:31-34.
Watson G, Anson K, Janetschek G, et al: An in depth evaluation of contact laser vaporization of the prostate. J Urol 1994;151:231A.
Webb DR, Kockelburgh R, Johnson WF: The Versapulse holmium surgical laser in clinical urology: A pilot study. Min Inv Ther 1993;2:23-25.
Wheelahan J, Scott NA, Cartmill R, et al: Minimally invasive laser techniques for prostatectomy: A systematic review. BJU Int 2000;86: 805-815.

Prostatectomía transuretral

Ala-Opas MY, Aitola PT, Metsola TEJ: Evaluation of immediate and late results of transurethral resection of the prostate. Scand J Urol Nephrol 1993;27:235-239.
Arrighi HM, Metter EJ, Guess HA, et al: Natural history of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy. The Baltimore Longitudinal Study of Aging. Urology 1991;38(1 Suppl):4-8.
Bailey MJ, Shearer RJ: The role of internal urethrotomy in the prevention of urethral stricture following transurethral resection of the prostate. Br J Urol 1979;51:28-31.
Ball AJ, Feneley RCL, Abrams PH: The natural history of untreated prostatism. Br J Urol 1981:53:613-616
Ball AJ, Smith PJB: The long-term effects of prostatectomy: A uroflowmetric analysis. J Urol 1982:128:538-540.
Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al: The American Urological Association's symptom index for benign prostatic hyperplasia. J Urol 1992;148:1549-1557.
Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al: Measuring disease-specific health states in men with benign prostatic hyperplasia. Med Care 1995:33(Suppl):AS145-AS155.
Birch BR, Gelister JS, Parker CJ, et al: Transurethral resection of the prostate under sedation and local anaesthesia (sedoanalgesia): Experience in 100 patients. Urology 1991;38:113- 118.
Birkoff JD, Wiederhom AR, Hamilton HL, et al: Natural history of benign prostatic hypertrophy and acute urinary retention. Urology 1976; 7:48-52.
Boyarsky S, Jones G, Paulson DF, et al: A new look at bladder neck obstruction by the Food and Drug Administration: Guidelines for investigation of benign prostatic hypertrophy. Trans Am Assoc Genitourin Surg 1977;68:28-32.
Bruskewitz RC, Iversen P, Madsen PO: Value of post-void residual urine determination in evaluation of prostatism. Urology 1982;20:602-604.
Bruskewitz RC, Larsen EH, Madsen PO, et al.: 3-Year follow up of urinary symptoms after transurethral resection of the prostate. J Urol 1986;13:613-615.
Chute CG, Stephenson WP, Guess HA, et al: Benign prostatic hyperplasia: A population-based study. Eur Urol 1991;20(Suppl 2):11-17.
Concato J, Horwitz RI, Feinstein AR, et al: Problems of co-morbidity in mortality after prostatectomy. JAMA 1992;267:1077-1086.
Creevy CD, Webb EA: A fatal hemolytic reaction following transurethral resection of the prostate gland: A discussion of its prevention and treatment. Surgery 1947;21:55-56.
Emberton M, Neal DE, Black N, et al: The National Prostatectomy Audit: The clinical management of patients during hospital admission. Br J Urol 1995;75:301-316.
Emberton M, Neal DE, Black N, et al: The effect of prostatectomy on symptom severity and quality of life. Br J Urol 1996;77:233-247.
Emmen JL, Rous SN, Greene LF, et al: Preliminary internal urethrotomy in 1036 cases to prevent urethral stricture following transurethral resection: caliber of normal adult male urethra. J Urol 1963;89: 829.
Estey EP, Mador DR, McPhee MS, et al: A review of 1486 transurethral resections of the prostate in a teaching hospital. Can J Surg 1993; 36:37-40.
Fuglsig S, Aagaard J, Jonler M, et al: Survival after transurethral resection of the prostate: A 10-year follow-up. J Urol 1994;151:637-639.
Gibbons RP, Stark RA, Correa RJ Jr, et al: The prophylactic use–or misuse–of antibiotics in transurethral prostatectomy. J Urol 1978;119: 381-383.
Glynn RJ, Campion EW, Bouchard GR, et al: The development of benign prostatic hyperplasia among volunteers in the Normative aging study. Am J Epidemiol 1985;121:78-90.
Hagstrom RS: Studies on fluid absorption during transurethral prostatic resection. J Urol 1955;73:852-859.
Hargreave TB, Heynes CF, Kendrick SW, et al: Mortality after transurethral and open prostatectomy in Scotland. Br J Urol 1996;77:547-553.
Harrison RH, Boren JS, Robinson JR: Dilutional hyponatraemic shock: Another concept of the transurethral prostatic resection reaction. J Urol 1956,75:95-110.
Holman CD, Wisniewski ZS, Semmens JB, et al: Mortality and prostate cancer risk in 19,598 men after surgery for benign prostatic hyperplasia. BJU Int 1999;84:37-42.
Holtgrewe HL, Valk WL: Factors influencing mortality and morbidity of transurethral prostatectomy: A study of 2,015 cases. J Urol 1962; 87:450-459.
Hopkins HH: Optical principles of the endoscope. In Berci G (ed): Endoscopy. New York, Appleton-Century-Crofts, 1976, pp 3-26.
Kulb TP, Kamer M, Lingeman JE, et al: Prevention of post-prostatectomy vesical neck contracture by prophylactic vesical neck incision. J Urol 1987;137:230-231.
Lee M, Cannon B, Sharifi R: Chart for preparation of dilutions of alpha-adrenergic agonists for intracavernous use in treatment of priapism. J Urol 1995;153:1182-1183.
Leroy G, Humbert G, Fillastre JP, et al: Penetration of lomefloxacin into prostatic tissue. Am J Med 1992;92(Suppl 4A):12S-14S.
Lynon B, Emery JM, Harvard BM: The incidence of benign prostatic obstruction. J Urol 1968;99;639-645.
Madsen PO, Iversen P: A point system for selecting operative candidates. In Hinman F Jr (ed): Benign Prostatic Hypertrophy. New York, Springer-Verlag, 1983, pp 763-765.
Madsen PO, Naber KG: The importance of the pressure in the prostatic fossa and absorption of irrigating fluid during transurethral resection of the prostate. J Urol 1973;109:446-452.
Malenka DJ, Roos N, Fisher ES, et al: Further study of the increased mortality following transurethral prostatectomy: A chart-based analysis. J Urol 1990;144:224-227; discussion 228.
Matani Y, Monrie AM, Stockle M, et al: Transurethral prostatectomy: A long-term follow-up study of 106 patients over 80 years of age. Eur Urol 1996;30:414-417.

McConnell JD, Barry MD, Bruskewitz RC, et al: Benign prostatic hyperplasia: Diagnosis and treatment. Clinical practice guideline. Agency for Health Care Policy and Research publication No. 94-0582, February 1994.

McGowan SW, Smith GFN: Anaesthesia for transurethral prostatectomy: A comparison of spinal intradural anaesthesia with two methods of general anaesthesia. Anaesthesia 1980;35:847-853.

Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett ATK, et al: Transurethral prostatectomy: Immediate and postoperative complications. A cooperative study of thirteen participating institutions evaluating 3,885 patients. J Urol 1989,141:243-247.

Mebust WK, Roizo R, Schroeder F, et al: Correlations between pathology, clinical symptoms and the course of the disease. The International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia–Proceedings. Paris, 1991, pp 51-62.

Melchior J, Valk WL, Foret JD, et al: Transurethral prostatectomy: Computerised analysis of 2,223 consecutive cases. J Urol 1974a;112: 634-642.

Melchior J, Valk WL, Foret JD, et al: Transurethral resection of the prostate via perineal urethrostomy: Complete analysis of 7 years of experience. J Urol 1974b;111:640-643.

Meyhoff HH, Nordling J: Long term results of transurethral and transvesical prostatectomy: A randomised study. Scand J Urol Nephrol 1986;20:27-33.

Montorsi F, Guazzoni G, Bergamaschi F, et al: Long-term clinical reliability of transurethral and open prostatectomy for benign prostatic obstruction: A term of comparison for nonsurgical procedures. Eur Urol 1993;23:262-266.

Neal DE: The National Prostatectomy Audit. Br J Urol 1997;79(Suppl 2):69-75.

Nesbit RM: A history of transurethral prostatectomy. Rev Mex Urol 1975;35:349-362.

Nesbit RM: Transurethral Prostatectomy. Springfield, III, Charles C Thomas, 1943.

Nielsen OS, Maigaard S, Frimodt-Moller N, et al: Prophylactic antibiotics in transurethral prostatectomy. J Urol 1981:126:60-62.

Oester A, Madsen PO: Determination of absorption of irrigating fluid during transurethral resection of the prostate by means of radioisotopes. J Urol 1969;102:714-719.

Perrin P, Barnes R, Hadley H, et al: Forty years of transurethral prostatic resections. J Urol 1976;116:757-758.

Plentka L, Loghem JV, Hahn E, et al: Comorbidities and perioperative complications among patients with surgically treated benign prostatic hyperplasia. Urology 1991;38(Suppl 1):43-48.

Prescon S, Hadi MA, Elton RA, et al: Antibiotic compared with antiseptic prophylaxis for prostatic surgery. Br J Urol 1990; 66:509-514.

Roos NP, Wennberg JE, Malenka DJ, et al: Mortality and reoperation after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. Special Article. N Engl J Med 1989;320:1120-1123.

Shah PJR, Abrams PH, Feneley RCL, et al: The influence of prostatic anatomy on the differing results of prostatectomy according to the surgical approach. Br J Urol 1979;51:549-551.

Sinha B, Haikel G, Lange PH, et al: Transurethral resection of the prostate with local anaesthesia in 100 patients. J Urol 1986;135:719-721.

Stalberg HP, Hahn RG, Jones AW: Ethanol monitoring of transurethral prostatic resection during inhaled anesthesia. Anesth Analg 1992;75: 983-988.

Turner-Warwick R: The sphincter mechanism: Their relationship to prostatic enlargement and its treatment. In Hinman F Jr (ed): Benign Prostatic Hypertrophy. New York, Springer-Verlag, 1983, pp 809-828.

Viitanen J, Talja M, Jussila M, et al: Transurethral resection of the prostate and related topics: Randomised controlled study of chemoprophylaxis in transurethral prostatectomy. J Urol 1993;150:1715-1717.

Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, et al: A comparison of transurethral surgery with watchful waiding for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1987;138:195-198.

Vaporización transuretral de la próstata

Cabelin M, Te AE, Kaplan SA: Transurethral vaporization of the prostate: Current techniques. Curr Urol Rep 2000;1:116-123.

De Sautel MG, Burney TL, Diaz PA, et al: Outcome of VaporTrode transurethral vaporization of the prostate using pressure-flow urodynamic criteria. Urology 1998;51:1013-1017.

Galluci M, Puppo P, Fortunato P, et al: Transurethral electrovaporization of the prostate with the VaporTrode VE-B: Preliminary results. Eur Urol 1996;29:450-455.

Hammadeh MY, Fowlis GA, Singh M, et al: Transurethral electrovaporization of the prostate–a possible alternative to transurethral resection: A one-year follow-up of a prospective randomised trial. Br J Urol 1998;81:721-725.

Juma S: Transurethral fulguration of the prostate with the roller ball. Urology 1996;47:53-58.

Kaplan SA, Baba S, Kupeli S, et al: Combined transurethral resection and vaporization of the prostate using a newly designed electrode: A promising treatment alternative for benign prostatic hyperplasia. J Endourol 1999;13:225-228.

Kaplan SA, Te AE: Transurethral electrovaporization of the prostate (TVP): A novel method for treating men with benign prostatic hyperplasia. Urology 1995a;45:566-573.

Kaplan SA, Te AE: A comparative study of transurethral resection of the prostate using a modified electro-vaporising loop and transurethral laser vaporization of the prostate. J Urol 1995b;154:1785-1790.

Matos Ferreira A, Varregoso J: Electrovaporization of the prostate in patients with benign prostatic enlargement. Br J Urol 1997,80:575-578.

McAllister WJ, Karim O, Plail R, et al: A prospective randomised multicentre trial of transurethral electrovaporization of the prostate against TURP: Preliminary results. Br J Urol 1998:81(Suppl 4):22.

Mebust WK, Damico C: Prostatic desiccation: A preliminary report of laboratory and clinical experience. J Urol 1972;108:601-603.

Mebust WK, White TG: Immune reactions following desiccation surgery of the canine prostate. Invest Urol 1977;14:427-430.

Narayan P, Tewari A, Crocker B, et al: Factors affecting size and configuration of electrovaporization lesions in the prostate. Urology 1996; 47:679-688.

Okada T, Terai A, Terachi T, et al: Transurethral electrovaporization of the prostate: Preliminary clinical results with pressure-flow analysis. Int J Urol 1998;5:55-59.

Patel A, Fuchs GJ, Gutierrez-Aceves J, et al: Prostate heating patterns comparing electrosurgical transurethral resection and vaporization: A prospective randomised study. J Urol 1997;157:169-172.

Patel A, Fuchs GJ, Gutierrez-Aceves J, et al: Transurethral electrovaporization and vapour-resection of the prostate: An appraisal of possible electrosurgical alternatives to regular loop resection. BJU Int 2000; 85:202-210.

Perlmutter AP, Schulsinger DA: The "Wedge" resection device for electrosurgical transurethral prostatectomy. J Endourol 1998;12:75-79.

Perlmutter AP, Vallencien G: Thick loop transurethral resection of the prostate. Eur Urol 1999;35:161-165.

Reis RB, Te AE, Cologna AJ, et al: Interstitial thermometry in men undergoing electrovaporization of the prostate. J Endourol 1999:13:53-56.

Shokeir AA, Al Sisi H, Farage YM, et al: Transurethral prostatectomy: A prospective randomised study of conventional resection and electrovaporization in benign prostatic hyperplasia. Br J Urol 1997;80: 570-574.

Stewart SC, Benjamin D, Ruckle H, et al: Electrovaporization of the prostate: New technique for treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. J Endourol 1995;9:413-416.

Talic RF: Transurethral electrovaporization–resection of the prostate using the "wing" cutting electrode: Preliminary results of safety and efficacy in the treatment of men with prostatic outflow obstruction. Urology 1999:53:106-110.

Talic RF, El Tiraifi A, El Faqih SR, et al: Prospective randomised study of transurethral vaporization resection of the prostate using the thick loop and transurethral prostatectomy. Urology 2000;55:886-890.

Van Swol CF, Van Vliet RJ, Verdaasdonk RM, et al: Electrovaporization as a treatment modality for transurethral resection of the prostate: Influence of generator type. Urology 1999:53:317-321.

Incisión transuretral de la próstata

Debruyne FMJ, Djavan B, De la Rosette J, et al: Interventional therapy of benign prostatic hyperplasia. Fitth International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia. Edited by Chatelain C, Denis L, Foo

KT, et al. Published by Health Publications Ltd., Plymouth, UK. pp 399-421.

Dorflinger T, Jensen FS, Krarup T, et al: Transurethral prostatectomy compared with incision of the prostate in the treatment of prostatism caused by small benign glands. Scand J Urol Nephrol 1992;26:333-338.

Edwards LE, Powell C: An objective comparison of transurethral resection and bladder neck incision in the treatment of prostatic hypertrophy. J Urol 1982;128:325-327.

Edwards LE, Bucknall TE, Pittam MR, et al: Transurethral resection of the prostate and bladder neck incision: A review of 70.0 cases. Br J Urol 1985;57:168-171.

Hedlund H, Ek A: Ejaculation and sexual function after endoscopic bladder neck incision. Br J Urol 1985:57:164-167.

Katz PG, Greenstein A, Ratliff JE, et al: Transurethral incision of the bladder neck and prostate. J Urol 1990;144:694-696.

Kelly MJ, Roskamp D, Leach GE: Transurethral incision of the prostate: A preoperative and postoperative analysis of symptoms and urodynamic findings. J Urol 1989;142:1507-1509.

McConnell JD, Barry MD, Bruskewitz RC, et al: Benign prostatic hyperplasia: Diagnosis and treatment. Clinical practice guideline. Agency for Health Care Policy and Research, publication No. 94-0587. February 1994.

Miller J, Edyvane KA, Sinclair GR, et al: A comparison of bladder neck incision and transurethral prostatic resection. Aust N Z J Surg 1992; 62:116-122.

Orandi A: Transurethral incision of the prostate. J Urol 1973;110:229-231.

Orandi A: Transurethral incision of prostate (TUIP): 646 cases in 15 years–a chronological appraisal. Br J Urol 1985;57:703-707.

Riehman M, Knes JM, Heisey D, et al: Transurethral resection versus incision of the prostate: A randomised, prospective study. Urology 1995;45:768-775

Sirls LT, Ganabathi K, Zimmern PE, et al: Transurethral incision versus transurethral resection of the prostate: An objective and ubjective evaluation of long-term efficacy. J Urol 1993;150:1615-1621.

Soonawalla PF, Pardanini DS: Transurethral incision versus transurethral resection of the prostate. A subjective and objective analysis. Br J Urol 1992;79: 174-177.

Turner-Warwick R: A urodynamic review of bladder outlet obstruction in the male and its clinical implications. Urol Clin North Am 1979;6: 171-192.

41

PROSTATECTOMÍA RETROPÚBICA Y SUPRAPÚBICA A CIELO ABIERTO

Misop Han, Harold J. Alfert
y Alan W. Partin

Revisión

Indicaciones para la prostatectomía a cielo abierto

Evaluación preoperatoria

Preparación el día de la operación

Técnica quirúrgica

Prostatectomía retropúbica
Prostatectomía suprapúbica

Manejo posoperatorio

Complicaciones

Resumen

REVISIÓN

Las opciones terapéuticas para el tratamiento de la obstrucción del tracto de salida vesical secundaria a la hiperplasia prostática benigna se expandieron en grado significativo en el curso de los últimos 20 años debido al progreso de las modalidades médicas y mínimamente invasivas. Las modalidades terapéuticas médicas disponibles en la actualidad para el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior comprenden antagonistas α_1-adrenérgicos selectivos de acción prolongada, como terazosín (Hytrin [Lepor y col., 1992; Roehrborn y col., 1996]), doxazosín (Cardura [Gillenwater y col., 1995]) y tamsulosín (Flomax [Abrams y col., 1995]), y el bloqueante de la 5α-reductasa finasteride (Proscar [Gormley y col., 1992; Andersen y col., 1995; Lepor y col., 1996]). Los procedimientos mínimamente invasivos comprenden la resección visual de la próstata con rayo láser (AVPL [Cowles y col., 1995]), la electrovaporización transuretral de la próstata (VTP [Kaplan y col., 1996]), la resección transuretral con aguja (ATUA [Schulman y col., 1993; Campo y col., 1997]), la termoterapia con microondas transuretrales (TMTU [Ogden y col., 1993; Javle y col., 1996]), la coagulación intersticial con láser (CIL) [Muschter y Hofstetter, 1995]) y la incisión transuretral de la próstata (ITUP [Cornford y col., 1997]). Sin embargo, estos enfoques en general se reservan para hombres con síntomas moderados y una próstata de tamaño pequeño a mediano.

En el caso de pacientes con retención urinaria aguda, infecciones urinarias persistentes o recurrentes, hemorragia prostática significativa, cálculos vesicales, síntomas severos que no responden al tratamiento médico o insuficiencia renal secundaria a una obstrucción del tracto de salida vesical crónica, el tratamiento indicado es la resección transuretral de la próstata (RTUP) o la prostatectomía a cielo abierto. **En comparación con la RTUP, la prostatectomía a cielo abierto posee las ventajas de tener una menor tasa de retratamiento y una resección más completa del adenoma prostático bajo visión directa, y evitar el riesgo de hiponatremia por dilución (el síndrome de RTUP) que afecta a alrededor de un 2% de los pacientes tratados con un RTUP** (Mebust y col., 1989). **Las desventajas de la prostatectomía a cielo abierto en comparación con la RTUP son la necesidad de una incisión en la línea media de la parte inferior del abdomen y la mayor duración de los períodos de internación y convalescencia. Además, la prostatectomía a cielo abierto se asocia con un riesgo mayor de hemorragia perioperatoria.**

Esta modalidad puede llevarse a cabo mediante los abordajes retropúbico o suprapúbico. **El primero implica la enucleación del adenoma prostático hiperplásico a través de la incisión directa de la cápsula prostática**

anterior. Este abordaje de la prostatectomía a cielo abierto lo popularizó Terrence Millin, quien en 1945 publicó los resultados del procedimiento en 20 pacientes en *Lancet.* **En comparación con el abordaje suprapúbico, el retropúbico posee las siguientes ventajas: 1) una exposición anatómica excelente de la próstata; 2) la visualización directa del adenoma prostático durante la enucleación, que garantiza una resección completa; 3) la sección precisa de la próstata en un área distal para preservar la continencia urinaria; 4) la visualización clara e inmediata de la fosa prostática después de la enucleación, que permite el control de la hemorragia, y 5) un traumatismo mínimo o nulo de la vejiga. La desventaja es que esta técnica no permite un acceso directo a la vejiga.** Este último factor puede revestir importancia cuando se considera la posibilidad de extirpar un divertículo vesical simultáneo o eliminar cálculos vesicales. El abordaje suprapúbico también puede ser la técnica preferida cuando el aumento de tamaño prostático obstructivo comprende un lóbulo mediano intravesical de gran tamaño.

La prostatectomía suprapúbica o transvesical consiste en la enucleación del adenoma prostático hiperplásico a través de una incisión extraperitoneal de la pared vesical anterior. Este abordaje lo utilizó por primera vez Eugene Fuller en Nueva York en 1894, y luego la popularizó Peter Freyer en Londres, quien describió el procedimiento en 1900 y comunicó los resultados obtenidos en sus primeros 1.000 pacientes en 1912. La ventaja principal de este abordaje en relación con el retropúbico es que permite la visualización directa del cuello y la mucosa vesicales. En consecuencia, **esta operación es ideal para el tratamiento de pacientes con: 1) un lóbulo mediano voluminoso que protruye en la vejiga; 2) un divertículo vesical clínicamente significativo, o 3) cálculos vesicales de gran tamaño. También puede ser preferible en el caso de hombres obesos en quienes es difícil acceder en forma directa a la cápsula prostática y el complejo de la vena dorsal** (Culp, 1975). **La desventaja con respecto al abordaje retropúbico radica en la menor capacidad de visualizar en forma directa el adenoma prostático apical. Por lo tanto, la enucleación apical es menos precisa y este factor podría afectar la continencia urinaria posoperatoria. Además, la visualización deficiente de la totalidad de la fosa prostática después de la enucleación puede dificultar la hemostasia.**

INDICACIONES PARA LA PROSTATECTOMÍA A CIELO ABIERTO

Las indicaciones para la prostatectomía, ya sea a cielo abierto o por resección transuretral, son: 1) retención urinaria aguda; 2) infecciones urinarias persistentes o recurrentes; 3) síntomas severos secundarios a una obstrucción del tracto de salida vesical que no responden al tratamiento médico; 4) hematuria macroscópica recurrente de origen prostático; 5) alteraciones patológicas de los riñones, los uréteres o la vejiga secundarias a la obstrucción prostática, y 6) cálculos vesicales secundarios a la obstrucción. En la actualidad la RTUP representa más del 90% de las prostatectomías en pacientes con hiperplasia prostática benigna.

La posibilidad de una prostatectomía a cielo abierto debe considerarse en los casos en los que el tejido obstructivo pesa más de 75 g. En presencia de divertículos vesicales de gran tamaño que requieren resección se encuentran indicadas una prostatectomía suprapúbica y una diverticulectomía simultáneas. Si en estos pacientes la prostatectomía no se acompaña de una diverticulectomía hay riesgo de vaciamiento vesical incompleto del divertículo vesical con infección persistente resultante. Durante el procedimiento quirúrgico también pueden extraerse los cálculos vesicales voluminosos que presenten dificultades para la fragmentación transuretral. La prostatectomía a cielo abierto también debe considerarse en un paciente que se presenta con anquilosis de la cadera u otras afecciones ortopédicas que impidan colocar al sujeto en la posición apropiada para la RTUP. Asimismo, puede ser recomendable en hombres con trastornos uretrales recurrentes o complejos, como una estrechez uretral o la reparación previa de un hipospadias, para evitar el riesgo de traumatismo uretral asociado con la RTUP. Por último, también puede estar indicada en presencia de una hernia inguinal y un aumento del tamaño prostático simultáneas, dado que la hernia puede repararse a través de la misma incisión del abdomen inferior utilizada para la prostatectomía (Schlegel y Walsh, 1987).

Las contraindicaciones son una glándula fibrosa pequeña, un cáncer de próstata y el antecedente de prostatectomía o de una intervención quirúrgica pelviana que pueda haber obliterado el acceso a la glándula prostática.

EVALUACIÓN PREOPERATORIA

Antes de decidir la realización de una prostatectomía a cielo abierto para el tratamiento de una obstrucción sintomática secundaria a una hiperplasia prostática benigna puede ser necesario evaluar el estado de los tractos urinarios superior e inferior. Por lo general, el paciente ya completó el cuestionario International Prostate Sympton Score (IPSS) y se evaluó con determinación de la velocidad de flujo urinario máximo. También es posible que se haya analizado el volumen residual posmiccional mediante ecografía abdominal. **El examen cistoscópico no se encuentra indicado en la evaluación de rutina de un paciente con síntomas obstructivos urinaros** (McConnell y col., 1994). **Sin embargo, la cistoscopia está indicada en casos de hematuria, posible estrechez uretral, cálculos vesicales o divertículos.** La cistoscopia también puede ser de utilidad para confirmar la presencia de un lóbulo medio voluminoso o evaluar la longitud de la uretra prostática. Con esta última finalidad se recomienda efectuar el examen cistoscópico bajo anestesia inmediatamente antes de la operación, en el momento en que los músculos del piso de la pelvis estén relajados.

Antes de realizar una prostatectomía a cielo abierto es importante descartar la presencia de cáncer de próstata. En todos los pacientes se encuentran indicados el tacto rectal y la determinación del nivel sérico de antígeno prostático específico. Si el tacto rectal permite detectar induración o nódulos en la próstata, o si el nivel sérico de antígeno prostático específico es elevado (> 4 ng/mL) debe obtenerse una biopsia prostática dirigida por ecografía transrectal. La ecografía transrectal está indicada como estudio diagnóstico de primera línea para la detección de cáncer de próstata en una fase evolutiva temprana, pero puede ser útil para determinar el volumen prostático.

El tracto urinario superior debe evaluarse antes de la operación en pacientes con enfermedad renal conocida, alteraciones de la función renal, infección urinaria recurrente o hematuria. Para ello puede recurrirse a la pielografía intravenosa con una placa posmiccional en los pacientes con función renal normal o la ecografía en casos de compromiso de la función renal. La TC y la RM en general no están indicadas.

Antes de la operación debe efectuarse una evaluación médica completa con anamnesis pormenorizada, examen físico completo y estudios auxiliares apropiados. La mayoría de los pacientes pertenece a un espectro de edad con un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular y pulmonar, hipertensión, diabetes mellitus y otros trastornos médicos. Es necesario investigar cualquier anormalidad que se desprenda de la evaluación mencionada. Es importante revisar todos los fármacos utilizados por el paciente y centrar la atención en los que pueden contribuir con el sangrado perioperatorio, como la aspirina o agentes antiinflamatorios no esteroides. **El tratamiento con estos compuestos debe interrumpirse y antes de la intervención quirúrgica debe retirarse el tratamiento anticoagulatorio.** La evaluación preoperatoria en general también requiere una radiografía de tórax, un ECG, la determinación de los niveles electrolíticos, un perfil de coagulación y un hemograma completo.

En los pacientes con retención urinaria debe evaluarse la función renal. La presencia de un nivel sérico de creatinina elevado es una indicación para postergar la operación hasta la estabilización de este parámetro. El análisis de orina tiene por finalidad descartar la presencia de infección urinaria; ante la sospecha de infección debe obtenerse una muestra de orina para cultivo y antibiograma. Los pacientes con infección urinaria deben tratarse con el antibiótico apropiado antes de la operación.

Históricamente un 5 a un 10% de los hombres tratados con prostatectomía a cielo abierto requieren una o más unidades de sangre durante el período perioperatorio. Por lo tanto, **se recomienda contar con una o dos unidades de sangre disponibles durante la intervención**. Los pacientes preocupados por el riesgo de infección asociado con las transfusiones pueden donar 1 a 2 unidades de su propia sangre antes de la cirugía. El plan de donación autóloga que suele aplicarse consiste en la obtención de una unidad por semana con la última donación efectuada 2 semanas antes de la operación. Durante este período el paciente debe ingerir suplementos de hierro por vía oral (sulfato ferroso o gluconato ferroso).

Por último, el sujeto debe recibir información apropiada de los beneficios y los riesgos asociados con la prostatectomía a cielo abierto y firmar un formulario de consentimiento informado. Es evidente que el beneficio principal de la intervención es la recuperación de la capacidad de micción espontánea. **Los riesgos de la prostatectomía a cielo abierto comprenden incontinencia urinaria, disfunción eréctil, eyaculación retrógrada, infección urinaria, contractura del cuello vesical, estrechez uretral y necesidad de transfusiones sanguíneas. Otros efectos adversos potenciales son trombosis venosas profundas y embolia pulmonar.**

PREPARACIÓN EL DÍA DE LA OPERACIÓN

Los pacientes deben permanecer en ayunas después de la medianoche del día anterior y autoadministrarse una enema de Fleet la mañana del día de la operación. El tipo de anestesia y los riesgos asociados con ella deben ser conversados entre el paciente, sus familiares y el anestesista.

TÉCNICA QUIRÚRGICA

Anestesia

Es preferible la anestesia espinal o epidural. La anestesia regional puede reducir la pérdida de sangre intraoperatoria y la incidencia de trombosis venosas profundas y embolias pulmonares (Peters y Walsh, 1985). **La general se utiliza en pacientes en quienes hay contraindicaciones médicas o anatómicas para la anestesia regional o cuando el paciente así lo prefiera.**

Prostatectomía retropúbica

Posición correcta del paciente

Una vez inducida la anestesia el paciente se coloca sobre la mesa en decúbito dorsal con el ombligo sobre la bisagra de la mesa operatoria. Si se decidió efectuar un examen cistoscópico, el paciente se prepara para un procedimiento diagnóstico transuretral. En estos casos el uso de un cistoscopio flexible evitará una modificación postural significativa. **Una vez realizada la cistoscopia, la mesa se extiende hasta su posición máxima y se la coloca en posición de Trendelenburg ligera.** Esta maniobra aumenta la distancia entre el ombligo y la sínfisis púbica y permite un acceso óptimo al espacio retropúbico.

Incisión y exposición de la próstata

El área suprapúbica se rasura, se prepara y se rodea de campos quirúrgicos con la técnica estéril habitual. Luego se introduce en la vejiga un catéter uretral 22 Fr con un balón de 30 mL conectado con un sistema de drenaje cerrado, y se infla el balón con 30 mL de solución fisiológica. Se realiza una incisión en la línea media desde el ombligo hasta la sínfisis del pubis y se la profundiza a través del tejido subcutáneo. **Luego se incide la línea**

blanca separando los músculos rectos del abdomen en la línea media. La fascia transversalis se secciona con un bisturí para exponer el espacio de Retzius. En la parte superior de la herida se secciona la fascia posterior del recto del abdomen por encima de la línea semicircular hasta el nivel del ombligo y el peritoneo se separa hacia arriba mediante un movimiento de barrido anterolateral que comienza en la sínfisis pubiana. Con ulterioridad se inspecciona la pelvis para detectar cualquier anomalía presente, así como la región inguinal para evaluar la presencia de hernias. Si se identifica una hernia, el defecto puede repararse mediante el abordaje preperitoneal descrito por Schlegel y Walsh (1987). Luego se coloca un separador autostático de Balfour en la incisión. La vejiga se desplaza hacia arriba y atrás mediante una valva maleable debidamente protegida conectada al separador. A diferencia de lo que ocurre en la prostatectomía retopúbica radical anatómica, el balón del catéter no se coloca detrás de la hoja maleable sino que permanece en el nivel del cuello vesical y más tarde facilita la identificación de la unión prostatovesicular. En este momento se exponen la próstata y la superficie anterior de la vejiga. Mediante una pinza de DeBakey y una tijera de Metzenbaum se elimina con suavidad el tejido adiposo preprostático para exponer la rama superficial del complejo de la vena dorsal y los ligamentos puboprostáticos (fig. 41-1).

Maniobras hemostáticas

Antes de proceder a la enucleación del adenoma prostático es importante obtener un control completo del complejo de la vena dorsal y los pedículos laterales en el cuello vesical, que representan las vías principales de irrigación arterial de la próstata (Walsh y Oesterling, 1990). Para cumplir este objetivo se realiza una incisión lateral en la fascia endopelviana y se seccionan en forma parcial los ligamentos puboprostáticos mediante una maniobra similar a la de la prostatectomía retopúbica radical anatómica (Reiner y Walsh, 1979). En los pacientes con aumento de tamaño importante de la próstata es posible que esta maniobra sea más fácil debido a la protrusión de la próstata en la parte inferior de la sínfisis púbica. Luego se coloca un punto con monocril 3-0 en una aguja de 5/8 de círculo en el plano avascular situado entre la uretra y el complejo de la vena dorsal en el nivel del vértice de la próstata y se anuda (fig. 41-2A). La rama superficial de la vena dorsal en el nivel de la vejiga debe coagularse o ligarse.

En este momento debe centrarse la atención en el control de los pedículos laterales en el nivel de la unión prostatovesicular. El balón de 30 mL del catéter se utiliza para identificar la unión entre la vejiga y la próstata. Luego éste se desinfla y se utiliza hilo de sutura crómico con una aguja CTX grande para hacer un punto en X profundo en la unión prostatovesicular en el nivel de la desembocadura de las vesículas seminales en la próstata (fig. 41-2B). Esta maniobra permite controlar la fuente principal de irrigación arterial del adenoma prostático. Esta maniobra, junto con la ligadura previa del complejo de la vena dorsal, suprime las dos causas principales de hemorragia durante esta operación.

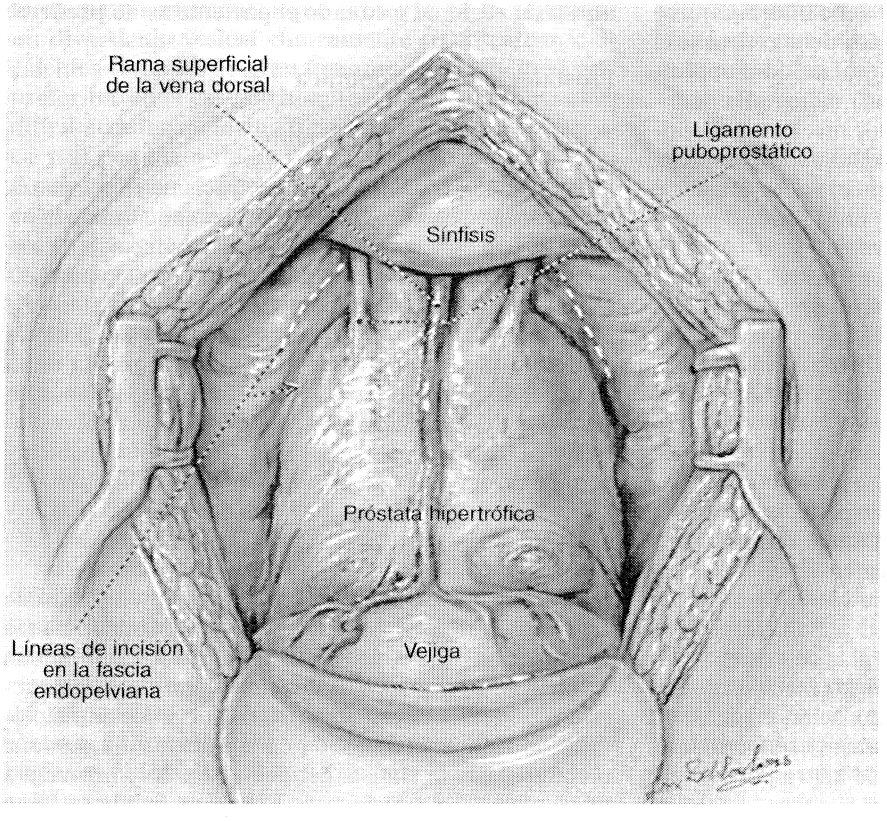


Fig. 41-1. Prostatectomía retropúbica. Se abrió el espacio de Retzius y el tejido adiposo periprostático se liberó de la rama superficial del complejo de la vena dorsal. La fascia endopelviana se incide en forma bilateral (*líneas de puntos)* y los ligamentos puboprostáticos se seccionan en sentido bilateral. (De Walsh PC, Oesterling JE. Improved hemostasis during simple retropubic prostatectomy. J Urol 1990;143:1203. Williams & Wilkins, 1990.)

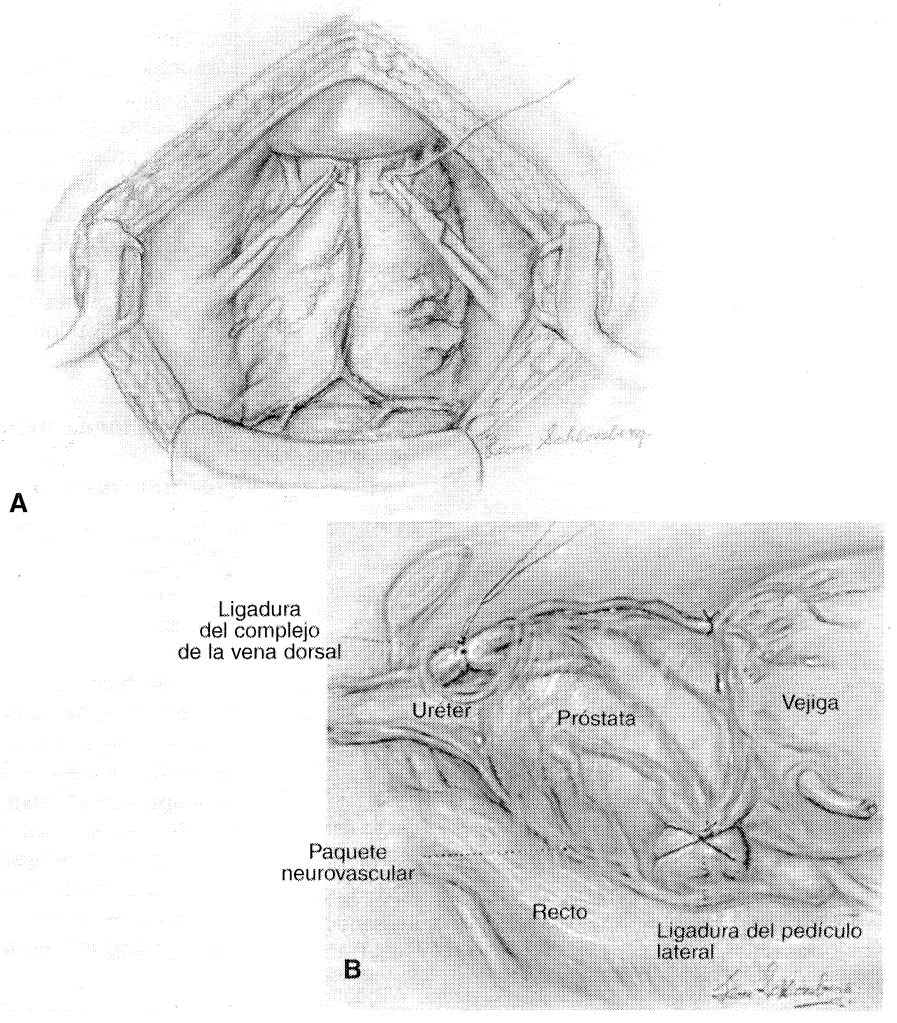


Fig. 41-2. Prostatectomía retropúbica. A. Se pasa un punto crómico 2-0 con una aguja curva de 5/8 de círculo en el plano avascular situado entre la uretra y el complejo de la vena dorsal en el vértice de la próstata, y se anuda alrededor del complejo de la vena dorsal. **B.** Se pasa un punto en X con hilo crómico 2-0 con una aguja CTX a través de la unión prostatovesicular inmediatamente por arriba del nivel de las vesículas seminales con el fin de controlar la irrigación arterial principal de la glándula prostática. Durante la colocación de este punto es importante tomar precauciones para evitar el atrapamiento de los paquetes neurovasculares localizados en un plano posterior y ligeramente lateral. (**A.** Brady Urological Institute, © Copyright 1999. **B.** De Walsh PC, Oesterling JE. Improved hemostasis during simple retropubic prostatectomy. J Urol 1990;143:1203, © de Williams & Wilkins, 1990.)

Enucleación del adenoma

Después de deprimir el cuello vesical hacia atrás con un hisopo se utiliza un bisturí de mango largo con una hoja Nº 15 para efectuar una capsulotomía transversal en la próstata en un área localizada 1,5 a 2 cm distales al cuello vesical (fig. 41-3). La rama superficial del complejo de la vena dorsal se secciona en el momento en que se realiza la capsulotomía transversal. Ésta no sangra debido a que el complejo de la vena dorsal se controló con anterioridad tanto en proximal como en distal. La incisión se profundiza hasta el nivel del adenoma y se extiende en forma lateral en ambas direcciones para permitir una enucleación completa. Se utiliza una tijera de Metzenbaum para separar la cápsula prostática suprayacente del adenoma prostático subyacente. Una vez que se desplaza un plano bien definido puede introducirse el dedo índice entre el adenoma y la cápsula para extender el plano en las direcciones lateral y posterior (fig. 41-4). Luego se utiliza una tijera de Metzenbaum para seccionar la comisura anterior desde el cuello vesical hasta el vértice y separar los lóbulos laterales de la próstata en la porción anterior. Esta maniobra expone la uretra prostática posterior y permite introducir el dedo índice hasta el verumontanum. La mucosa de la uretra suprayacente al lóbulo lateral izquierdo se secciona con bisturí en el nivel del vértice prostático bajo visión directa sin provocar lesiones del esfínter urinario externo. Luego se procede a extirpar sin riesgos el lóbulo lateral izquierdo con la ayuda de una pinza de Babcock. Esta maniobra se repite para extirpar el lóbulo lateral derecho. Si el paciente presenta un lóbulo medio se realiza una incisión en la mucosa suprayacente en el nivel del cuello vesical y se extirpa el lóbulo (fig. 41-5). Estas maniobras permiten extirpar la totalidad del adenoma prostático con la preservación de una banda de uretra prostática posterior. **Dado que la capsulotomía se lleva a cabo con una incisión transversal en lugar de longitudinal, hay un pequeño riesgo de que ésta se extienda por accidente hacia el interior del mecanismo esfintérico durante el proceso de enucleación y provoque incontinencia urinaria posoperatoria.**

En este momento se inspecciona con cuidado la fosa prostática para asegurar que se extirpó la totalidad del adenoma y que la hemostasia sea completa. **En presencia de hemorragia persistente pueden colocarse puntos en X con hilo crómico 4-0 en el cuello vesical en las posiciones hora 5 y 7. Cuando se colocan estos puntos es necesario visualizar los orificios ureterales para evitar tomarlos accidentalmente.** En caso necesario

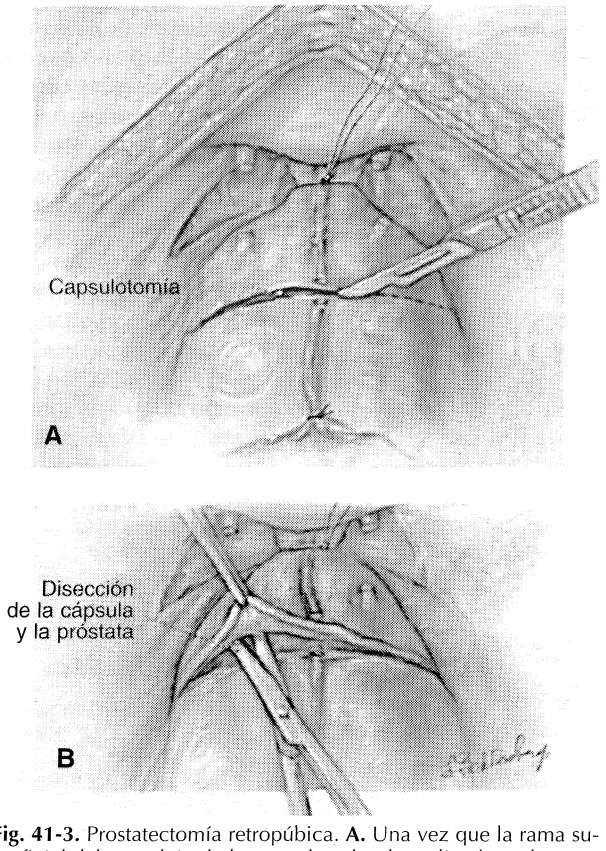


Fig. 41-3. Prostatectomía retropúbica. **A.** Una vez que la rama superficial del complejo de la vena dorsal se haya ligado en los segmentos proximal y distal se utiliza una hoja de bisturí Nº 15 con un mango largo para realizar la capsulotomía transversal. **B.** Se usa una tijera de Metzenbaum para desplegar el plano anterior entre el adenoma prostático y la cápsula prostática. (**A** y **B**, de Walsh PC. Retropubic prostatectomy for benign and malignant diseases. En: Marshall FF [ed.]. Operative Urology. Filadelfia, WB Saunders, 991, págs. 264-289).

puede administrarse el colorante índigo carmín por vía intravenosa para facilitar la identificación de los orificios ureterales. En los casos en los que el cuello vesical parece seguir obstruido al finalizar la operación puede estar indicada una resección en cuña en hora 6 con avance de la mucosa vesical hacia el interior de la fosa prostática. Esta maniobra ayuda a prevenir la contractura del cuello vesical.

Cierre

Después de inspeccionar la vejiga para asegurar que la resección del adenoma y la hemostasia fueron completas se inserta en la vejiga a través de la uretra anterior y la fosa prostática una sonda Foley de tres vías Nº 22 con un balón de 30 mL. Una vez colocada la sonda se procede a cerrar la cápsula prostática (fig. 41-6). Se utiliza hilo de sutura crómico 2-0 enhebrado en una aguja de círculo 5/8 para colocar dos puntos continuos. Estos puntos comienzan en la parte lateral y se encuentran en la línea media. Se anudan por separado y luego en forma conjunta con el fin de obtener un cierre hermético. Luego se introducen 50 mL de agua en el balón para asegurarse de que éste permanezca en la vejiga y no se desplace hacia la fosa prostática. Luego se irriga con solución fisiológica para garantizar la hemostasia y comprobar el hermetismo del cierre capsular. Se coloca un drenaje pequeño de aspiración cerrada que sale por contraabertura en una región lateral a la próstata y la vejiga de un solo lado, para evitar la formación de un hematoma o un urinoma. La pelvis se irriga con cantidad abundante de solución fisiológica y la fascia del recto del abdomen se aproxima mediante puntos de sutura continuos con PDS Nº 1 enhebrado en una aguja TPI. La piel se cierra con agrafes. El drenaje se fija a la pared abdominal y el catéter uretral a la extremidad inferior.

Prostatectomía suprapúbica

Posición correcta del paciente

Una vez inducida la anestesia el paciente se coloca sobre la mesa en decúbito dorsal con el ombligo sobre la bisagra de la mesa operatoria. Si se decidió efectuar un examen cistoscópico, se lleva a cabo en la forma indicada antes. **Una vez realizada la cistoscopia, la mesa se extiende hasta su posición máxima y se la coloca en una posición de Trendelenburg leve para aumentar la distancia entre el ombligo y la sínfisis púbica y facilitar la exposición de las estructuras pelvianas. El área suprapúbica se rasura. Una vez preparados y rodeados de campos quirúrgicos la parte inferior del abdomen y el área genital externa con la técnica estéril habitual se introduce un catéter uretral 22 Fr en la vejiga. Después de drenar el volumen residual de orina se instilan 250 mL en la vejiga y se clampea el catéter.**

Incisión y exposición de la próstata

Se realiza una incisión en la línea media desde el ombligo hasta la sínfisis del pubis (fig. 41-7) y se la profundiza a través del tejido subcutáneo. Luego se secciona la línea blanca para separar los músculos rectos del abdomen en la línea media. La fascia transversalis se seccionа con un bisturí para exponer el espacio de Retzius. En la parte superior de la herida se secciona la fascia del recto del abdomen posterior por arriba de la línea semicircular hasta el nivel del ombligo, y el peritoneo se separa hacia arriba mediante un movimiento de barrido anterolateral que comienza en la sínfisis pubiana. Se coloca un separador autoestático de Balfour en la incisión con el fin de separar hacia los lados los músculos rectos del abdomen. Se identifica la pared anterior de la vejiga y se colocan dos puntos con Vicryl 3-0 a ambos lados de la línea media debajo del repliegue peritoneal. **Se lleva a cabo una cistostomía vertical mediante un electrocauterio. Luego se utiliza una tijera de Metzenbaum para extender la cistostomía en las direcciones cefálica y caudal hasta una distancia de 1 cm o menos del cuello vesical** (fig. 41-8)**. Luego se colocan varios puntos tractores de Vicryl 3-0 a ambos lados de la línea media para facilitar la exposición. Se coloca un punto de sutura en 8 con Vicryl 3-0 y se lo anuda en la posición más caudal de la cistostomía para evitar que se siga**

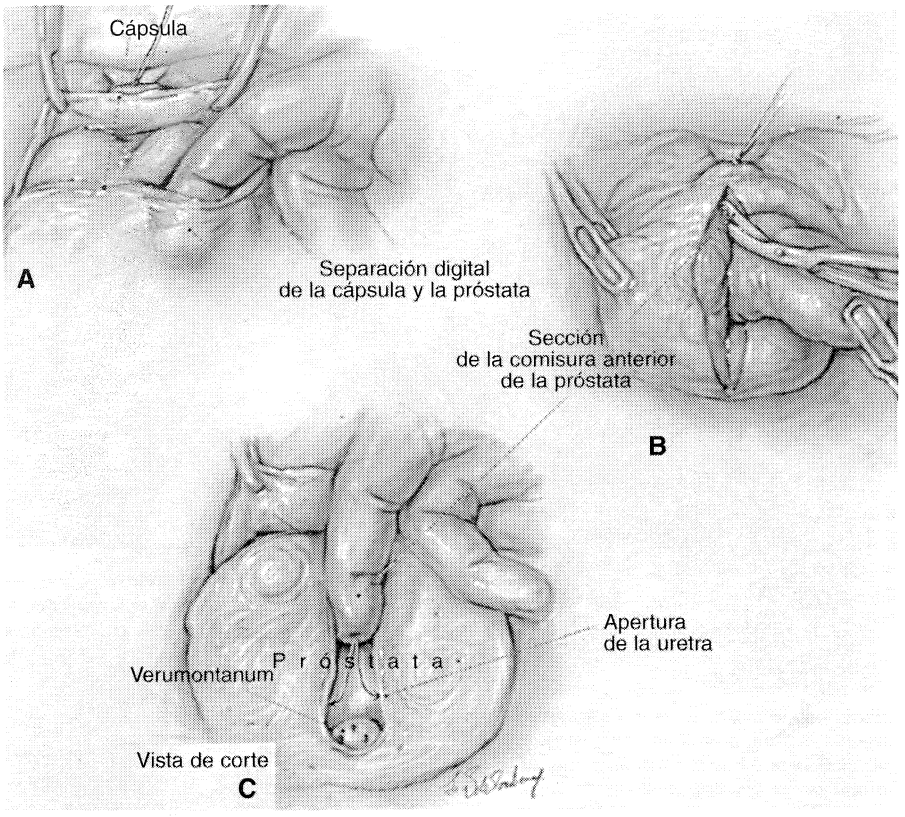


Fig. 41-4. Prostatectomía retropúbica. **A.** Se utiliza la disección roma con el dedo índice para liberar el adenoma prostático en los planos lateral y posterior. **B.** Se utiliza una tijera de Metzenbaum para seccionar la comisura anterior y visualizar la uretra posterior y el verumontanum. **C.** Luego se utiliza el dedo índice para abrir la mucosa uretral en el nivel del verumontanum. Durante esta última maniobra deben adoptarse precauciones para evitar lesiones del mecanismo esfintérico externo. (**A-C**, De Walsh PC.: Retropubic prostatectomy for benign and malignant diseases. En: Marshall FF [ed.]. Operative Urology. Filadelfia, WB Saunders, 1991, págs. 264-289.)

abriendo la incisión durante la disección digital del adenoma. También puede utilizarse una incisión transversa. Después de inspeccionar la vejiga se coloca en su interior una hoja maleable bien protegida conectada con el separador de Balfour y se la utiliza para separar la vejiga en dirección cefálica. En este momento es posible visualizar el cuello vesical y la próstata. Puede introducirse un separador de Deaver estrecho sobre el cuello vesical y utilizarlo para obtener una exposición mayor del trígono. **En caso necesario puede administrarse el colo-**

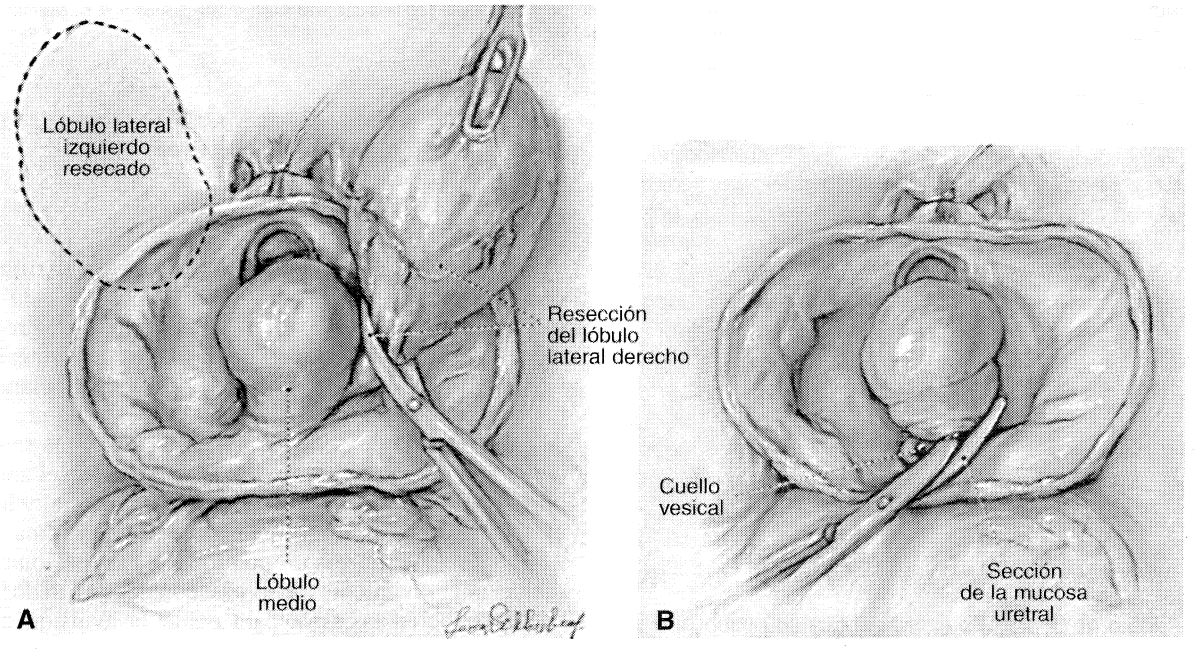


Fig. 41-5. Prostatectomía retropúbica. **A.** Después de la resección del lóbulo lateral de la próstata se reseca el lóbulo lateral derecho con la ayuda de un tenáculo y una tijera de Metzenbaum. **B.** Por último se reseca el lóbulo medio bajo visión directa. (**A** y **B**, de Walsh PC. Retropubic prostatectomy for benign and malignant diseases. En: Marshall FF [ed.]. Operative Urology. Filadelfia, WB Saunders, 1991, págs. 264-289.)

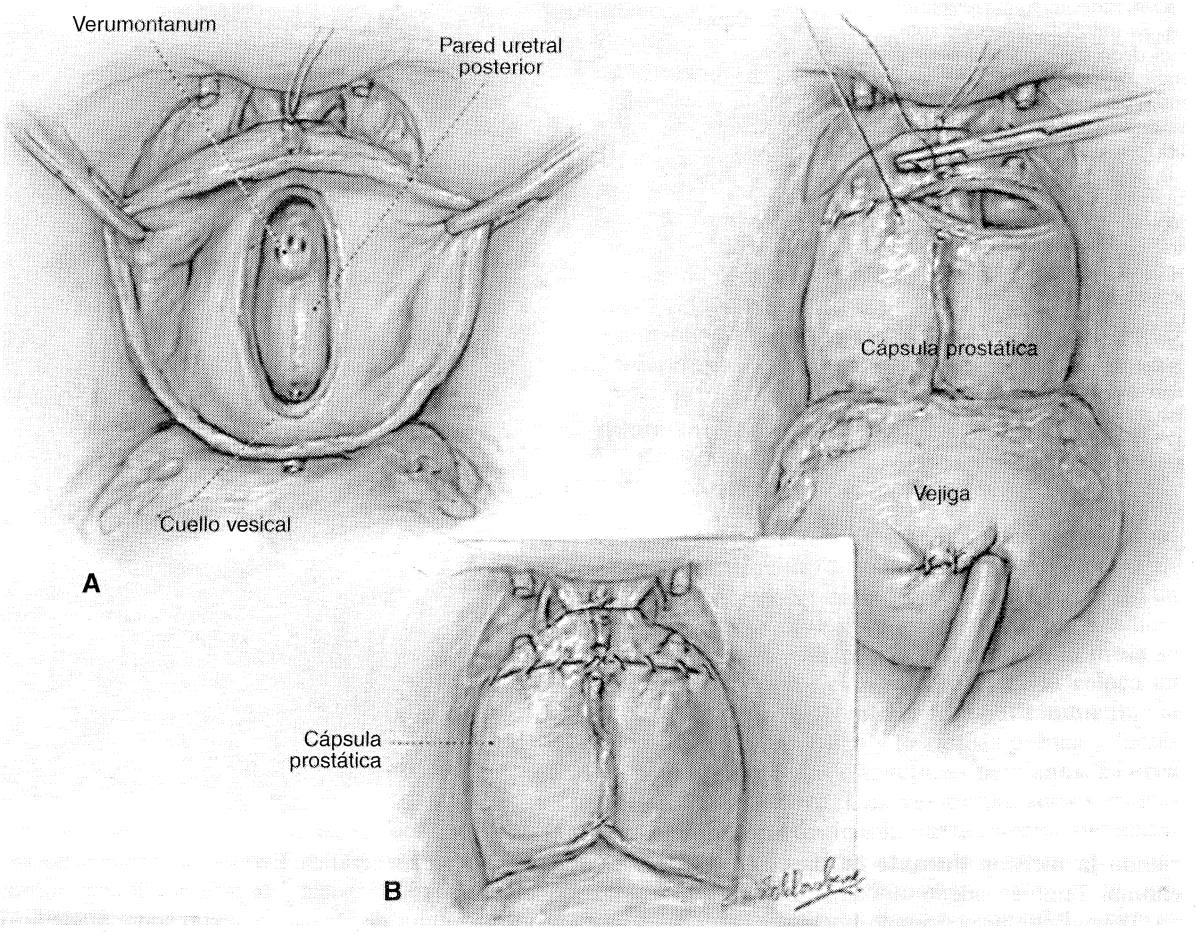


Fig. 41-6. Prostatectomía retropúbica. **A.** Imagen de la fosa y la uretra posterior después de la enucleación de la totalidad del adenoma prostático. Nótese que el verumontanum y una franja posterior de uretra prostática permanecen indemnes. **B.** Después de colocar un catéter uretral y, en caso necesario, un tubo suprapúbico de Malecot, la capsulotomía transversal se cierra con dos puntos de sutura continua con hilo crómico 2-0. Estos dos puntos se anudan primero por separado y luego entre sí en la línea media para obtener un cierre hermético de la cápsula prostática. (**A** y **B**, de Walsh PC. Retropubic prostatectomy for benign and malignant diseases. En: Marshall FF [ed.]. Operative Urology. Filadelfia, WB Saunders, 1991, págs. 264-289.)

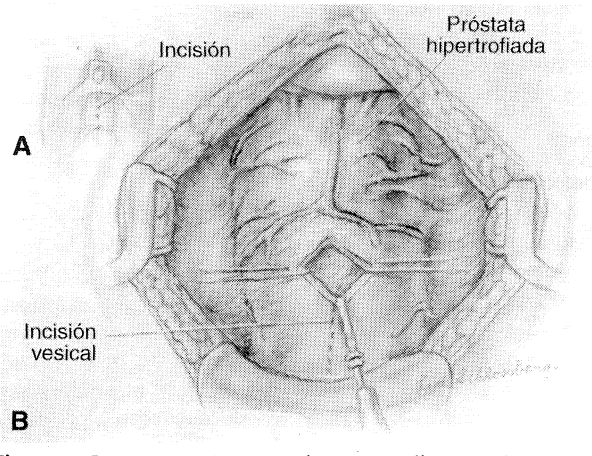


Fig. 41-7. Prostatectomía suprapúbica. **A.** Se lleva a cabo una incisión en la línea media desde el ombligo hasta la sínfisis pubiana. **B.** Después de desplegar el espacio prevesical se realiza una cistotomía longitudinal mediante electrocauterio. (**A** y **B**, Urological Institute © Copyright, 1999.)

rante índigo carmín por vía intravenosa para facilitar la identificación de los orificios ureterales.

Enucleación del adenoma

Se utiliza un electrocauterio para realizar una incisión circular en la región de la mucosa vesical distal al trígono (véase fig. 41-8). Deben adoptarse precauciones para evitar lesiones de los orificios ureterales. Con una tijera de Metzenbaum se despliega el plano situado entre el adenoma prostático y la cápsula prostática en la posición hora 6 (fig. 41-9). Una vez que se creó un plano bien establecido en la parte posterior, el adenoma prostático se diseca en forma circunferencial y hacia el vértice de la próstata mediante disección roma (fig. 41-10). En el vértice, la uretra prostática se secciona mediante un movimiento de pinza con ambos dedos sin ejercer tracción excesiva para evitar la avulsión de la uretra y la lesión del mecanismo esfintérico. En este punto el adenoma prostático puede extraerse de la fosa prostática, ya sea como una estructura única o en la forma de lóbulos separados.

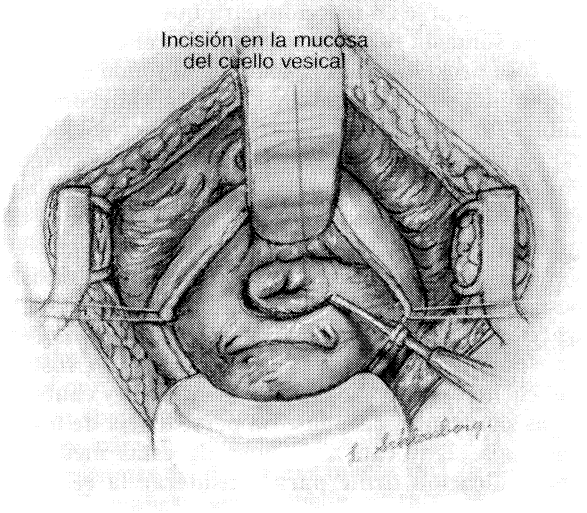


Fig. 41-8. Prostatectomía suprapúbica. Después de exponer en forma adecuada el cuello vesical se realiza una incisión circular en la mucosa vesical en el área distal al trígono mediante electrocauterio. (Brady Urological Institute, © Copyright 2000, revisiones por C. Sandone.)

Maniobras hemostáticas

Una vez enucleado el adenoma debe inspeccionarse la fosa prostática para evaluar la presencia de tejido residual. Los nódulos residuales deben extirparse mediante disección con instrumento filoso o romo. **La fosa prostática también debe examinarse para detectar posi-**

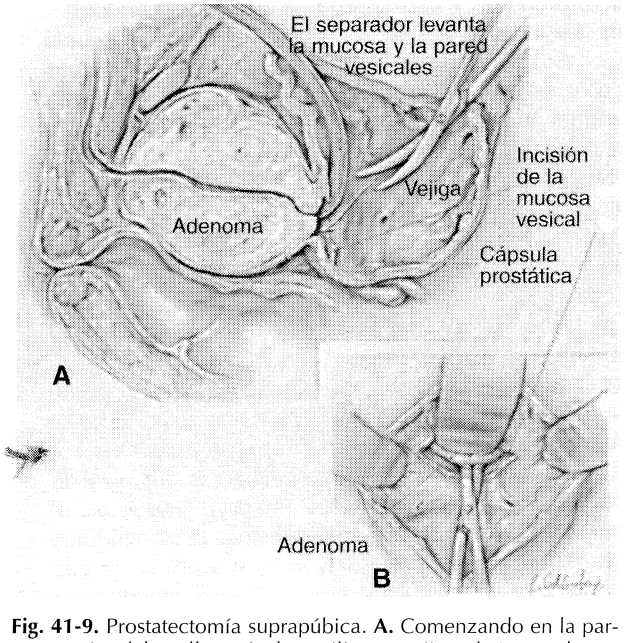


Fig. 41-9. Prostatectomía suprapúbica. **A.** Comenzando en la parte posterior del cuello vesical se utiliza una tijera de Metzenbaum para desplegar el plano situado entre el adenoma prostático y la cápsula prostática (*vista lateral*). **B.** Vista anterior de la misma maniobra. (**A** y **B**, De Stutzman RE. Suprapubic prostatectomy. En Marshall FF [ed.]. Operative Urology. Filadelfia, WB Saunders, 1991, págs. 259-263.)

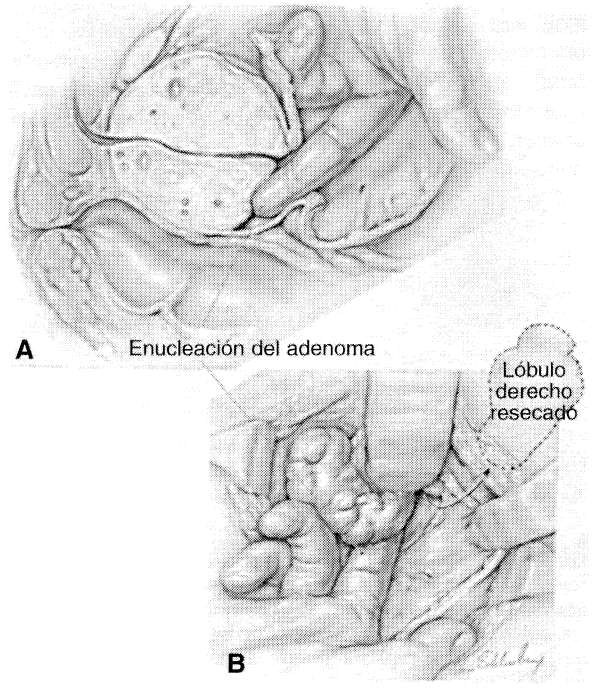


Fig. 41-10. Prostatectomía suprapúbica. **A.** Se utiliza el dedo índice para enuclear el adenoma prostático de la fosa prostática (vista lateral). **B.** Vista anterior de la misma maniobra. En presencia de una glándula prostática muy aumentada de tamaño es necesario resecar por separado los lóbulos izquierdo, derecho y mediano. (**A** y **B**, De Stutzman RE. Suprapubic prostatectomy. En: Marshall FF [ed.]. Operative Urology. Filadelfia, WB Saunders, 1991, págs. 259-263.)

bles áreas sangrantes que en general pueden controlarse mediante electrocauterio o ligaduras con hilo crómico 4-0. Además deben colocarse dos puntos en X con hilo crómico 0 para llevar la mucosa vesical hacia el interior de la fosa prostática en las posiciones 5 y 7 en la unión prostatovesicular para garantizar el control de los vasos arteriales principales que irrigan la próstata (fig. 41-11). Esta maniobra en general completa la hemostasia.

En los casos en los que la hemorragia persiste a pesar de estas maniobras puede realizarse una jareta con hilo de nailon N° 2 alrededor del cuello vesical para exteriorizarlo luego a través de la piel y anudarlo con firmeza, como lo describió Malament (1965). Esta maniobra cierra el cuello vesical y tapona la fosa prostática. Para extraer este punto de sutura se corta el nailon en el nivel de la piel y se tracciona suavemente 2 a 3 días después de la operación. Pueden colocarse puntos plicatura transversalmente en la cápsula prostática posterior para prevenir nuevas hemorragias, como lo describió O'Conor (1982).

Cierre

Se introduce una sonda vesical 22 Fr con un balón de 30 mL en la vejiga. Además, en el domo vesical se introduce un catéter de Malecot suprapúbico 20 a 24 Fr y se lo fija mediante una jareta con hilo crómico 4-0. El catéter suprapúbico sale de la vejiga a través de una contraa-

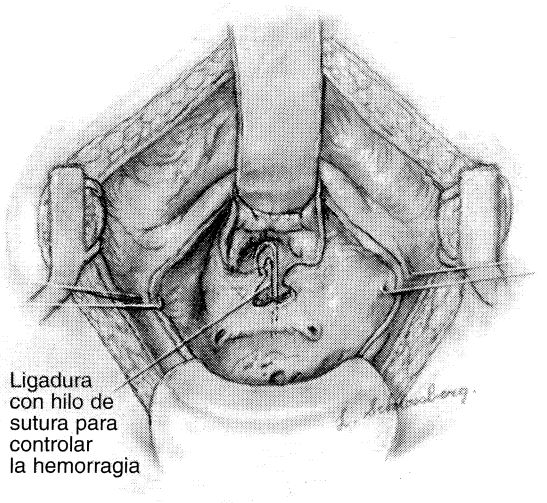


Fig. 41-11. Prostatectomía suprapúbica. Después de nuclear la totalidad del adenoma prostático se colocan dos puntos en X con hilo crómico 0 con el fin de llevar la mucosa vesical a la fosa prostática en las posiciones hora 5 y 7 en el nivel de la unión prostatovesicular para garantizar el control de los vasos arteriales principales que irrigan la próstata. (Brady Urological Institute © Copyright 2000, revisiones por C. Sandone.)

bertura en la parte lateral del domo vesical evitando la cavidad peritoneal (fig. 41-12). Luego **la cistotomía se cierra en dos planos**. El cierre del primer plano se realiza con Vicryl 2-0 mediante dos puntos continuos. Es importante que los puntos tomen una pequeña cantidad de mucosa vesical. Cada sutura comienza en los extremos cefálicos y caudal, respectivamente, y se encuentran en la parte media de la vejiga, donde primero se anudan por separado y luego en forma conjunta. Los puntos de tracción con Vicryl 3-0 colocados al principio se anudan sobre el primer plano de sutura para completar el cierre en dos planos. Este enfoque permite un cierre vesical hermético. Luego se llena el balón con 50 mL de solución fisiológica para asegurarse de que la sonda permanezca en la vejiga y no se retraiga hacia el interior de la fosa prostática. La sonda vesical y el catéter suprapúbico se irrigan para confirmar que el cierre es hermético y verificar que la magnitud de la pérdida de sangre sea mínima. Luego se coloca un drenaje pequeño conectado a un sistema de aspiración cerrado a través de una contraabertura lateral a la vejiga. El drenaje egresa a través de la piel del lado opuesto al catéter suprapúbico. La pelvis se irriga con cantidad abundante de solución fisiológica y la fascia del recto del abdomen se cierra mediante puntos continuos de PDS N° 1 enhebrado en una aguja TPI. La piel se cierra con agrafes. Más tarde, el catéter suprapúbico y el drenaje se fijan a la pared del abdomen y la sonda vesical se ancla a la extremidad inferior.

MANEJO POSOPERATORIO

En la sala de recuperación es necesario monitorear las secreciones provenientes del drenaje pelviano, el catéter suprapúbico y la sonda vesical, además del hematocrito. **En presencia de hemorragia significativa, la sonda puede colocarse en tracción para que el balón con 50 mL de solución fisiológica comprima el cuello vesical y la fosa prostática. La fijación de la sonda a la pared abdominal permite mantener una tracción continua y fiable. También debe instaurarse una irrigación vesical continua para prevenir la formación de coágulos. Para lograr un efecto máximo, el líquido debe ingresar a través de la sonda vesical y egresar por el tubo suprapúbico.** En la mayoría de los casos estas medidas son eficaces y suficientes. **Si la hemorragia persiste a pesar de estas maniobras puede procederse a la extracción de la sonda vesical en el quirófano para efectuar una inspección cistoscópica de la fosa prostática y el cuello vesical con el fin de identificar y cauterizar áreas sangrantes aisladas. La persistencia de una hemorragia significativa después de estas medidas es una indicación firme para considerar la reexploración a cielo abierto.**

La noche de la operación se le pide al paciente que realice ejercicios de dorsiflexión y plantiflexión 100 veces por hora y ejercicios respiratorios. El tratamiento eficaz del dolor se basa en la administración de sulfato de morfina por vía IV según necesidad, mediante una bomba analgésica controlada por el paciente.

El primer día después de la operación comienza con una dieta líquida clara y con la deambulación 4 veces por día. Los ejercicios respiratorios deben conti-

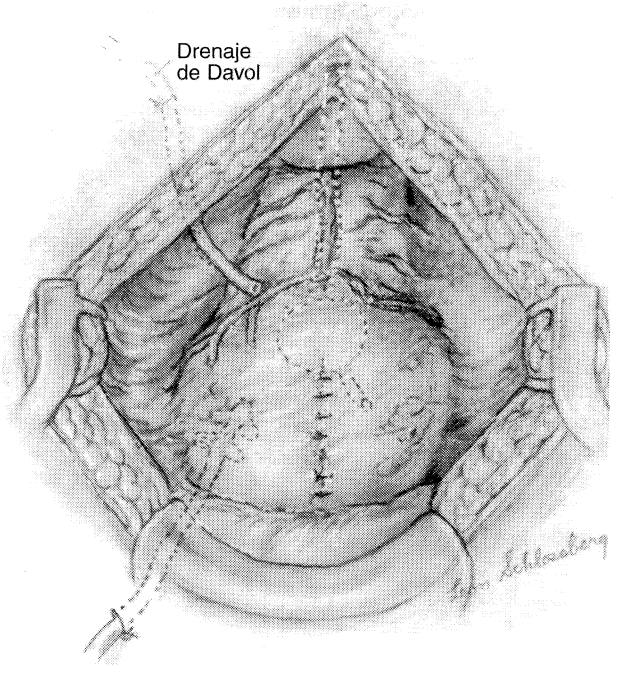


Fig. 41-12. Prostatectomía suprapúbica. Después de colocar un catéter uretral y un tubo suprapúbico de Malecot, la cistostomía se cierra en dos planos mediante una sutura continua con Vicryl 2-0 reforzada con numerosos puntos de sutura separados con Vicryl 3-0. Se coloca un drenaje por aspiración de Davol cerrado de un lado de la vejiga de manera que egrese a través de una contraabertura. (Brady Urological Institute, © Copyright 1999.)

nuar. **En ausencia de hematuria es posible interrumpir la irrigación vesical y colocar la sonda vesical y el tubo suprapúbico de manera que drenen por declive. Además, el balón de la sonda vesical debe desinflarse parcialmente hasta que contenga 30 mL de solución fisiológica, y los coágulos residuales deben eliminarse mediante irrigación.**

Durante el segundo día después de la operación puede procederse a retirar la sonda vesical (siempre que la orina sea límpida) y a clampear el tubo suprapúbico para un ensayo de micción. El paciente debe continuar con los ejercicios respiratorios y de ambulación. **Una vez que el paciente tolera una dieta regular, los analgésicos por vía parenteral pueden reemplazarse por orales.** En el tercer día luego de la cirugía se revisan con el paciente las instrucciones posoperatorias como preparación para el alta hospitalaria. **Si el volumen de secreciones del drenaje es menor que 75 mL/24 horas, el drenaje pelviano puede retirarse el tercer día posoperatorio.** En los pacientes no obesos los agrafes se retiran y se reemplazan por Steri-strips®.

Debe alentarse al paciente para que incremente gradualmente su actividad después del alta. Si el paciente orina satisfactoriamente y el volumen residual de orina es de mínima magnitud, el tubo suprapubiano puede extraerse en la clínica el quinto día después de la operación. Estos pacientes generalmente recuperan una actividad plena 4 a 6 semanas después de la intervención. Las visitas en el consultorio externo se programan a las 6 semanas y a los 3 meses.

COMPLICACIONES

Las tasas globales de morbilidad y mortalidad asociadas con la prostatectomía a cielo abierto son muy reducidas. Históricamente la hemorragia excesiva fue motivo de preocupación mayor, pero con las técnicas quirúrgicas modernas la pérdida de sangre es mínima y es raro que sea necesario recurrir a una transfusión sanguínea. En el caso de la prostatectomía a cielo abierto retropúbica, el control del complejo de la vena dorsal en un área distal al vértice de la próstata y la ligadura de los pedículos laterales a la próstata en el nivel de la unión prostatovesicular reduce en grado significativo el sangrado venoso y el arterial, respectivamente. No obstante, es prudente contar con 1 a 2 unidades de sangre autóloga disponibles en el momento en que se lleve a cabo la prostatectomía a cielo abierto.

La extravasación urinaria también puede representar un problema durante el período posoperatorio inmediato; la causa más probable de extravasación es el cierre incompleto de la capsulotomía prostática en la prostatectomía retropúbica o de la cistotomía en la prostatectomía suprapúbica. Este problema por lo general se resuelve en forma espontánea con el drenaje continuo. Éste debe seguir colocado después de la remisión de la extravasación.

Luego de una prostatectomía a cielo abierto el paciente puede manifestar urgencia miccional e incontinencia urinaria de urgencia durante un período de varias semanas a meses, según el estado vesical preoperatorio. En los casos severos puede administrarse un agente anticolinérgico del tipo de la oxibutinina (Ditropan®). Las incontinencias de esfuerzo y total son complicaciones raras. Una enucleación precisa del adenoma prostático tiene un riesgo reducido de lesión del mecanismo esfintérico externo. Si este procedimiento conduce a incontinencia de esfuerzo puede recurrirse a la inyección de colágeno transuretral en los casos leves o a la colocación de un esfínter externo artificial en los más severos.

Las complicaciones urológicas tardías son infrecuentes. La cistitis aguda es rara si el paciente evacúa la vejiga por completo. En casos raros se observa epididimitis aguda como consecuencia del reflujo de orina infectada hacia el interior de los conductos eyaculatorios.

La disfunción eréctil afecta a un 3 a 5% de los pacientes tratados con una prostatectomía a cielo abierto; esta complicación es más frecuente en los hombres de mayor edad. La eyaculación retrógrada posoperatoria se observa en un 80 a 90% de los pacientes. La incidencia de este efecto adverso disminuye si se preserva el cuello vesical en el momento de la intervención quirúrgica. Además, un 2 a 3% de los pacientes tratados con una prostatectomía a cielo abierto desarrolla una contractura del cuello vesical 6 a 12 semanas después de la operación. Esta complicación a menudo se observa en hombres con una apertura relativamente pequeña del cuello vesical al final de la intervención. Como se comentó, en el caso de una prostatectomía retropúbica puede ser conveniente efectuar una resección en cuña en posición de la hora 6 y llevar la mucosa vesical hacia el interior de la fosa prostática. El tratamiento inicial de una contractura del cuello vesical es la dilatación con sondas uretrales o la incisión bajo visión directa del cuello vesical mediante un bisturí de Collings para crear un orificio con un diámetro 22 Fr.

Los acontecimientos adversos no urológicos más frecuentes son trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. La incidencia de cualquiera de estas complicaciones es menor del 1%, y la tasa de mortalidasd global asociada con esta operación debe ser cercana a cero.

RESUMEN

La prostatectomía a cielo abierto, ya sea por vías retropúbica o suprapúbica, representa una opción terapéutica excelente para: 1) pacientes con obstrucción del tracto de salida vesical sintomática secundaria a hiperplasia prostática benigna debido a una próstata muy aumentada de tamaño; 2) individuos con trastornos vesicales simultáneos, como un divertículo vesical o cálculos vesicales voluminosos y 3) sujetos que no pueden colocarse en posición de litotomía dorsal para realizar una RTUP. Los progresos de las técnicas quirúrgicas permiten efectuar estos procedimientos en forma rutinaria y precisa, con pérdida mínima de sangre. En términos de mejoría duradera de los síntomas y velocidad de flujo urinario máximo, la eficacia de esta modalidad es superior a la de otras opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna,

incluida la RTUP. La tasa de complicaciones asociada es muy baja y la duración de la internación hospitalaria se redujo en grado considerable con el transcurso del tiempo. En la actualidad la mayoría de los pacientes permanece internada 3 días o menos. Por lo tanto, en sujetos bien seleccionados, la prostatectomía a cielo abierto es una intervención muy eficaz y bien tolerada.

BIBLIOGRAFÍA

Abrams P, Schulman CC, Vaage S: Tamsulosin, a selective alpha 1c-adrenoceptor antagonist: A randomized, controlled trial in patients with benign prostatic "obstruction" (symptomatic BPH). The European Tamsulosin Study Group. Br J Urol 1995;76:325-336.

Andersen JT, Ekman P, Wolf H, et al: Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. The Scandinavian BPH Study Group. Urology 1995;46:631-637.

Campo B, Bergamaschi F, Corrada P, et al: Transurethral needle ablation (TUNA) of the prostate: A clinical and urodynamic evaluation. Urology 1997;49:847-850.

Cornford PA, Biyani CS, Brough SJ, et al: Daycase transurethral incision of the prostate using the holmium:YAG laser: Initial experience. Br J Urol 1997;79:383-384.

Cowles RS III. Kabalin JN, Childs S, et al: A prospective randomized comparison of transurethral resection to visual laser ablation of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Urology 1995;46:15-160.

Culp DA: Benign prostatic hyperplasia: Early recognition and management. Urol Clin North Am 1975;2:29-48.

Freyer PJ: A new method of performing prostatectomy. Lancet 1900;1: 774-775.

Freyer PJ: One thousand cases of total enucleation of the prostate for radical cure of enlargement of that organ. BMJ 1912;2:868-70.

Fuller E: Six successful and successive cases of prostatectomy. J Cutan Genitourin Dis 1895;13:229-239.

Gillenwater JY, Conn RL, Chrysant SG, et al: Doxazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with mild to moderate essential hypertension: A double-blind, placebo-controlled, dose-response multicenter study [see comments]. J Urol 1995;154:110-115.

Gormley GJ, Stoner E, Brusiewitz RC, et al: The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group [see comments]. N Engl J Med 1992;327:1185-1191.

Javle P, Blair M, Palmer M, et al: The role of an advanced thermotherapy device in prostatic voiding dystunction. Br J Urol 1996;78:391-397.

Kaplan SA, Santarosa RP, Te AE: Transurethral electrovaporization of the prostate: One-year experience. Urology 1996;48:876-881.

Lepor H, Auerbach S, Puras-Baez A, et al: A randomized, placebo-controlled multicenter study of the efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. J Urol 1992;148:1467-1474.

Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al: The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group [see comments]. N Engl J Med 1996;335:533-539.

Malament M: Maximal hemostasis in suprapubic prostatectomy. Surg Gynecol Obstet 1965; 120:1307-1312.

McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC, et al: Benign prostatic hyperplasia: Diagnosis and treatment. Quick reference guide for clinicians. No. 8 (AHCPR publication number 94-0583). Rockville, Md, U.S. Department of Health and Human Services, 1994.

Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, et al: Transurethral prostatectomy: Immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. J Urol 1989;141:243-247.

Millin R: Retropubic prostatectomy: New extravesical technique: Report on 20 cases. Lancet 1945;2:693-696.

Muschter R, Hofstetter A: Technique and results of interstitial laser coagulation. World J Urol 1995;13:109-114.

O'Conor VJ Jr: An aid for hemostasis in open prostatectomy: Capsular plication. J Urol 1982;127:448.

Ogden CW, Reddy P, Johnson H, et al: Sham versus transurethral microwave thermotherapy in patients with symptoms of benign prostatic bladder outflow obstruction. Lancet 1993;341:14-17.

Peters CA, Walsh PC: Blood transfusion and anesthetic practices in radical retropubic prostatectomy. J Urol 1985;134:81-83.

Reiner WG, Walsh PC: An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. J Urol 1979;121:198-200.

Roehrborn CG, Oesterling JE, Auerbach S, et al: The Hytrin Community Assessment Trial study: A one-year study of terazosin versus placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. HYCAT Investigator Group. Urology 1996;47:159-168.

Schlegel PN, Walsh PC: Simultaneous preperitoneal hernia repair during radical pelvic surgery. J Urol 1987;137:1180-1183.

Schulman CC, Zlotta AR, Rasor JS, et al: Transurethral needle ablation (TUNA): Safety, feasibility, and tolerance of a new office procedure for treatment of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 1993;24:415-423.

Walsh PC, Oesterling JE: Improved hemostasis during simple retropubic prostatectomy. J Urol 1990;143:1203-1204.

VII
FUNCIÓN Y DISFUNCIÓN REPRODUCTIVAS

42
FISIOLOGÍA REPRODUCTIVA MASCULINA

Peter N. Schlegel
y Matthew Hardy

El eje reproductivo masculino
Hipotálamo
Hipófisis
Retroalimentación esteroidea en el hipotálamo y la hipófisis
Desarrollo puberal del eje hipotálamo-hipofisario
Envejecimiento del eje hipotálamo-hipofisario
Desarrollo del eje reproductivo masculino
Endocrinología del testículo

Testículo
Macroestructuras y vascularización
Citoarquitectura y función del testículo
Asociaciones entre la célula de Sertoli y la célula germinativa
El epitelio germinal
Regulación hormonal de la espermatogénesis
Bases genéticas de la espermagénesis

Epidídimo
Macroestructuras
Tejido contráctil
Inervación
Vascularización
Histología del epitelio
Funciones del epidídimo
Control de la función epididimaria

Espermatozoides
Efectos de las secreciones de las glándulas sexuales accesorias en la función espermatozoidea

Conducto deferente
Vascularización e inervación
Citoarquitectura del conducto deferente
Función del conducto deferente

Resumen

EL EJE REPRODUCTIVO MASCULINO

La función reproductiva masculina está controlada por el eje reproductivo, que posee tres niveles de organización: el hipotálamo del cerebro, la glándula hipófisis y el testículo. En este capítulo se revisan las características más importantes de la fisiología del eje reproductivo. Cada uno de los dos niveles más superiores del eje produce una molécula hormonal que actúa como un secretagogo para la secreción hormonal en el próximo nivel inferior. Por lo tanto, las neuronas hipotalámicas situadas en el área preóptica, cuyos axones se proyectan hacia la eminencia media, secretan hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH) en el sistema vascular portal que se dirige hacia la hipófisis, el shunt hipotálamo-hipofisario. La glándula hipófisis anterior (o adenohipófisis) contiene gonadotrofos, o células especializadas en la secreción de gonadotrofinas. La actividad secretoria de los gonadotrofos está estimulada por GnRH. Las dos gonadotrofinas secretadas por los gonadotrofos hipofisarios son la hormona luteinizante (LH) y la foliculoestimulante (FSH). Además de la GnRH, dentro de la hipófisis hay producción local de un péptido dimérico, la activina, que estimula en forma selectiva la secreción de FSH (de Kressler y col., 2000). **Luego, las dos gonadotrofinas ingresan en el torrente sanguíneo y alcanzan al testículo, donde la LH estimula la producción de testosterona por las células de Leydig en el intersticio, mientras que la FSH mantiene la espermatogénesis en el epitelio seminífero por medio de la estimulación de las células de Sertoli**. Las tasas de secreción de testosterona y de la producción de esperma son reguladas por una red de relaciones de retroalimentación negativa entre el testículo y los niveles superiores del eje reproductivo. La testosterona y el estradiol, su metabolito, inhiben la actividad secretoria de las neuronas y gonadotrofos de GnRH.

La inhibina es una hormona una glucoproteína de 32-kD secretada principalmente por las células de Sertoli que

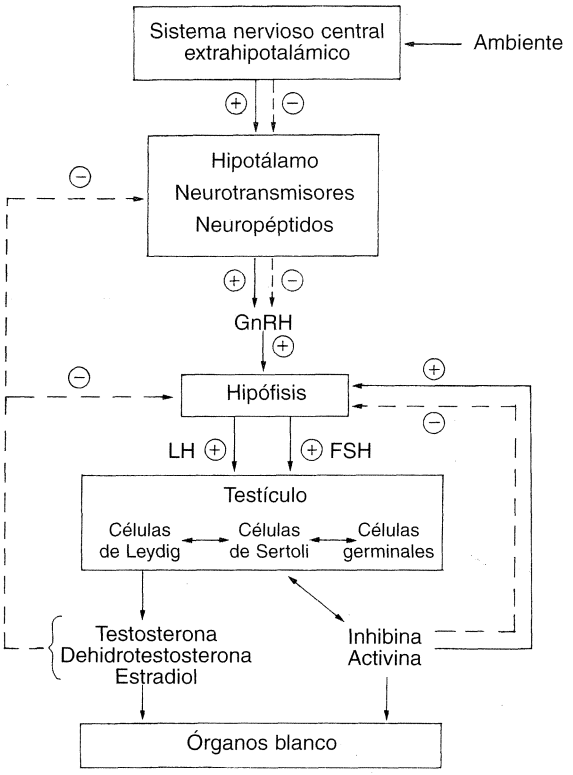


Fig. 42-1. Diagrama del eje hipotálamo-hipofisario-testicular, FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante. (De Swerdloff RS, Wang C: Physiology of hypothalamic-pituitary function. En: Walsh PC, Wein AJ, Retik AB, Vaughan ED [eds.]. Campbell's Urology, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997, págs. 1239-1253.)

inhibe la FSH que secretan los gonadotrofos. La inhibina B es la forma de la inhibina secretada por las células de Sertoli y lleva este nombre porque es un heterodímero compuesto por subunidades α y β y posee la variante B de la subunidad β (es decir, $\alpha\beta_B$) (de Kretser y Robertson, 1989). La inhibina B inhibe en forma selectiva la secreción de FSH en los gondadotrofos mediante la inhibición de la transcripción de la subunidad β de la FSH (Clarke y col., 1993). El uso clínico de la inhibina B como marcador de disfunción testicular fue controversial (Kolb y col., 2000). Mientras algunos autores propusieron que la inhibina es un predictor independiente de la presencia de espermatozoides en el testículo, en otros estudios más detallados se sugirió los niveles de inhibina B son más sensibles que la FSH, pero que no pueden predecir la presencia de esperma en los testículos de hombres infértiles (von Eckardstein y col., 1999). El control de la secreción de FSH adquiere otra dimensión debido a la producción de activinas, proteínas de 30-kD que están relacionadas en gran medida con la inhibina y también son secretadas en los testículos, sobre todo por las células de Sertoli. Estas proteínas están compuestas por heterodímeros y homodímeros de subunidades β (es decir, $\beta_A\beta_A$, $\beta_A\beta_B$ y $\beta_B\beta_B$, esta última es la que predomina). Las activinas estimulan la transcripción de la subunidad β de la FSH y a su vez están reguladas en forma negativa por una proteína ligadora, la folistatina (de Kretser y col., 2000). En la figura 42-1 se observan las relaciones de retroalimentación entre el cerebro, la hipófisis y el testículo.

Hipotálamo

Las neuronas de GnRH reciben la señal de las neuronas de otra parte del cerebro, como el cuerpo amigdalino y las cortezas olfatoria y visual. **La secreción de GnRH está influenciada por tres tipos de ritmicidad: estacional, en una escala de tiempo mensual con un pico en la primavera; circadiana, en la que los niveles más altos de testosterona se observan durante las primeras horas de la mañana, y pulsátil, con picos cada 90 a 120 minutos promedio**. Aún no se identificaron las neuronas que conforman el generador de pulsos de GnRH, pero se sabe que los ritmos circadiano y estacional están regulados por una señal de melatonina que se origina en la glándula pineal y en las conexiones neuronales del núcleo supraquiasmático respectivamente, que constituyen el reloj interno de 24 horas en los mamíferos. Los precursores de las neuronas de GnRH migran a sus posiciones en el hipotálamo desde la cresta olfatoria durante el desarrollo embrionario. **El síndrome de Kallman es un cuadro de hipogonadismo hipogonadotrófico congénito, en el que hay una falla en la migración de los precursores de las neuronas de GnRH y en la capacidad de secreción hipotalámica de GnRH. La presencia de deficiencia olfativa (anosmia) o de otros defectos de la línea media asociados con la función hipogonadotrófica es patognomónica del síndrome de Kallmann.**

Hipófisis

La hipófisis tiene dos lóbulos: anterior y posterior. El lóbulo posterior, o neurohipófisis, se forma durante el desarrollo como un divertículo externo ventral del hipotálamo (fig. 42-2). La ocitocina y la vasopresina son dos hor-

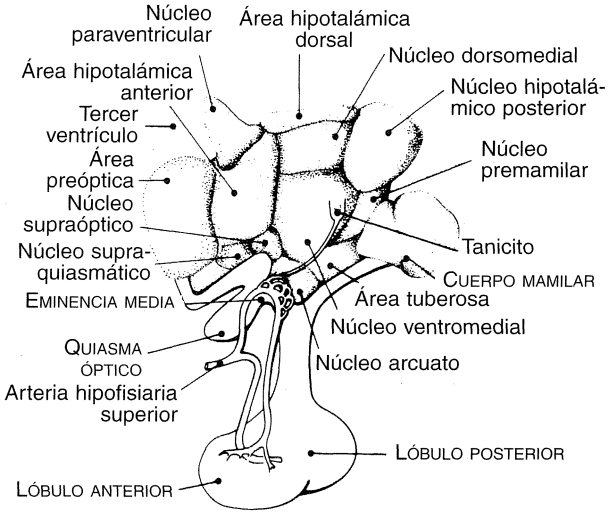


Fig. 42-2. Organización del hipotálamo y la hipófisis. (De Swerdloff RS, Wang C. Physiology of hypothalamic-pituitary function. En: Walsh PC, Wein AJ, Retik AB, Vaughan ED [eds.]. Campbell's Urology, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997, págs. 1239-1253.)

monas neurohipofisarias secretadas por estímulo nervioso. Por el contrario, la hipófisis anterior o adenohipófisis es una estructura glandular regulada por factores provenientes del torrente sanguíneo. **La LH y la FSH son secretadas por gonadotrofos presentes en la hipófisis anterior**. Además de los gonadotrofos, en la hipófisis anterior hay células que se especializan en la secreción de otras hormonas glucoproteicas: los corticotrofos secretan hormona adrenocorticotrófica, los lactotrofos secretan prolactina, los somatotrofos hormona de crecimiento, y los tirotrofos hormona tiroideoestimulante. Estas cuatro hormonas glucoproteicas tienen efectos importantes sobre la función reproductiva masculina. Esto se torna evidente cuando se observan adenomas hipofisarios, producto de una hipersecreción crónica de prolactina que, por ejemplo, inhiben la espermatogénesis (Mazzi y col., 1996).

En varones normales, los pulsos de LH se liberan con una frecuencia promedio de una vez cada 2 horas, cada pulso preenta amplitud de 6 UI/L (Hayes y Crowley, 1988). El nivel de LH en el torrente sanguíneo es de 10 UI/L, que mantienen los niveles de testosterona en 5 ng/mL (Hayes y col., 1988).

Retroalimentación esteroidea en el hipotálamo y la hipófisis

La testosterona inhibe la liberación de GnRH por retroalimentación negativa, por medio de receptores presentes en las neuronas hipotalámicas e hipofisarias. La testosterona no es necesariamente el esteroide activo en las células blanco, puede ser metabolizada por la aromatasa y la 5α-reductasa a estradiol y dehidrotestosterona, respectivamente. Las mutaciones genéticas que provocan una pérdida total o parcial de función en los receptores para andrógenos (RA) y estrógenos (RE) ocasionan un aumento en la liberación hipofisaria de LH, lo que indica que ambos esteroides participan en la retroalimentación negativa (Brown, 1995; Shupnik y Schreihofer, 1997). La prueba de la presencia de una 5α-reducción en la retroalimentación negativa se observa en hombres portadores de una deficiencia congénita en la actividad de la 5a-reductasa, en quienes los niveles séricos de LH son más elevados (Canovatchel y col., 1994). No obstante, en otros estudios se sugirió que la 5α-reductasa puede cumplir alguna función en la inactivación metabólica de la testosterona, por medio de la conversión posterior de la dehidrotestosterona a un andrógeno más débil, el androstenediol (Uygur y col., 1998). **Por lo tanto, es probable que la retroalimentación negativa esteroidea sea consecuencia de la unión del RA sobre todo la testosterona, con cierta participación de la unión del RE al estradiol. La testosterona actúa en mayor medida en la retroalimentación a nivel del hipotálamo, mientras que los estrógenos proporcionan retroalimentación a la hipófisis para modular la respuesta a la secreción de gonadotrofina a cada pulso de GnRH** (Santen, 1975). En los individuos de sexo masculino hay una regulación gonadotrófica diferente para cada tipo de esteroide. Mientras que el efecto negativo de la testosterona en la secreción de LH está mediado sobre todo por el mismo andrógeno, los efectos negativos de la testosterona sobre la secreción de FSH están mediadas en su mayoría por la forma aromatizada de la testosterona, el estradiol (Hayes y col., 2001). Es así que el estradiol es el regulador principal de la secreción de FSH en los hombres. Hay otras isoformas de receptores para hormona esteroidea, lo que implica otro nivel de complejidad. El REß, descubierto en época reciente, no parece ser necesario para lograr los efectos de retroalimentación negativa del estradiol (Korach y col., 1996). También se observó que las propiedades de activación por unión al ligando y transcripción de las formas A y B del RA son distintas, pero aún se desconoce si se expresan en forma diferenciada en el hipotálamo (Gao y McPhaul, 1998).

Desarrollo puberal del eje hipotálamo-hipofisario

Durante el desarrollo intrauterino del embrión masculino las células de Leydig se diferencian a partir de precursores de células mesenquimatosas en la estroma del tejido conectivo del testículo entre los túbulos seminíferos. Este proceso tiene lugar aproximadamente en la séptima semana de gestación y se asocia con la aparición de andrógenos en la circulación. La activación de la esteroideogénesis de las células de Leydig se correlaciona con el comienzo de la diferenciación dependiente de andrógenos del sistema reproductivo masculino. La placenta secreta una gonadotrofina, la gonadotrofina coriónica humana. Se piensa que esta hormona proporciona el estímulo suficiente para el desarrollo de las células fetales de Leydig, sobre la base de que estas células se diferencian aun en fetos anormales y anencefálicos, en los que no hay secreción interna de LH. En estudios efectuados en ratas se demostró que el comienzo de la expresión genética de la enzima esteroidogénica en las células fetales de Leydig es independiente de la estimulación por la gonadotrofina (El-Gehani y col., 1998; Majdic y col., 1998). Es probable que los factores locales secretados en el testículo actúen junto con la gonadotrofina para efectuar la diferenciación completa de las células de Leydig y coordinar el proceso con las etapas de desarrollo en los túbulos seminíferos.

Las células fetales de Leydig retrogradan luego del nacimiento por falta de estimulación continua de la gonadotrofina coriónica humana pero 2 a 3 meses después del nacimiento se produce una segunda diferenciación de las células de Leydig, lo que eleva brevemente los niveles de testosterona en los lactantes varones. Este segundo pico de andrógenos circulantes se produce en respuesta a la producción hipofisaria de gonadotrofina en el neonato, dado que la gonadotrofina coriónica humana materna ya no se halla presente. Se cree que los andrógenos producidos durante los 2 a 6 primeros meses de vida en un neonato varón dejan una impronta tal en el hipotálamo, el hígado y la próstata, que permite que respondan en forma adecuada a la estimulación andrógena en el transcurso de sus vidas. Se cree que la imprintación del falo y el escroto también se produce en este período de la vida; la ausencia de una oleada andrógena en el recién nacido varón puede afectar el desarrollo normal en los varones afecta-

dos (Main y col., 2000). Las células de Leydig del lactante retrogradan y el testículo permanece en un estado latencia durante la infancia.

La capacidad del hipotálamo para generar pulsos de GnRH aparece en la pubertad, en general alrededor de los 12 años. La aparición de los plusos de GnRH durante la pubertad se presenta de noche, debido en parte al descenso gradual de la secreción nocturna de melatonina por la glándula pineal. Cuando se desarrolla el patrón adulto de pulsatilidad de GnRH, los pulsos son cada vez más frecuentes en horas de la noche que durante el día. La hipótesis "gonadostática" para la pubertad sostiene que, además de la disminución de la inhibición de la melatonina, se retrasa la retroalimentación negativa andrógena hasta que se desarrolla la capacidad esteroidogénica de los testículos. Esto se logra mediante el metabolismo de la testosterona a andrógenos como el androstenediol (que posee una afinidad débil por los RA) mediante la 5α-reductasa y la 3α-hidroxiesteroide deshidrogenasa.

La pubertad también está influenciada por la tasa de crecimiento y el estado nutricional del cuerpo. La hormona de crecimiento y su mediador paracrino, el factor de crecimiento-1 insulino-símil, poseen marcados efectos estimulantes en la función reproductiva (Bartke, 1999). En el presente se piensa que la leptina, hormona de los adipocitos, regula los tiempos de la pubertad (Clement y col., 1998). La leptina es la señal reguladora que determina la magnitud de los depósitos de grasa. En una población de individuos con obesidad temprana se observó un defecto genético que provoca una poda del receptor de leptina. En estos individuos se observa retraso puberal, hay cada vez más evidencia que indica que la leptina regula la actividad hipotálamo-hipofisaria (Caprio y col., 1999; Kiess y col., 1999; Quinton y col., 1999). Como ocurre con la teoría gonadostática, es posible que haya un mecanismo nervioso, o ponderóstato, que establezca el valor mínimo de la estimulación por leptina, y le informe al cuerpo que los recursos nutricionales son suficientes para la reproducción. Los mecanismos mediante los cuales la leptina controla la reproducción aún se hallan bajo investigación. Se informó acerca de efectos estimulantes de la leptina sobre la secreción de gonadotrofina (Dearth y col., 2000), pero los receptores de leptina también están presentes en el testículo, donde los efectos de este péptido parecen inhibitorios (Tena-Sempere y col., 2000).

Envejecimiento del eje hipotálamo-hipofisario

Luego de cumplir los 50 años, los niveles de testosterona en los hombres comienzan a descender. El deterioro en el estado de salud de los hombres mayores puede contribuir con la disminución de la secreción de testosterona, pero también hay un efecto específico relacionado con el envejecimiento. En los hombres mayores se observa un aumento de los niveles séricos basales de LH, pero disminuye la pulsatilidad de LH, lo que indica un efecto de envejecimiento en el generador de los pulsos de GnRH. Además, disminuye la capacidad esteroidogénica de la células de Leydig. En estudios realizados en ratas grises de Noruega se sugirió que el envejecimiento de las células de Leydig puede ser resultado de lesiones en las proteínas de las células de Leydig causadas por radicales libres de oxígeno, que son productos derivados de la esteroidogénesis (Zirkin y col., 1997; Zirkin y Chen, 2000). Se necesitan concentraciones elevadas de testosterona testicular para mantener la espermatogénesis, los hombres mayores de 40 años tienen menor fecundidad, calculada como una probabilidad 50% menor de lograr un embarazo con su pareja en el término de un año, comparados con hombres menores de 25 años (Ford y col., 2000). Por lo tanto, la disminución de la esteroidogénesis en las células de Leydig relacionada con la edad puede tener efectos sobre la fertilidad masculina.

Desarrollo del eje reproductivo masculino

El desarrollo del cuerpo masculino está determinado en el momento de la fertilización por un cromosoma Y del esperma paterno y un cromosoma X del ovocito materno. Durante la embriogénesis, la diferenciación gonadal en un embrión femenino o en uno masculino se produce en diferentes etapas, al comienzo los ovarios y los testículos embrionarios son indistinguibles. La gónada comienza como un engrosamiento (o cresta) del epitelio celómico en la superficie del riñón primitivo (mesonefro). La cresta se transforma en una cresta gonadal y luego las células germinativas primordiales se mueven hacia el epitelio.

Las células germinativas primordiales migran a la cresta genital desde el saco vitelino (alantoides) mediante un movimiento seudopódico, empleando señales quimiotácticas y rutas de proteínas de la matriz extracelular para ubicarse en la posición correcta dentro del embrión. Luego, durante el estadío de gónada indiferenciada, la cresta genital desarrolla cordones medulares de tejido epitelial. **El primer paso de diferenciación identificable en el que se separan las vías ovárica y testicular es el movimiento de las células germinativas primordiales dentro de los cordones medulares, aproximadamente a las 7 semanas de la concepción.** Las células germinativas primordiales, cubiertas por precursores de células de Sertoli son las que luego se conocen como cordones seminíferos, esta transición crea dos compartimentos dentro del testículo: el seminífero y el intersticial.

Los acontecimientos morfogenéticos de la etapa temprana de diferenciación testicular están controlados por el gen *SRY* (región determinante del sexo en el cromosoma Y). **El producto del gen SRY es un factor de transcripción nuclear, que actúa junto con otros factores de transcripción como el WT-1, el SOX-9 y el DAX-1 para iniciar la diferenciación sexual masculina** (Parker y col., 1999; de Santa Bárbara y col., 2000). La identificación del produto génico del *SRY* como factor determinante del testículo se logró mediante estudios que mostraban que los varones con delecciones en el cromosoma Y del *SRY* eran fenotípicamente femeninos y, por el contrario, que la traslocación del gen *SRY* en un cromosoma X es suficiente como para otorgar un fenotipo masculino en una hembra genéticamente XX. En otros estudios se demostró que no siempre se necesita la presencia del *SRY* para el desarrollo testicular. Alrededor del 20%

de los varones 46XX poseen el gen *SRY* indetectable (*SRY*–). Es probable que estos varones presenten factores de activación normalmente inducidos por el factor de transcripción, el *SRY*, a pesar de la ausencia del gen *SRY*.

Los acontecimientos morfogenéticos correspondientes al comienzo de la señalización mediada por el SRY aún se encuentran bajo investigación. La migración celular desde el mesonefros hasta el testículo proporciona una fuente de células troncales mesenquimatosas que se diferenciarán más tarde en células de Leydig. **Los precursores de las células de Sertoli secretan una sustancia inhibitoria mülleriana (conocida también como hormona antimülleriana) que hace que retrograde el primordio de las estructuras del tracto reproductivo femenino** (Lee y Donahoe, 1993). **La secreción de testosterona por las células de Leydig inducen diferenciación del sistema del conducto wolfiano, que más tarde se transforma en epidídimo, vasos deferentes y glándulas sexuales accesorias.** El factor-1 esteroidogénico (FE-1) es otro factor de transcripción producido bajo la dirección del *SRY*, que induce la expresión de las enzimas esteroidogénicas del citocromo P-450 en las células de Leydig y también estimula la diferenciación de las células de Sertoli y de las gonadotrofinas hipofisarias (Ikeda, 1996).

Endocrinología del testículo

Durante muchos años se aceptó que el control de la función testicular corresponde a un modelo simple de dos compartimentos, en el que **la FSH estimula las células de Sertoli para que nutran las células germinales mediante el proceso de espermatogénesis y la LH estimula las células de Leydig para que secreten testosterona**. Con respecto a las células de Leydig, esta simplificación todavía es válida, pero los datos genéticos sobre mutaciones que provocan una disminución de la acción de la FSH llegaron a postular que quizá la FSH no sea fundamental en la espermatogénesis. Los ratones machos con mutaciones noqueadas en los genes de la FSH y de los receptores de FSH aún son fértiles (Levallet y col., 1999), como ocurre con algunos hombres con receptores defectuosos para FSH, aunque la liberación de espermatozoides está reducida en términos cuantitativos en estos individuos (Tapanainen y col., 1997). En estudios recientes se sugirió que testículos fallidos mostraban un aumento de la conversión de testosterona a estradiol, reflejada por un aumento en la relación T/E-2. Esta anomalía es tratable con un inhibidor de la aromatasa que minimiza la conversión de la testosterona a estradiol (Pavlovich y col., 2001). Entretanto, en estudios realizados en ratones transgénicos se identificaron otras mutaciones, lo que revela la presencia de factores que evidentemente son fundamentales para la espermatogénesis en este modelo de roedor, como el factor de células troncales (Blume-Jensen y col., 2000; Kissel y col., 2000). Este último actúa como un agente local, o paracrino, de señalización en el testículo, es secretado por las células de Sertoli y se liga a receptores de las células superficiales en espermatogonios, espermatocitos y espermátides circundantes. Por lo tanto, el control endocrino de la espermatogénesis es complejo, dadas las intrincadas interacciones célula-célula que yacen bajo la diferenciación de las células germinativas dentro de los túbulos seminíferos. A continuación se expone la organización celular del testículo para ofrecer un contexto a estos controles endocrinos y paracrinos.

El testículo, el epidídimo y el conducto deferente son responsables por la producción y el transporte de gametos masculinos altamente especializados en el conducto eyaculatorio. La producción de espermatozoides requiere una semana de innumerables cambios, desde las divisiones mitóticas iniciales hasta la eyaculación y la fertilización. Los aspectos principales de esta transformación increíble son: 1) las divisiones mitóticas iniciales que producen tanto un grupo de células troncales relativamente resistentes al daño externo como una población de células germinativas que proliferan con rapidez destinadas a convertirse en espermatozoides; 2) meiosis, dentro de un ambiente intratesticular único creado en parte por las células de Sertoli y por las intersticiales, que provocan la formación del gameto haploide; y 3) la diferenciación notable del futuro gameto en una célula especializada idealmente apta para transportarse a través del tracto reproductivo femenino y, en última instancia, participar en la fertilización.

Si bien los espermatozoides que se originan mediante este proceso complejo adoptan su forma y tamaño definitivos en el testículo, en condiciones normales alcanzan la capacidad para fertilizar y movilizarse solo después de pasar a través de una porción del epidídimo. Se aplicaron técnicas nuevas de reproducción asistida a los espermatozoides y sus precursores, que quizá no lograrían fertilizar un ovocito por sí solos (Palermo y col.,1994; Kimura y Yanagimachi, 1995; Tesarik y col., 1995). El éxito obtenido en estas intervenciones con espermatozoides intactos y aplicaciones de micromanipulación de gametos masculinos inmaduros, aumentó la importancia de comprender la función que cumple el gameto masculino en la fertilización y el desarrollo embrionario posterior (Cummins y Jequier, 1994; Schatten, 1994).

TESTÍCULO

Macroestructuras y vascularización

En los varones sanos los testículos ovoides tienen entre 15 y 25 mL en volumen (Prader, 1966) **y una longitud de 4,5 a 5,1 cm** (Tishler, 1971; Winter y Faiman, 1972). El parénquima testicular está rodeado por una cápsula compuesta por tres capas: la túnica vaginalis, que es la capa externa visceral; la túnica albugínea y la capa más interna que es la túnica vasculosa. La túnica albugínea contiene gran número de células de músculo liso ramificadas que corren a través de tejido predominantemente colágeno (Langford y Heller, 1973). Estas células de músculo liso pueden proporcionar una capacidad contráctil a la cápsula del testículo de ser humano, dado que se observaron contracciones que se originan en la cápsula testicular aislada humana (Rikmaru y Shirai, 1972) y en otras especies (Davis y Langford,1969; Davis, 1970;

Rikmaru y Suzuki, 1972) por estimulación eléctrica y con fármacos autonómicos específicos. En los seres humanos y otras especies, **el tono del músculo liso capsular o las contracciones pueden estar afectados por el flujo sanguíneo dentro del testículo** (Schweitzer, 1929), dado que la arteria testicular atraviesa la cápsula en un ángulo oblicuo. Aún se desconoce si la contracción del músculo liso capsular cumple una función importante al estimular el flujo del líquido del túbulo seminífero fuera del testículo (Davis y Horowitz, 1978), porque en la rete testis de las ratas una parte del flujo de líquido seminal se mantiene luego de la remoción de la cápsula (Free y col., 1980). **Las arterias testiculares que penetran en la túnica albugínea se dirigen luego por debajo a lo largo de la superficie posterior del parénquima testicular, con ramas que pasan en sentido anterior y transversal sobre el parénquima testicular.** Las ramas principales de la arteria testicular también viajan sobre el polo inferior del testículo, pasan por adelante y se ramifican sobre la superficie del testículo. La localización de estos vasos es importante, porque pueden lesionarse durante una orquidopexia o procedimientos de biopsia testicular (Jarow, 1991: Schlegel y Su, 1997). **El área mediolateral del testículo tiene menos vasos comparada con las áreas anterior o inferior.** Las arterias individuales que irrigan los túbulos viajan a través de los tabiques que contiene cada túbulo seminífero.

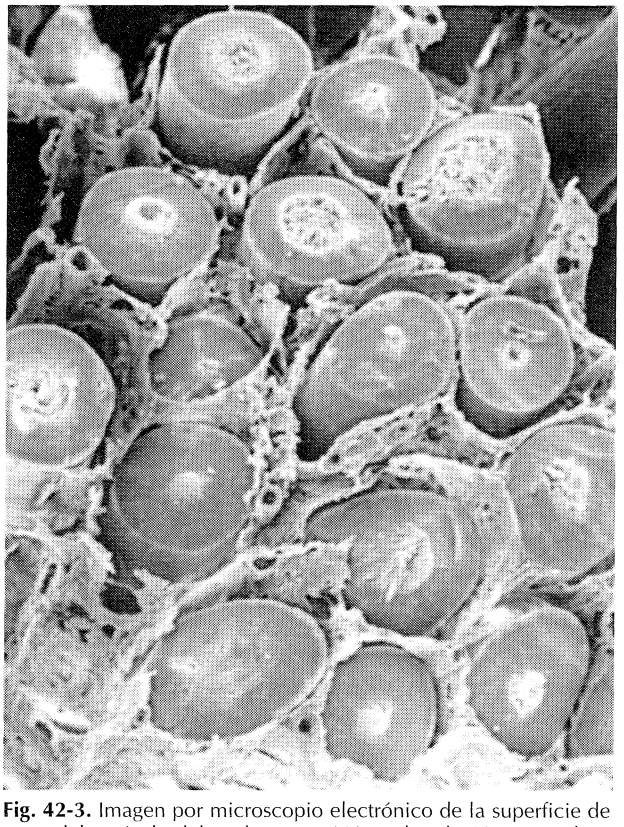


Fig. 42-3. Imagen por microscopio electrónico de la superficie de corte del testículo del ser humano. Nótese la relación entre el tejido intersticial y los túbulos seminíferos. (De Christensen AK. Leydig cells. En: Greep RO, Astwood WB [eds.]. Handbook of Phisiology, Section 7, Male Reproductive System, Baltimore, Williams & Wilkins, 1975, págs. 339-351. Copyright 1975, The American Phisiologicaal Society, Bethesda, Md.)

Dentro de la cápsula el testículo está dividido en compartimentos separados por los tabiques del testículo. Cada tabique separa túbulos seminíferos y contiene por lo menos una arteria centrífuga. Dentro de cada tabique hay túbulos seminíferos individuales que contienen células germinativas en desarrollo y tejido intersticial. El tejido intersticial está compuesto por células de Leydig, mastocitos y macrófagos, nervios y vasos linfáticos y sanguíneos. **En los seres humanos, el tejido intersticial constituye el 20 al 30% del volumen testicular total** (Setchell y Brooks, 1988). En la figura 42-3 se muestra la relación entre los túbulos seminíferos y el tejido intersticial.

Los túbulos seminíferos son túbulos largos en forma de V, ambos extremos suelen terminar en la red testicular. Lennox y Ahmad (1970) estimaron que **la suma de la longitud de 600 a 1.200 túbulos en el testículo de ser humano mide alrededor de 250 m. La rete tesis se une para formar 6 a 12 conductos eferentes** (Roosen-Runge y Holstein, 1978), **que se comportan como conductos que transportan el líquido testicular a la cabeza del epidídimo** (fig. 42-4). Roosen-Runge y Holstein (1978) sugirieron que la topografía de la red testicular actúa como una "válvula" con un mecanismo interno para activar el flujo de líquido y espermatozoides hacia el epidídimo.

El testículo no posee inervación somática, pero recibe inervación autonómica, sobre todo desde los nervios intermesentéricos y el plexo renal (Mitchell, 1935). Estos nervios corren a lo largo de la arteria testicular hacia el testículo. Baumgarten y col. (1968) hallaron que la inervación adrenérgica del testículo está limitada en mayor

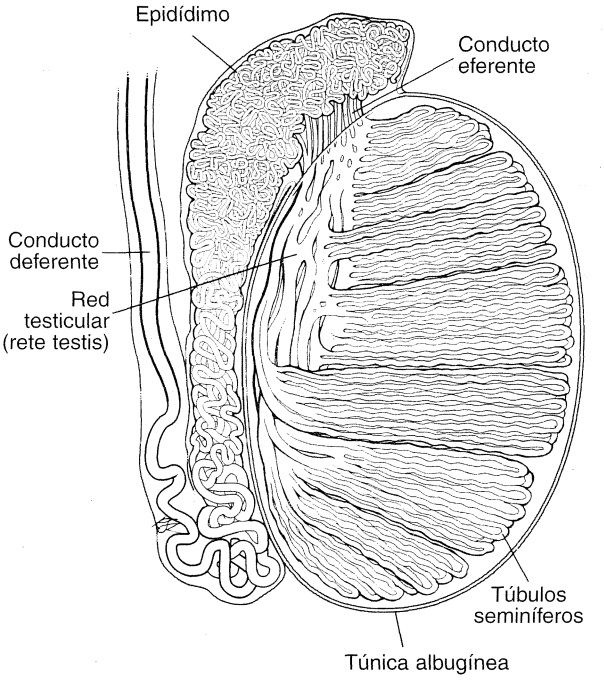


Fig. 42-4. Esquema del testículo del ser humano que muestra los túbulos seminíferos y el conducto deferente. (Ilustraciones basadas en Hirsh AV. The anatomical preparations of the human testis and epididymis in the Glasgow Hunterian Collection. Hum Reprod Update 1995;1:515-521.)

medida a los pequeños vasos sanguíneos que irrigan racimos de células de Leydig. Los estudios efectuados en ratas destacan una función reguladora de la inervación en el control de la esteroidogénesis en las células de Leydig, en el cerebro, la administración intraventricular de una citocina del sistema inmune, la interleucina, provoca grandes reducciones en la testosterona (Turnbull y Rivier, 1997). Dado que los andrógenos inhiben la función inmune, las interleucinas que actúan en el cerebro durante una infección podrían potenciar una respuesta inmune apropiada mediante la supresión rápida de las células de Leydig. En otros estudios se sugirió que el tono vascular en el testículo parece estar, al menos en parte, bajo control nervioso (Linzell y Setchell, 1969) (véase Hodson [1970] para un análisis completo de la inervación testicular y epidimídica). Sin embargo, aún resta definir la importancia funcional de la inervación del testículo en los seres humanos.

El parénquima del testículo humano recibe alrededor de 9 mL de sangre por cada 100 mg de tejido por minuto (Petterson y col., 1973). Fritjofsson y col. (1969) postularon que en los seres humanos el flujo sanguíneo que recibe el testículo izquierdo varía entre 1,6 y 12,4 mL/100 mg/min, mientras que el testículo derecho recibe de 3,2 a 38,5 mL/100 mg/min. Aún se desconoce el significado de esta variación en el flujo sanguíneo testicular.

La vasculatura del testículo en los mamíferos se analizó en tres revisiones excelentes (Gunn y Gould, 1975; Free, 1977; Setchell y Brooks, 1988). **La irrigación arterial del testículo y el epidídimo del ser humano proviene de tres fuentes: la arteria espermática interna, la arteria deferencial y la arteria espermática externa o arteria cremastérica** (Harrison y Barclay, 1948). La arteria espermática es una rama de la aorta abdominal que sale justo por debajo de la arteria renal, se convierte en un componente del cordón espermático por encima del anillo inguinal interno y está íntimamente asociada con una red de venas anastomóticas que terminan por formar el plexo pampiniforme. La organización vascular del plexo pampiniforme, con la arteria y las venas de retorno separadas solo por el grosor de su pared vascular en algunas áreas (Harrison, 1949a), facilita el intercambio de calor y moléculas pequeñas. Por ejemplo, en los hombres, la testosterona se transporta desde la vena hacia la arteria a través de un proceso de transporte de difusión facilitada limitado por la concentración (Bayard y col., 1975). **El intercambio contracorriente de calor en el cordón espermático proporciona sangre al testículo con una temperatura que es de 2 a 4°C más baja que la temperatura rectal en un individuo normal** (Agger, 1971). La pérdida de la temperatura diferencial se asocia con disfunción testicular en los seres humanos con infertilidad idiopática, con varicocele (Mieusset y col., 1987) y con criptorquidia (Marshall y Elder, 1982).

Una vez que abandona el plexo pampiniforme y se extiende hacia el área mediastínica del testículo, la arteria espermática se enrolla y se ramifica antes de entrar en el testículo. Las numerosas interconexiones, sobre todo entre la arteria espermática interna y la arteria deferente (fig. 42-5), permiten mantener la viabilidad del testículo incluso después de la división de la arteria espermática interna que se observa en algunos individuos. Kormano y Suoranta (1971) completaron un estudio angiográfico del patrón arterial de 78 testículos de ser humano en autopsias y observaron que **en el 56% de los casos, en el testículo entra una sola arteria; en el 31% entran dos ramas y en el 13% de los casos penetran tres ramas o más**. Desde un punto de vista práctico, es importante tener en cuenta el número de arterias testiculares presentes en el cordón espermático en el nivel inguinal. Jarow y col. (1992) hallaron un promedio de 2 arterias durante la disección intraoperatoria con lentes de aumento, pero en disecciones cadavéricas se identificaron 2,4 arterias en la región inguinal. En otro estudio sobre disecciones intraoperatorias en más de 100 cordones espermáticos se identificó, con un aumento de ×10 a ×15, una sola arteria espermática en el 50% de los casos, 2 arterias en el 30% de los cordones espermáticos y 3 arterias en el 20% (Beck y col., 1992). Dentro del testículo la arteria se divide en varias arterias centrífugas que penetran en el parénquima testicular. Las ramas posteriores originan un doble juego de ateriolas que irrigan cada par de capilares intertubular y peritubular (Muller, 1957). Los capilares dentro de los pilares de tejido intersticial se llaman *intertubulares*, mientras que los que son similares a una escalera de cuerda que corren cerca del túbulo seminífero son los *capilares peritubulares*.

El flujo sanguíneo testicular parece estar regulado en varios niveles. La autorregulación del flujo a través de la arteria testicuar puede comprometer mecanismos miogénicos en la región subcapsular de la arteria, por lo menos en la rata (Davis, 1990). Además, **si bien el flujo sanguíneo testicular total es relativamente constante, se cree que la distribución regional del flujo dentro del testículo varía en grado significativo de acuerdo con las necesidades metabólicas locales.** Los efectores locales peptídicos, como el factor atrial natriurético, que aumenta el flujo sanguíneo en los testículos de las ratas (Collin y col., 1997), proporciona un medio de control selectivo. Además, hay evidencia sobre la existencia de un transporte asistido para efectores sistémicos, como la LH, a través de epitelio vascular. El transporte de LH se realiza por un mecanismo mediado por receptores, dado que las células vasculares endoteliales expresan receptores de LH en su superficie luminal (Milgrom y col.,1997). En las ratas la LH comienza a actuar en las células de Leydig en apariencia antes de iberarse al intersticio (Turner y col., 1995), lo que se produce por medio de la liberación rápida de interleucinas por las células endoteliales al ligarse a la LH. La testosterona producida en el intersticio se origina en el testículo, sobre todo en el efluente venoso testicular, no en la linfa (Desjardins, 1989). En última instancia, la dilatación y la constricción diferenciales de las arteriolas terminales permiten perfundir en forma selectiva a los capilares. Estas dos observaciones, tomadas en conjunto, sugieren que la microvasculatura del testículo cumple una función muy especializada. (Véanse Desjardins [1989] y Ergun y col. [1977] para un análisis excelente sobre la microcirculación testicular.)

Las venas que están dentro del testículo son atípicas, dado que no corren con las arterias intratesticulares co-

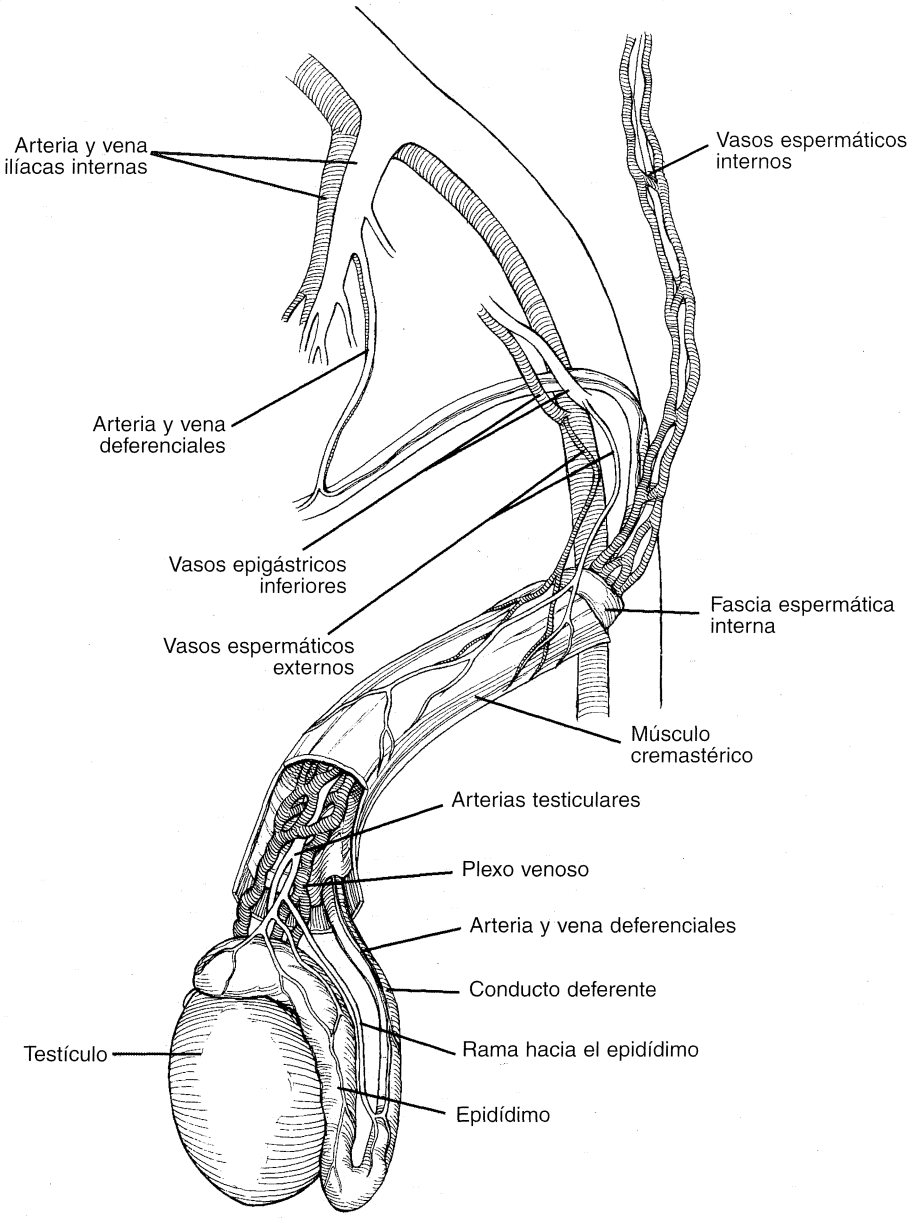


Fig. 42-5. Esquema de las interconexiones entre las arterias espermática interna, espermática externa (cremastérica) y deferencial en la región peritesticular y el cordón espermático.

rrespondientes. Las venas pequeñas del parénquima desembocan en las venas superficiales del testículo o en un grupo de venas cerca del mediastino testicular que viajan hacia la región de la red (Setchell y Brooks,1988). Estos dos grupos de venas se unen con las venas deferenciales para formar el plexo pampiniforme. Ishigami y col. (1970) postularon que la sangre de este sistema venoso tiende a estancarse porque la pared de la vena espermática es muy delgada, tiene poca cantidad de músculo y carece de válvulas efectivas, excepto en los puntos de entrada en la vena cava inferior o en la vena renal. Este tema aún es motivo de controversia.

Hay conductos linfáticos importantes en el cordón espermático del testículo del ser humano (Wenzel y Kellerman, 1966; Hundeiker, 1971). Los capilares linfáticos que forman estos condutos linfáticos se originan dentro de los espacios intertubulares y no penetran en los túbulos seminíferos. A la obstrucción de los conductos linfáticos en el cordón espermático siempre le sigue dilatación del intersticio, pero no de los túbulos seminíferos, lo que sugiere que el espacio extracelular del intersticio drena a través de los linfáticos, no así los túbulos seminíferos. En algunas especies el flujo linfático testicular se transporta hacia el epidídimo homolateral (Setchell y Brooks, 1988), lo que sugiere un efecto de la linfa testicular sobre la función epididimaria. Aún se desconoce si hayte un sistema linfático testiculoepididimario en los seres humanos.

El líquido extracelular que baña las células de Sertoli y las germinales fluye desde los túbulos seminíferos hacia el interior de la red para formar el líquido de la red testicular, que se transporta hacia la cabeza del epidídimo. Antes se pensaba que el líquido se originaba quizá de secreciones primarias dentro de los túbulos seminíferos y de secreciones epiteliales directamente en la red (Tuck y col., 1970; Kormano y col., 1971; Le-

vine y Marsh, 1971). No obstante, Setchell y Brooks (1988) sugirieron que "la mayor parte del líquido que sale la red se origina en los túbulos". Cualquiera sea su origen, el líquido de la red testicular es una suspensión clara de espermatozoides en un líquido isosmótico con respecto al plasma. La reabsorción del líquido de la red testicular y los conductos eferentes está regulada por la acción de los estrógenos. Los animales de experimentación con receptores para estrógenos noqueados (REN) presentan un defecto en la reabsorción del líquido intratubular que sale del testículo, con la acumulación posterior de líquido dentro de los túbulos seminíferos, lo que provoca una disfunción focal significativa en estas estructuras (Lee y col., 2000).

Setchell y Waites (1975) informaron que, en los carneros, la composición iónica y el contenido de carbohidratos, aminoácidos y proteínas del líquido de la red testicular es notablemente diferente de los de los vasos sanguíneos o linfáticos. Estos autores postularon correctamente que **"las diferencias en la composición entre el líquido existente dentro de los túbulos seminíferos y de los conductos eferentes del testículo y la del plasma sanguíneo y la linfa testicular pone en evidencia que las sustancias no se difunden con libertad hacia y desde los túbulos"**. Extrapolando esta idea, podemos arribar al concepto de una barrera hematotesticular, que existe en mayor o en menor medida en muchas especies (Setchell y Waites, 1975), inclusive en los seres humanos (Koskimies y col., 1973). Este tema se analiza en detalle más adelante en este capítulo.

Citoarquitectura y función del testículo

Intersticio

El intersticio contiene vasos sanguíneos, vasos linfáticos, células de sostén fibroblásticas, macrófagos, mastocitos y células de Leydig (fig. 42-6). Los macrófagos del testículo participan en la regulación de las células parenquimatosas dentro del testículo, inclusive las de Leydig (Hutson, 1994). Los macrófagos en reposo suele facilitar la biosíntesis de testosterona al secretar un precursor esteroide, el 25-hidroxi-colesterol (Nes y col., 2000). Al contrario, la activación de los macrófagos testiculares durante la enfermedad se asocia con la liberación de citocinas proinflamatorias, como la interleucina-1, que inhibe la función de las células de Leydig (Hales y col., 1999). Mediante un análisis estereológico (Kaler y Neaves, 1978) se demostró que el testículo de un hombre de 20 años contiene alrededor de 700 millones de células de Leydig. Solo éstas constituyen el 5 al 12% del volumen total del testículo humano (Christensen, 1975; Kaler y Neaves, 1978). Huhtaniemi y Pelliniemi (1992) revisaron los mecanismos mediante los que las células de Leydig se desarrollan y maduran. La evidencia obtenida luego de la ablación de las células de Leydig de los testículos maduros en ratas con sulfonato dimetil etano sugiere que los factores paracrinos existentes dentro del testículo y la LH hipofisaria influyen en la diferenciación de las células de Leydig a partir de células precursoras (Keeney y Ewing, 1990; Teerds y Dorrington, 1993). Se demostró que los precursores de las células de Leydig en ratas y ratones comienzan a expresar enzimas esteroideogénicas antes de ser sensibles a la LH (O'Shaughnessy y col., 1998; Teerds y col., 1998). En consecuencia, el factor de crecimiento insulinosímil-1 y otros factores paracrinos pueden resultar en particular importantes para la inducción de la sensibilidad de la LH (Le Roy y col., 1999).

La célula de Leydig es responsable por la mayoría de la producción esteroide testicular. La tetosterona, sintetizada a partir del colesterol, un precursor esteroide, es el principal esteroide producido por el testículo del ser humano (Lipsett,1974), aunque también se produce otros, como el C_{18}, el C_{19} y el C_{21} (Lipsett, 1974; Ewing y Brown, 1977). Aún se desconoce si la mayor parte del colesterol empleado para la biosíntesis de testosterona deriva del plasma sanguíneo (Anderson y Dietschy, 1977) o de otra biosíntesis (Charreau y col., 1981). Cualquiera sea el caso, en la figura 42-7 se observa que el colesterol proveniente de la reserva metabólicamente activa debe transportarse hacia el interior de la mitocondria, mientras que la enzima de clivaje de la cadena lateral de colesterol lo transforma en pregnolona y en el fragmento C6 isocaproaldehído.

El movimiento del colesterol hacia la membrana interna de la mitocondria se lleva a cabo por dos proteínas transportadoras: una de regulación aguda de esteroides (RAE) y un receptor periférico benzodiazepínico. La ligadura de la LH provoca una síntesis proteica nueva en la célula de Leydig. La RAE recién sintetizada contiene una secuencia de señales que permite que la proteína pueda pasar a través de la membrana externa de la mitocondria (Stocco, 2000). No obstante, aún no se sabe con certeza si esta secuencia de señales es necesaria para que la RAE cumpla su función de transporte del colesterol. El receptor benzodiazepínico periférico forma un canal para el colesterol en la membrana de la mitocondria (Culty y col., 1999). Todavía no se estableció si estas dos proteínas interactúan o funcionan en forma independiente, aunque un análisis reciente de las células, en las que estas proteínas se marcaron con fluoresceína, reveló que están estrechamente asociadas (West y col., 2001). Luego, la pregnolona debe transportarse fuera de la membrana mitocóndrica dentro del retículo endoplasmático liso, donde se convierte a testosterona. Es probable que luego la testosterona se difunda a través de la membrana celular y sea atrapada en el líquido extracelular del plasma sanguíneo por macromoléculas ligadoras de esteroides. En la figura 42-7 se observa un esquema de este proceso de biosíntesis.

El control de la esteroidogénesis de la célula de Leydig fue revisado en forma exhaustiva (Rommerts y col., 1974; Christensen, 1975; Eik-Nes, 1975; Catt y Dufau, 1976; Dufau y Catt, 1978; Dufau y col., 1978; Hall, 1979; Ewing y Zirkin, 1983; Payne y Youngblood, 1995). Es suficiente decir que la principal regulación aguda de la producción de testosterona depende de la LH. La unión de LH[9] con generación de cAMP y otros acontecimientos intracelulares, da inicio al transporte del colesterol hacia el interior de la mitocondria. La salida de los iones de cloro (Cooke, 1996), el ingreso de calcio (Cooke, 1996) y la liberación de ácido araquidó-

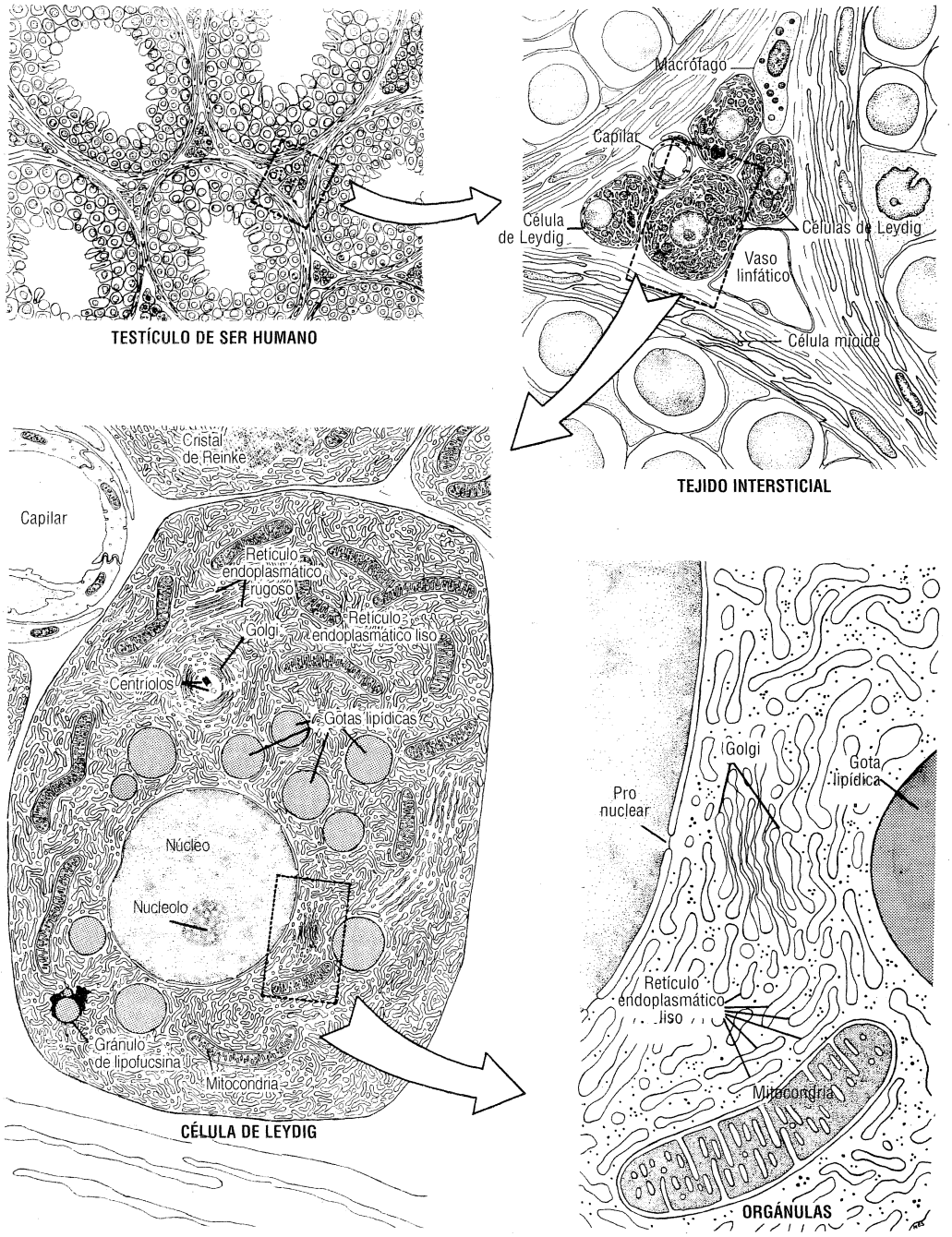


Fig. 42-6. Ubicación y ultraestructura de las células de Leydig del ser humano. Las células de Leydig se agrupan en racimos en el tejido intersticial, entre los túbulos seminíferos (*arriba a la izquierda*). El tejido intersticial (*arriba a la derecha*) contiene macrófagos, fibroblastos, capilares y vasos linfáticos. Los túbulos seminíferos están rodeados por una capa adyacente de células mioides. El orgánulo más abundante en el citoplasma de la célula de Leydig es el retículo endoplasmático liso (*abajo a la izquierda*). Algunos de los orgánulos se observan con más detalle en un área determinada del citoplasma (*abajo a la derecha*). (De Christensen AK. Leydig cells. En: Greep RO, Astwood WB [eds.]. Handbook of Phisiology, Section 7, Male Reproductive System, Baltimore, Williams & Wilkins, 1975, págs. 339-351. Copyright 1975, The American Phisiologicaal Society, Bethesda, Md.)

nico desde los fosfolípidos (Wang y col., 1999) cumplen una función en la estimulación aguda de la esteroidogénesis. Se demostró que también hay otros péptidos hipofisarios, aparte de la LH (p. ej., FSH y prolactina) que modifican el aumento estimulado por LH (Ewing y Zirkin, 1983). Los factores no hipofisarios capaces de alterar la producción de esteroides por parte de las células de Leydig son hormona liberadora de LH (Sharpe, 1984), inhibina y activina (Bardin y col., 1989), factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento insulino símil-1 y el factor de crecimiento transformador-β (Ascoli y Segaloff, 1989; Saez y col., 1991), prostaglandinas (Eik-Nes,1975) y estimulación adrenérgica (Eik-Nes, 1975). Sin embargo, la mayoría de esta informa-

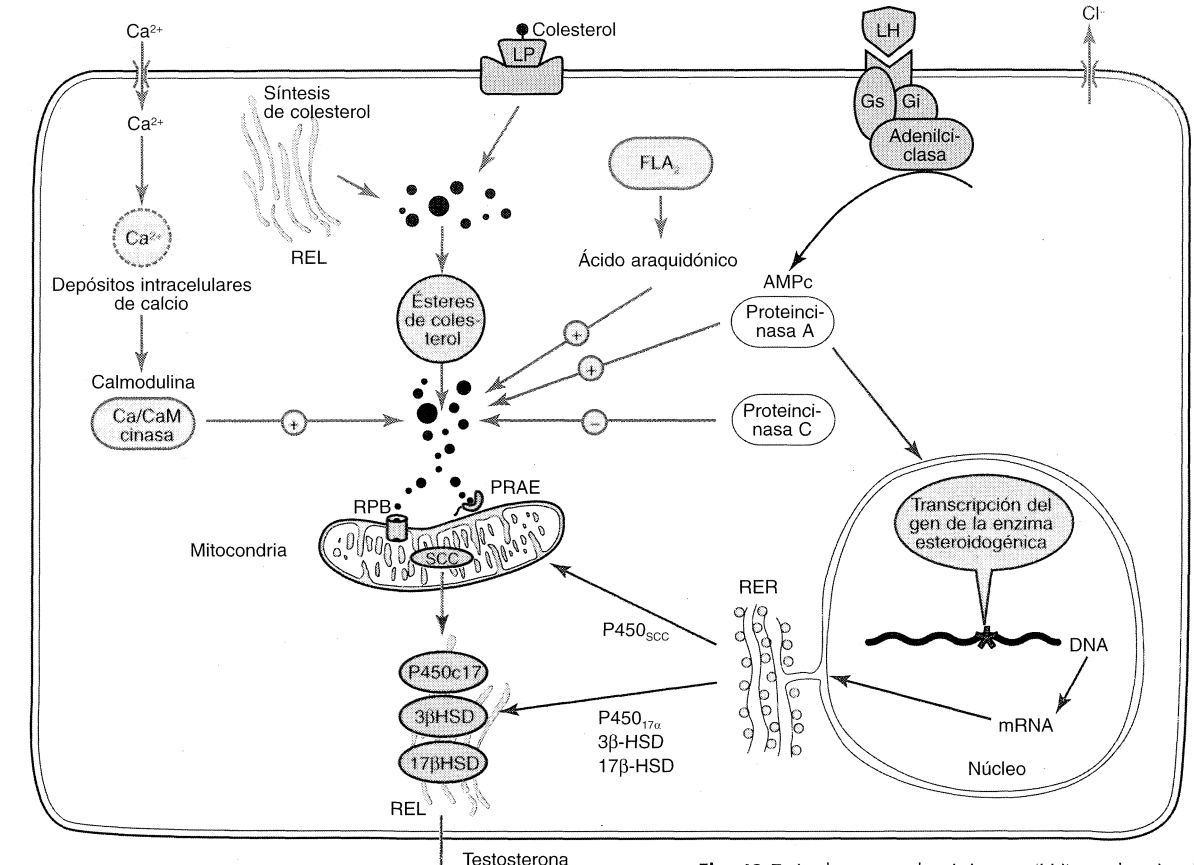


Fig. 42-7. La hormona luteinizante (LH) es el estimulante trópico principal para la producción de testosterona. Se muestra a la LH ligándose a su receptor. En *rojo* están marcados los acontecimientos con la regulación aguda de la esteroidogénesis, esto es, la movilización del colesterol, que es el sustrato inicial para la biosíntesis de testosterona. Estos acontecimientos se producen minutos después de la ligadura de la LH con su receptor. Las *flechas verdes* indican los episodios crónicos desencadenados por la LH, como aumento de la transcripción y traducción de los genes que codifican las enzimas esteroideogénesis. La estimulación de la LH también aumenta el número y el tamaño de las organelas de las células de Leydig que participan en la esteroidogénesis, como las membranas de la mitocondria y el retículo endoplasmático liso (REL). Estos acontecimientos crónicos y duran muchas horas, incluso días, antes de hacerse evidentes. El receptor de la LH (*en amarillo*) posee siete dominios esparcidos en la membrana y está acoplado a las proteínas G (Gi, Gs) que modulan su activación de la adenilciclasa. El cAMP estimula la proteincinasa A. La ligadura de la LH también desencadena, en forma paralela, otra serie de episodios: ingreso de calcio que ocasiona la activación de la calmodulina por una calcio/calmodulincinasa; movilización del ácido araquidónico a través de la activación de la fosfolipasa A_2 (FLA_2) y la salida de iones de cloro (*todos ellos coloreados de rojo*). El efecto principal de estas modificaciones es la producción de más sustrato de colesterol para la esteroidogénesis. Las tres fuentes principales de colesterol en las células de Leydig son: 1) externa, desde una lipoproteína sintetizada en la sangre y la internalización de los complejos de colesterol/receptor de lipoproteína; 2) resíntesis a partir del acetato, y 3) ésteres de colesterol almacenados en las gotas lipídicas. El mantenimiento de los depósitos de colesterol forma parte de la función de las células de Leydig en reposo; la estimulación de la LH implica la movilización del colesterol mediante la actividad de la estearasa de colesterol. A continuación el colesterol libre se asocia con una proteína reguladora esteroidea aguda (REA) para el transporte hacia la membrana interna de las mitocondrias. Un paso clave en el mecanismo de transporte es la secuencia de señalización (*marcada como una cola azul fusiforme*) que permite que la proteína REA atraviese las membranas mitocóndricas. El receptor periférico a las benzodiazepinas (RPB) forma un canal en la membrana de las mitocondrias y también facilita el ingreso de colesterol. La enzima de clivaje de la cadena lateral del colesterol (citocromo $P450_{scc}$/Δ^{5-4} isomerasa, $P450_{scc}$) cliva el colesterol en el C21 para formar pregnenolona. Éste y los pasos siguientes de la esteroidogénesis están coloreados en *azul*. La pregnenolona se difunde fuera de la mitocondria hacia el REL. En la vía Δ^5 de las células de Leydig humanas, el orden de las enzimas esteroidogénicas en el REL es el siguiente: citocromo P450 17α-hidroxilasa/C_{17-20}liasa (P450c17) → 3β-hidroxiesteroideo deshidrogenasa (3β-HSD) → 17β-hidroxiesteroideo deshidrogenasa (17β-HSD). En las células de Leydig en los roedores estas enzimas presentan un orden diferente; la 3β-HSD es la que actúa en primer lugar (la vía Δ^4). La testosterona (T) difunde fuera de la célula de Leydig y se asocian con rapidez a las proteínas ligadoras, como albúmina (Alb), sobre todo, a la globulina ligadora de hormona sexual (GLHS) en la circulación.

ción proviene de pruebas in vitro con animales de experimentación. Aún no se conoce a ciencia cierta cuál es la función de estos factores en la función testicular normal en los seres humanos. También se propusieron otros efectores (poco conocidos) autocrinos y paracrinos de la función de la célula de Leydig (para revisiones sobre esta literatura, véase el trabajo de Skinner [1990], Saez [1994] y Hedger y de Kretser [2000]). En última instancia puede haber una inhibición directa de la esteroidogénesis de la células de Leydig mediante estrógenos y andrógenos (Ewing y Zirkin, 1983).

Las concentraciones de testosterona en sangre periférica en los hombres se modifican en grado notable a lo largo de la vida. En la figura 42-8 se observa un pico de testosterona en la sangre fetal entre las 12 y las 18 semanas de gestación. Se produce otro pico de testosterona aproximadamente a los 2 meses de edad (véase fig. 42-8). La testosterona alcanza su concentración máxima durante la segunda y la tercera décadas de la vida y luego llega a una meseta, para declinar después (véase fig. 42-8). Además, se observan ritmos anuales y diarios (véanse las marcas A y B en fig. 42-8). La superposición de estos ritmos provoca fluctuaciones irregulares en la concentración de testosterona en sangre periférica (marca C en fig. 42-8). (Véase la revisión de Ewing y col. [1980] para un análisis más completo de este tema.)

En las especies que se estudiaron en forma exhaustiva, **las principales épocas de producción de testosterona representan un orden secuencial de señales temporales que provocan lo siguiente: 1) la diferenciación y el desarrollo del tracto reproductivo fetal; 2) la organización neonatal o "impronta" de los órganos blanco dependientes de andrógeno, lo que garantiza una respuesta apropiada en la pubertad y durante la adultez; 3) la masculinizacón del varón durante la pubertad, y 4) el mantenimiento del crecimiento y la función de los órganos dependientes de andrógeno en el adulto.** En parte, estos cambios temporales en la producción de testosterona reflejan una interacción compleja entre la hipófisis y el testículo. (Para un análisis más detallado sobre este tema, véanse los trabajos de Faiman y col. [1981], Swerdloff y Heber [1981], DiZerga y Sherins [1981] y Santen [1981].)

Túbulos seminíferos

Los túbulos seminíferos, con sus elementos germinales y sus células de sostén, proporcionan un ambiente extraordinario para la producción de células germinativas. Las células de sostén son las sustentaculares de la membrana basal y las células de Sertoli. Los elementos germinales integran una población de células epiteliales, entre ellas una población de células troncales primitivas de di-

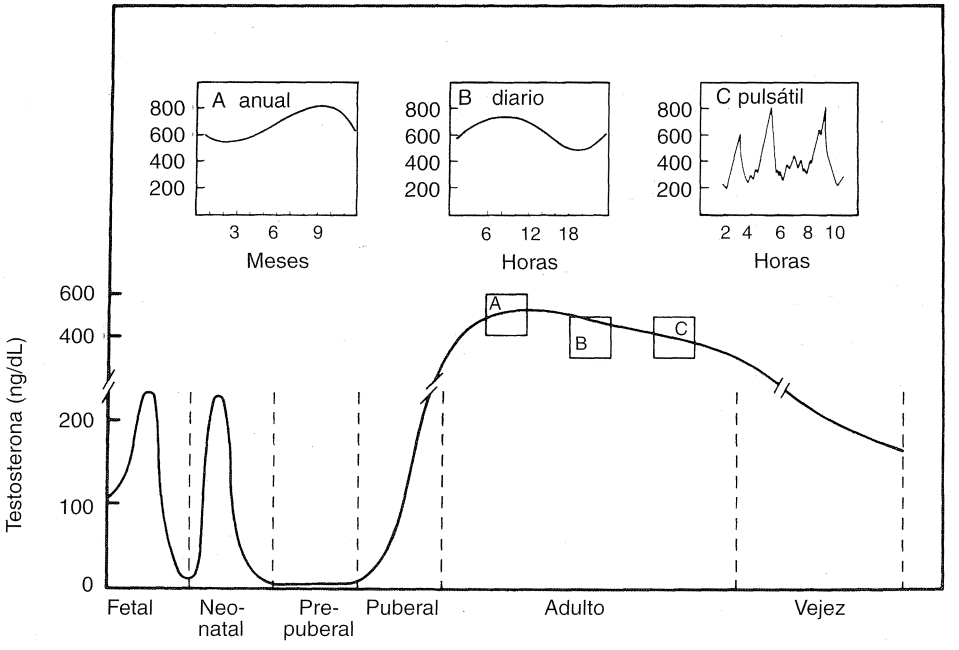


Fig. 42-8. Concentración de testosterona en sangre periférica del hombre en el ciclo de la vida. El pico de testosterona en sangre periférica del feto se produce entre las 12 y las 18 semanas de gestación (*extremo inferior izquierdo*; sin edad gestacional). El pico de testosterona en el neonato se produce alrededor de los 2 meses de vida. La testosterona disminuye sus niveles durante el período prepuberal. El aumento puberal en la concentración de testosterona en sangre periférica se presenta entre los 12 y los 17 años. La concentración de testosterona en el adulto alcanza su máximo durante la segunda o tercera décadas de la vida y luego disminuye levemente hacia la quinta década. La concentración de testosterona en sangre periférica disminuye en grado notable durante la senectud. En el *cuadro A* se observa el ritmo anual en la concentración de testosterona en sangre periférica en los hombres. El pico y el nadir se presentan durante el otoño y la primavera, respectivamente. En el *cuadro B* se observa el ritmo diario en la concentración de testosterona en sangre periférica en un hombre adulto. El pico y nadir se preentan durante la mañana y la noche, respectivamente. En el *cuadro C* se ven las fluctuaciones irregulares y frecuentes en la concentración de testosterona en sangre periférica en el hombre. (De Ewing LL, Davis JC, Zirkin BR. Regulation of testicular function: A spatial and temporal view. En: Greep RO [ed.]. International Review of Phisiology, Baltimore, University Park Press, 1980. Vol 22, págs. 41-115.)

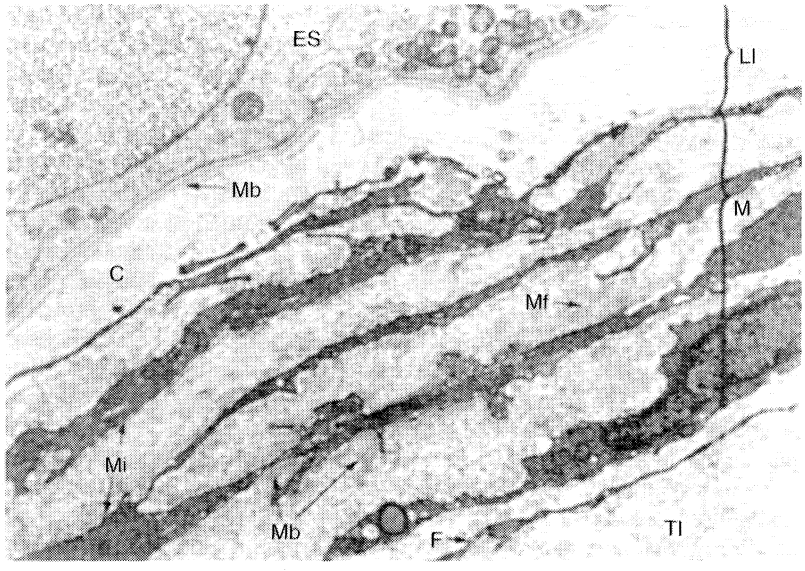


Fig. 42-9. Imagen por microscopio electrónico de baja resolución del tejido peritubular en un testículo de ser humano. El tejido peritubular yace entre la membrana basal (mb) del epitelio seminífero (ES) y el tejido intersticial (TI). El tejido peritubular presenta tres zonas: la lamela interna (LI); la capa mioide (M), que contiene células mioides (MI) con microfibras abundantes (Mf) y la capa adventicia que contiene fibroblastos (F). (De Hermo L, Lalli M, Clermont Y. Arrangement of connective tissue elements in the walls of seminiferous tubules of man and monkey. Am J Anat 1977; 148:433-446.)

visión lenta, las espermatogonias rápidamente proliferativas, los espermatocitos que sufren meiosis y las espermátides en metamorfosis. En las secciones siguientes se describen los componentes del túbulo seminífero y el ambiente creado por la "barrera hematotesticular" en el túbulo seminífero.

Estructuras peritubulares

En el ser humano el túbulo seminífero está rodeado por varias capas de tejido peritubular (fig. 42-9) (Hermo y col., 1977). La separación entre el tejido intersticial y el túbulo está dada por la capa adventicia de los fibrocitos. La próxima capa está constituida por células mioides entremezcladas con tejido conectivo lamelar. Hay una tercera capa inmediatamente adyacente a la membrana basal que se encuentra por debajo del epitelio seminífero. La gruesa lamela interna contiene grandes cantidades de colágeno.

Se piensa que en los seres humanos las células mioides peritubulares cumplen sobre todo una función contráctil (Toyama, 1977). En las ratas se demostró que la función contráctil de estas células es muy sensible a su ambiente endocrino y a la temperatura. Las contracciones desaparecen dentro de los 5 días posteriores a la inducción experimental de criptorquidia (Suvanto y Kormano, 1970), con el consiguiente adelgazamiento de las estructuras peritubulares a medida que se ve afectada la espermatogénesis.

Tung y col. (1984) demostraron la capacidad de las células mioides peritubulares para secretar una serie de sustancias como la fibronectina y el colágeno tipo I, componentes extracelulares de la matriz. Es probable que estas células mioides peritubulares sinteticen gran parte de la sustancia que conforma la capa interna de colágeno que separa las células mioides de la membrana basal del epitelio seminífero. Skinner y col. (1998) aislaron un factor paracrino producido por las células mioides peritubulares, llamado P-Mod-S (peritubular modifica Sertoli), que modula en gran medida la diferenciación y la función de la célula de Sertoli in vitro. Se Se demostró que el P-Mod-S posee efectos sobre la diferenciación y la síntesis de las células de Sertoli, efectos más importantes que los que presenta la FSH en cultivos. In vivo, las células peritubulares del ser humano cumplieron funciones esteroidogénicas, como secreción de testoterona, asociada con las células de Sertoli en una interacción mesénquima-epitelio específica. También ejerce una influencia reguladora sobre la actividad secretora de las células de Sertoli (Cigorraga y col., 1994). Otra evidencia que avala el efecto importante que poseen las estructuras peritubulares sobre la espermatogénesis es la observación de que, en cultivo, las células de Sertoli formarán cordones similares a los túbulos seminíferos luego del agregado de componentes específicos de la matriz extracelular (Hadley y col., 1985; Richadson, 1990).

La célula de Sertoli

Las características morfológicas y ultraestructurales de la célula de Sertoli del ser humano se describieron muy bien (Kerr y de Kretser, 1981; Nistal y col., 1982; Bardin y col., 1988). La célula de Sertoli se caracteriza por la forma irregular de su núcleo, el nucléolo prominente, el índice mitótico bajo, las conexiones célula Sertoli-célula germinativa y complejos de uniones estrechas sobresalientes entre las membranas adyacentes de las células de Sertoli. **La célula de Sertoli descansa sobre la membrana basal del túbulo seminífero y extiende ramificaciones citoplasmáticas filamentosas hacia la luz del túbulo** (fig. 42-10). Las células germinativas se disponen entre estas proyecciones citoplasmáticas de las células de Sertoli. Las espermatogonias indiferenciadas se encuentran cerca de la membrana basal del túbulo seminífero, mientras que los espermatocitos más avanzados y las espermátides se organizan en niveles cada vez más altos en este epitelio (véase fig. 42-10). En este sentido, **las células de Sertoli funcionan como un epitelio polarizado, con su base en un ambiente plasmático y su ápice en un ambiente que es propio del túbulo seminífe-**

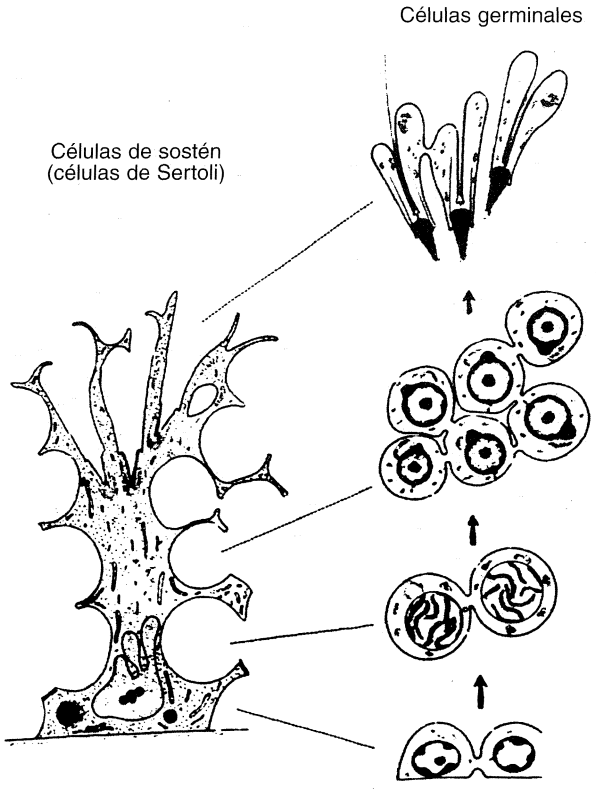


Fig. 42-10. Esquema de las células de Sertoli y células germinales que componen el epitelio seminífero. Las células de Sertoli representan una población de células fijas de sostén indivisibles. Las células germinales proliferativas se mueven hacia arriba a lo largo de los laterales de las células de Sertoli a medida que se diferencian en espermatozoides. (De Fawcett DW. The cell biology of gametogenesis in the male. Perspect Biol Med 1979;22:S56-S73.)

ro, descrito más adelante en esta sección (Ewing y col., 1980).

La creencia general es que las células de Sertoli cumplen una función importante al crear un microambiente especializado del compartimiento adluminal del epitelio seminífero. Este microambiente es uno de los niveles de la llamada barrera hematotesticular. Lamentablemente, si bien este tema se estudió en detalle (Fawcett, 1975b; Dym y col., 1977; Ewing y col., 1980; Ritzen y col., 1981), solo podemos suponer cuáles son las funciones que se llevan a cabo en la célula de Sertoli en cualquier especie al crear este microambiente. Es obvio que estas funciones abarcan el contacto físico con las células espermáticas, la fagocitosis, la producción y la secreción de líquido, y la secreción de varias moléculas.

La proteína ligadora de andrógenos (PLA) fue uno de los primeros productos secretorios de la célula de Sertoli identificados (Hansson y Djoseland, 1972; Ritzen y col., 1981). No obstante, aun en el presente solo podemos hacer conjeturas sobre la función de la PLA. Es posible que se trate de un transportador intracelular de andrógenos dentro de la célula de Sertoli. Otra posibilidad es que sirva de reservorio de hormonas androgénicas para el túbulo seminífero y quizá también para el epidídimo. Se probó que la producción de PLA es un marcador excelente para evaluar la regulación hormonal de la función de la célula de Sertoli in vitro. Sin embargo, aún debe demostrarse que la medición de la PLA o de otro producto de la célula de Sertoli como marcador de la función de esta célula cumple algún papel en la evaluación de la infertilidad masculina (Chan y col., 1986).

Otros productos secretorios de la célula de Sertoli son los componentes extracelulares de la matriz (laminina, colágeno tipo IV y colágeno tipo I) y muchas proteínas como la ceruloplasmina, transferrina, glucoproteína 2, activador del plasminógeno, sustancias símil somatomedina, proteínas T, inhibina, antígeno H-Y, clusterina, proteínas cíclicas, factores de crecimiento y somatomedina (para estudiar las revisiones excelentes sobre la secreción de la célula de Sertoli véanse los trabajos de Mather y col. [1983] y Griswold y col. [1989,1993]). Se comprobó que algunos esteroides como la dehidrotestosterona, la testosterona, los androstenedioles, el 17 β-estradiol y otros esteroides C-21 (Ewing y col., 1980; Mather y col., 1983) también son producidos por las células de Sertoli. Si bien resta dilucidar por completo sus funciones específicas, otros estudios prometen proporcionar una visión más completa sobre la función de las células de Sertoli en la creación del microambiente en el que tiene lugar la espermatogénesis.

El consenso (Ewing y col., 1980; Means y col., 1980; Ritzen, 1983; Griswold y col.,1988; Maddocks y Setchell, 1988) es que la FSH y la testosterona desempeñan un papel importante en la regulación de la función de la célula de Sertoli, como la producción de PLA. La inhibición de la retroalimentación de la secreción de FSH es proporcionada sobre todo por la inhibina B, un producto de la célula de Sertoli en el ser humano varón. En el comienzo de este capítulo se analizan el valor clínico de la inhibina B y las formas moleculares de la inhibina. Mather y col. (1983) sugirieron que –in vitro y además de la testosterona y la FSH– se requieren muchos otros factores para lograr la máxima secreción de PLA por las células de Sertoli, como progesterona, hidrocortisona, insulina, factor de crecimiento epidérmico, transferrina y vitaminas A y E. En conclusión, como se analizó antes, la función de la célula de Sertoli está estimulada in vitro por el P-Mod-S secretado por las células peritubulares del testículo (Skinner y Fritz, 1985; Lubahn y col., 1993). Lamentablemente resta dilucidar el papel fisiológico de estas moléculas efectoras y el mecanismo mediante el que regulan la función de la célula de Sertoli.

La barrera hematotesticular

Se observó que muchas sustancias inyectadas en el torrente sanguíneo aparecen con rapidez en la linfa testicular, pero no en el líquido de la red testicular (Fawcett y Bedford, 1979). Fue a partir de esta y otras observaciones que surgió el concepto de "barrera hematotesticular". En estudios ultraestructurales se demostró que, en muchas especies, los complejos de uniones especializados que se encuentran entre la células de Sertoli adyacentes subdividen el epitelio seminífero en un compartimento basal y uno adluminal (Flickinger y Fawcett, 1967; Dym y Fawcett, 1970). Este modelo también se encuentra en los seres humanos (Chemes y col., 1977). Dym y Fawcett

(1970) y Dym solo (1973) mostraron que las uniones estrechas Sertoli-Sertoli evitan la penetración profunda de marcadores opacos de electrones dentro del epitelio seminífero desde el intersticio testicular. La barrera hematotesticular parece tener tres niveles diferentes dentro del testículo. El primero está formado por uniones estrechas entre las células de Sertoli y segrega células germinativas premeióticas (espermatogonias) desde otras células germinativas. Hay dos niveles más de barrera hematotesticular en el nivel de las células endoteliales en los capilares y en el nivel de las células mioides peritubulares.

Las espermatogonias y los espermatozoides jóvenes están por fuera de la barrera hematotesticular, en el compartimento basal y las espermátides se atrapan por encima de la barrera en el compartimento adluminal. Durante la profase meiótica prolongada (leptoteno, cigoteno, paquiteno), los espermatozoides salen del compartimento basal y migran hacia el compartimento adluminal del túbulo seminífero. Esta migración (fig. 42-11) la describió muy bien Russell (1980) para el testículo de la rata; este autor postuló que la migración adluminal-hacia-luminal comienza cuando "los procesos de la célula de Sertoli socavan los espermatozoides jóvenes para separarlos de la lamina basal, a medida que estos procesos se encuentran, forman uniones impermeables a las sustancias de la sangre" (véase fig. 42-11C-E). En consecuencia, "en los estadios en los que los espermatozoides jóvenes (leptoteno, cigoteno) se mueven hacia la luz y en regiones donde las uniones oclusivas se encuentran por encima y por debajo de la célula germinativa, se observan estos tipos de células germinativas". Russell llamó "compartimento intermedio" a la región con uniones estrechas por encima y por debajo de la célula germinativa (fig. 42-12) y sugirió que representa "una cámara de tránsito en la que las células pueden moverse de un compartimiento a otro sin alterar la integridad de la barrera hematotesticular".

La barrera hematotesticular se desarrolla desde el punto de vista funcional al comienzo de la espermatogénesis (Kormano, 1967). **Sin embargo, no se necesita la presencia de células germinativas para el desarrollo de la barrera** (Vitale, 1975). Hay otros factores que controlan la formación de la barrera hematotesticular, pero aún no se los conoce en forma cabal, excepto que, en los hombres con hipogonadismo hipogonadotrófico, la administración de gonadotrofinas está asociada con la formación de uniones entre las células de Sertoli (de Kretser y Burger, 1972).

Solo podemos especular sobre la importancia de esta barrera hematotesticular, porque aún falta establecer su importancia funcional. Esta barrera podría ser importante para la meiosis, porque el líquido que baña las células

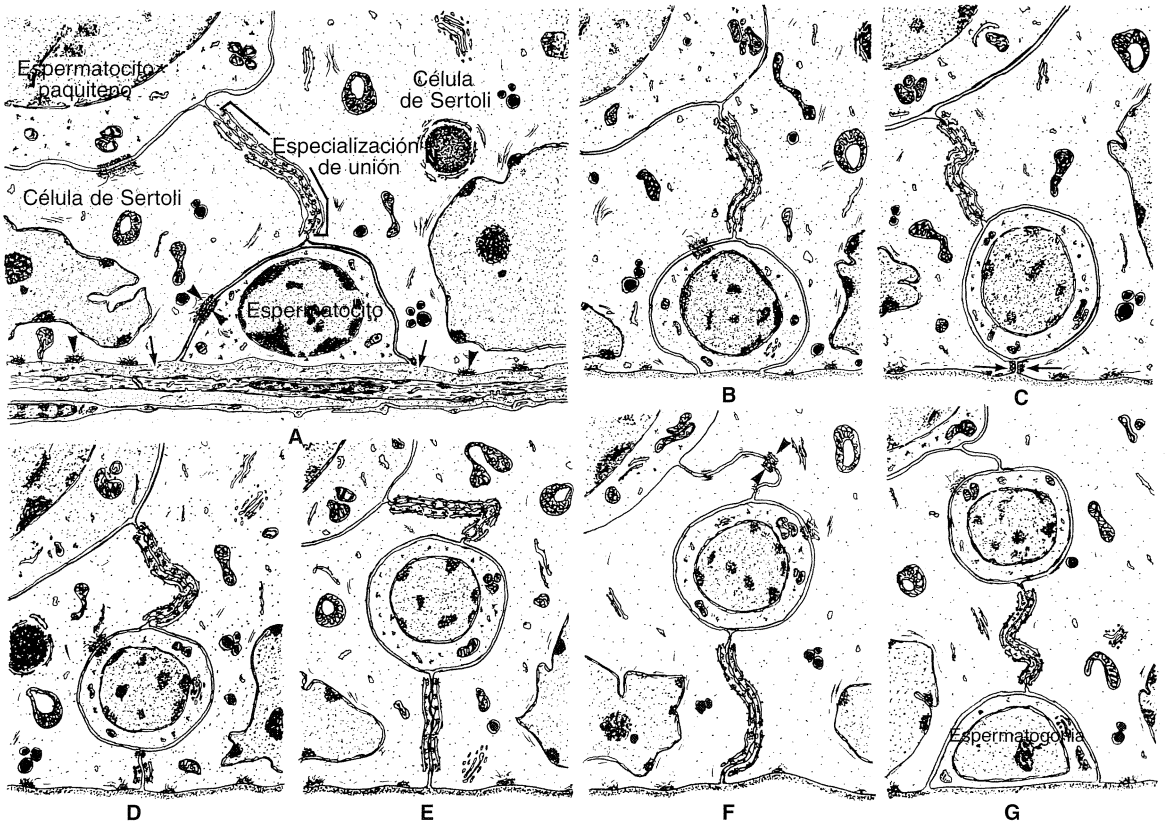


Fig. 42-11. Esquema de los pasos necesarios para transportar los espermatocitos primarios de la rata desde el compartimento basal hasta el adluminal del túbulo seminífero. Al inicio (**A** y **B**) las células de Sertoli se unen entre sí por encima de los espermatocitos mediante uniones estrechas. A continuación (**C-E**), forman uniones nuevas por debajo de los espermatocitos, para aislarlos en un compartimento intermedio, por encima y debajo del cual hay uniones estrechas. Las uniones por encima de los espermatocitos se rompen (**F** y **G**) y éstos ingresan en el compartimento adluminal. (**A-G**, de Russell L. Desmosome-like junctions between Sertoli cells and germ cells in the rat testis. Am J Anat 1977;148:301-312.)

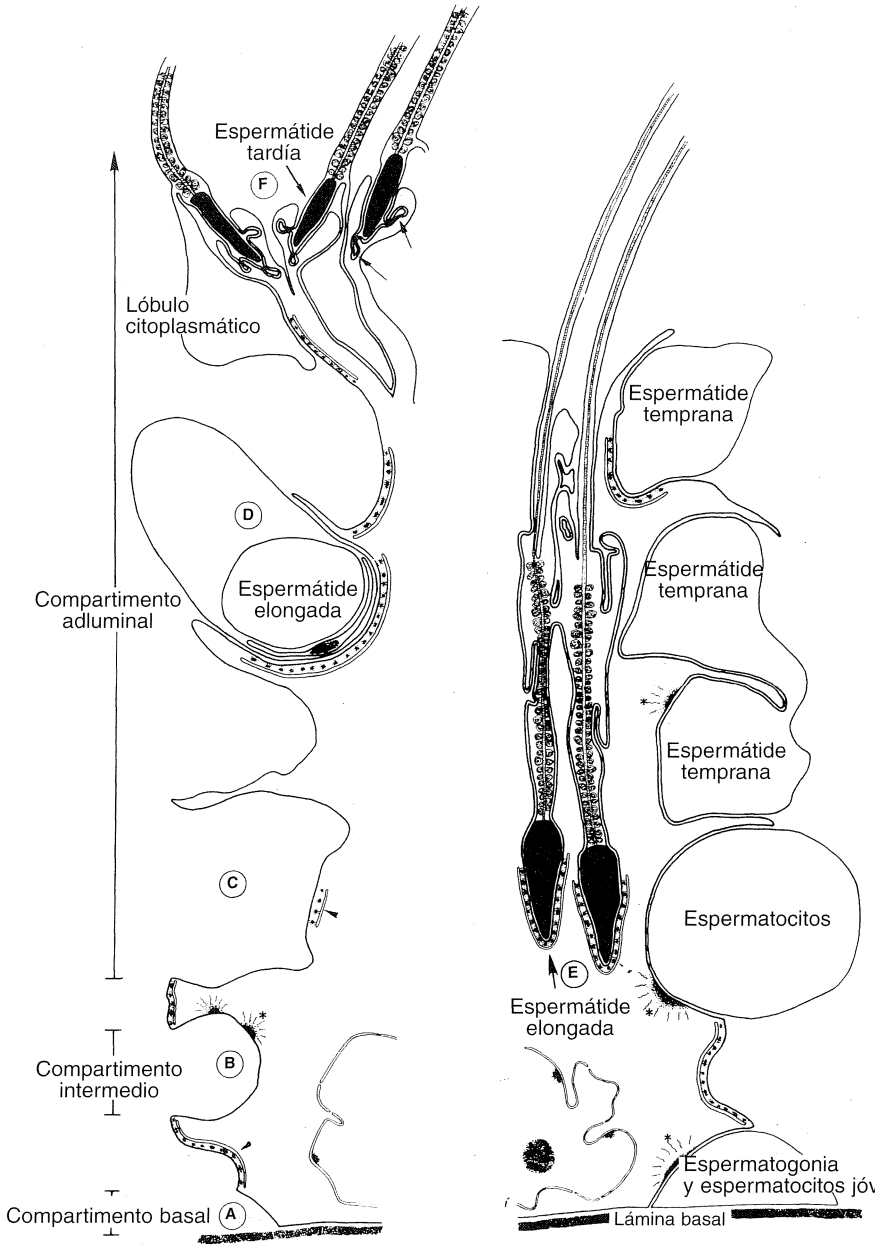


Fig. 42-12. Esquema de la célula de Sertoli tipo árbol, con una porción central engrosada o "tronco" y otros procesos más delicados, o "ramas". El diagrama se presenta en sentido vertical para permitir la presentación de los cambios configuracionales principales que se producen durante el ciclo espermatogénico. Nótense los compartimentos basal, intermedio y adluminal en el epitelio seminífero. **A.** Las espermatogonias y los espermatocitos tempranos comparten la localización en la lamina basal y son alcanzados por una de las superficies de las células de Sertoli adyacentes que se unen para formar uniones oclusivas (sitio de la barrera hematotesticular). **B.** Las células de Sertoli forman complejos de uniones tanto por encima como por debajo de los espermatocitos en estadio leptoteno-cigoteno en el proceso de traslocación desde el compartimiento basal hacia el complejo adluminal. **C.** Los espermatocitos ingresan en el compartimento adluminal del epitelio seminífero cuando se disocian las uniones de Sertoli más altas. **D.** La espermátide elongada se sitúa en un hueco estrecho de la rama de la célula de Sertoli. **E.** A medida que la espermátide se elonga, la célula se va alojando en el cuerpo de la célula de Sertoli. **F.** La espermátide avanzada se mueve hacia la luz del epitelio seminífero y se prepara para la espermiación. Sólo la región de la cabeza permanece en contacto estrecho con la célula de Sertoli. Contactos especializados célula a célula: *asteriscos*: especializaciones ectoplasmáticas; *cabezas de flechas*, complejos tubulobulbares. (**A-F**, De Russell L. Sertoli-germ cell interactions: A review. Gamete Res 1980;3:179-202.)

germinales es más estable que y bastante diferente del líquido existente en los compartimientos externos a la barrera. Además, la barrera hematotesticular puede aislar al gameto haploide masculino, que no es reconocido como "propio" por el sistema inmune masculino. La barrera hematotesticular adquiere importancia clínica solo después de la pubertad, porque los "antígenos" – en las células germinativas que avanzan a través de la meiosis– están presentes solo después de la pubertad. Es por ello que una lesión testicular, como la realización de una biopsia, una torsión o un traumatismo no inducirán anticuerpos antiespermáticos si la lesión se produce antes de la pubertad. No obstante, una lesión similar, que provoque una ruptura física de la barrera hematotesticular y una exposición del sistema inmune a las células germinativas más avanzadas, puede causar la formación de una reacción inmune a los antígenos asociados con la célula germinativa (inclusive el espermatozoide). Una consideración práctica es la posibilidad de diferentes accesos farmacológicos a las células atrapadas detrás de la barrera, como la capacidad limitada para tratar las células neoplásicas dentro del túbulo seminífero con agentes quimioterapéuticos.

Asociaciones entre la célula de Sertoli y la célula germinativa

Los estudios efectuados en animales de experimentación revelaron una red compleja de interacciones entre células dentro del testículo: entre las células de Leydig y las de Sertoli; entre las de Leydig y las peritubulares; entre las de Sertoli y las peritubulares (véase el análisis previo sobre las estrucutras tubulares), y entre las de Sertoli y las germinativas. Se recomienda al lector una revisión

excelente realizada por Skinner (1995) para acceder a un resumen sobre estas interacciones complejas, como el análisis sobre los factores paracrinos que las ocasionan. Dadas las limitaciones con respecto al espacio y como la mayoría de estas interacciones celulares del testículo aún no se describió muy bien, el análisis se centra en las asociaciones entre las células de Sertoli y las germinativas.

Antes se pensaba que las uniones especializadas entre las células de Sertoli y las germinativas no existían (Fawcett, 1974). En el presente se acepta que en los testículos de los mamíferos hay varios tipos de asociaciones entre las células de Sertoli y las germinativas (Connell, 1974; Kaya y Harrison, 1976; Russell y Clermont, 1976; Russell, 1977; Romrell y Ross,1979). Este tema lo revisaron Russell (1980), Parvinen y col. (1986) y Skinner (1995).

En la figura 42-12 se observa un diagrama que representa la célula de Sertoli y su relación configuracional con las células geminativas. Russell (1980) postuló que "los contactos símil desmosoma funcionan como dispositivos de adhesión que mantienen la integridad del epitelio seminífero y al mismo tiempo aseguran que las células germinativas se transporten en forma ordenada hacia la luz del túbulo respetando los cambios configuracionales de la célula de Sertoli" (véase fig. 42-12). Más adelante indicó que "las especializaciones ectoplasmáticas son complejas, se producen en la superficie y parecen sostener las espermátides elongadas dentro de nichos profundos en la célula de Sertoli". Por último, expresó que "tanto la célula de Sertoli como la espermátide participan en la formación de los complejos tubulobulbares que se observan en los días previos a la liberación de esperma" (véase fig. 42-12). Estas observaciones llevaron a Russell a sugerir que la mayor parte del citoplasma de las espermátides reducidas se pierde por la fagocitosis de los complejos tubulobulbares por las células de Sertoli.

En resumen el contacto físico entre la célula de Sertoli y la germinativa puede cumplir alguna función en la propulsión de la célula germinativa hacia arriba, hacia la luz del túbulo seminífero. Además, la asociación íntima entre las espermátides reducidas y la porción apical de la célula de Sertoli durante la espermatogénesis se asocia a su vez con la expulsión del citoplasma de la espermátide en desarrollo. Por último, los complejos de uniones entre las células de Sertoli adyacentes constituyen un componente importante de la barrera hematotesticular con todas sus consecuencias.

El epitelio germinal

El epitelio del túbulo seminífero está poblado por células que dan origen a alrededor de 123×10^6 (rango, 21 a 374×10^6) espermatozoides diarios en el ser humano varón (Amann y Howards, 1980). **Este proceso de producción de esperma se denomina *espermatogénesis*. Presenta una fase proliferativa durante la que la espermatogonia se divide para mantener su número (renovación de la célula germinativa) o producir células hijas destinadas a convertirse en espermatocitos; una fase meiótica durante la que los espermatocitos sufren división celular y se transforman en espermátides haploides y una fase espermatogénica, cuando las espermátides sufren una metamorfosis notable en su tamaño y forma para convertirse en espermatozoides maduros.** Este proceso es muy complejo, no se posee información sobre él en los seres humanos y las limitaciones espaciales son muy grandes. Es por ello que el análisis que se expone a continuación abarca la espermatogénesis desde un punto de vista general y las referencias no siempre remiten a la investigación original. En cambio, el análisis se basa en su mayor parte en revisiones excelentes efectuadas por Clermont (1972), Steinberger y Steinberger (1975), Ewing y col. (1980), DiZerga y Sherins (1981) y de Kretser y Kerr (1988).

El análisis anatomopatológico del testículo del ser humano por microscopio óptico reveló grandes cantidades de células germinativas dispuestas entre las células de Sertoli y que se extienden desde la membrana basal hacia la luz de los túbulos seminíferos. El análisis morfológico (Clermont, 1963; Heller y Clermont,1964) reveló la presencia de por lo menos 13 tipos germinativos reconocibles en el testículo del ser humano (fig. 42-13). Se pensaba que estas células representaban diferentes etapas en el proceso de desarrollo. **En función de un orden, desde el menos hasta el más diferenciado, se llamaron espermatogonias oscuras tipo A (Ao); espermatogonias pálidas tipo A (Ap); espermatogonias tipo B (B); espermatocitos primarios preleptoteno (R); espermatocitos primarios leptoteno (L); espermatocitos primarios cigoteno (c); espermatocitos primarios paquiteno (p); espermatocitos secundarios (II), y espermátides Sa, Sb1, Sb2, Sc, Sd1 y Sd2** (véase fig. 42-13).

Desarrollo de espermatogonias

El desarrollo prenatal del testículo implica la migración de las células germinativas primordiales hacia la cresta genital y la asociación de estos precursores con las células de Sertoli para formar los cordones testiculares primarios (Witschi, 1948). En muchas especies hay un período de actividad mitótica inmediatamente posterior, que tiene lugar en el testículo fetal y aumenta el número de células germinativas, pero aun así es la población celular minoritaria dentro 0del testículo (de Kretser y Kerr, 1988). **Las células germinativas primitivas de la gónada indiferenciada pasan a conocerse como gonocitos luego de que la gónada se diferencia a testículo mediante la formación de los cordones seminíferos. En este momento los gonocitos se localizan dentro de los cordones seminíferos en una posición ventral. A continuación se clasifican como espermatogonias luego de la migración de los gonocitos hacia la periferia del túbulo** (Gondos y Hobel, 1971).

Antes del nacimiento, durante la 8ª y la 22ª semana de gestación, se observa un aumento importante en el número de células germinativas por túbulo (de 1,1 a 3,5). Más tarde se produce un descenso leve en el número de células germinativas por célula de Sertoli hasta los 4 meses posteriores al nacimiento. Este descenso relativo de las células germinativas se debe a la actividad proliferativa de las células de Sertoli inmaduras durante este período (Hilscher y Engemann, 1992). Hasta alrededor de los

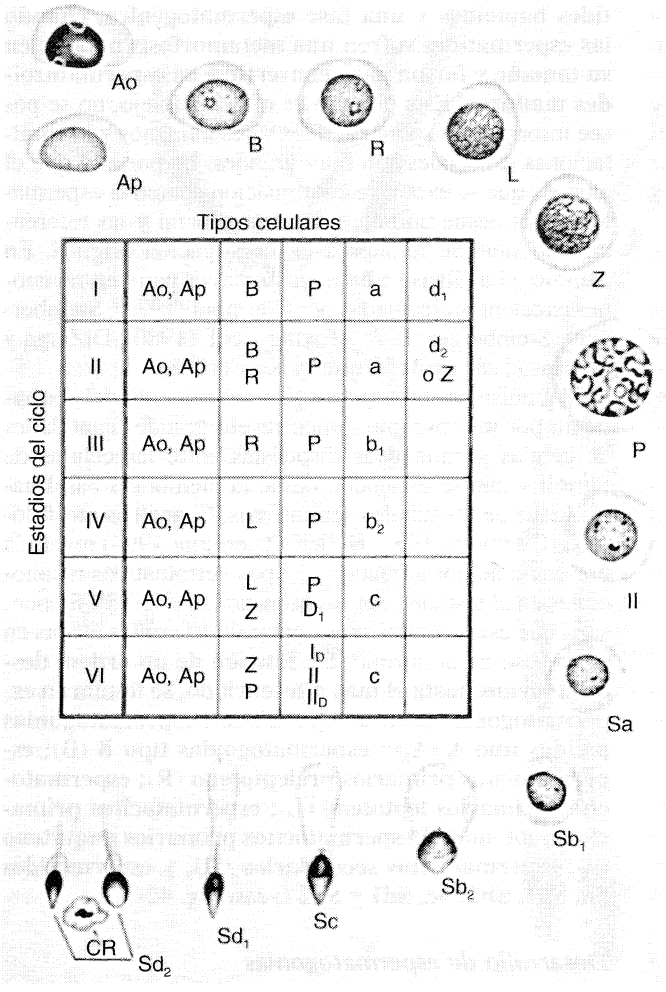


Fig. 42-13. Etapas de la espermatogénesis en el hombre. Ao, espermatogonias oscuras tipo A; Ap, espermatogonias pálidas tipo A; B, espermatogonias tipo B; R, espermatogonias en reposo o preleptoteno; L, espermatocito tipo L; Z, espermatocito cigoteno; P, espermatocito paquiteno; II, espermatocito secundario; Sa(a), $Sb_1(b_1)$, Sc(c), $Sd_1(d_1)$, $Sd_2(d_2)$ = espermátides; CR, cuerpo residual. El cuadro muestra las células que constituyen los seis estadios del ciclo del epitelio seminífero (I a IV): D_1, diaquinesis; I_D y II_D, primera y segunda divisiones durante la maduración de los espermatocitos. (Modificado de Clermont Y. Renewal of spermatogonia in man. Am J Anat 1966;118:509-524.)

7 años de vida no parece haber muchos cambios morfológicos en el testículo del ser humano. **Entre los 7 y los 9 años, la actividad mitótica de los gonocitos es evidente, con una población de espermatogonias en la base del túbulo seminífero que iguala en número al de las células de Sertoli** (Muller y Skakkebaek, 1983). No se producen muchos cambios morfológicos en las espermatogonias hasta que comienza la espermatogénesis en la pubertad. Para lograr una apreciación más certera sobre los problemas médicos que afectan el testículo, como la criptorquidia, deben efectuarse más observaciones sobre la maduración de los gonocitos y su migración hacia la base del túbulo seminífero, así como sobre los factores que puedan ser responsables por estos cambios.

Proliferación de espermatogonias y renovación de la célula germinativa

Las espermatogonias pálidas tipo A se localizan en el compartimento basal del túbulo seminífero que está formado por uniones estrechas próximas entre células de Sertoli. Estas espermatogonias Ap se dividen cada 16 días en el ser humano (Clermont, 1972) para formar las espermatogonias B, destinadas a transformarse en espermatocitos. Es interesante observar que el citoplasma de la espermatogonia no siempre se separa por completo cuando se produce la división nuclear luego de la mitosis. Es así que se forman puentes citoplasmáticos entre las espermatogonias adyacentes. Es evidente que este proceso continúa durante la meiosis, porque se observaron puentes citoplasmáticos entre todo tipo de células germinativas (Ewing y col., 1980). Si bien aún se desconoce la importancia funcional de los puentes citoplasmáticos, su presencia puede ser importante para la sincronización de la proliferación y la diferenciación celular y, quizá, para el control de la expresión genética en las células haploides.

La población de espermatogonias indiferenciadas debe reponerse en forma periódica (renovación de las células troncales). Aún no se conocen con claridad los mecanismos por los cuales las espermatogonias reponen su población y generan precursores para la espermatogénesis. Hay evidencia que sugiere la presencia de un factor/receptor de crecimiento llamado sistema de equipo ligando/receptor *c-kit* involucrado en la auto-renovación de la célula troncal espermática. En realidad, el receptor *c-kit* es un marcador para las células tipo A en las ratas (revisado por Dym [1994]). El resultado de este proceso es que algunas espermtatogonias tipo A_4 se diferencian a espermatogonias intermedias y luego a espermatogonias tipo B que participan en la espermatogénesis mediante un proceso dependiente de *c-kit*, mientras que otras esper-

matogonias tipo A_4 renuevan la población de espermatogonias tipo A_1 (Yoshinaga y col., 1991). Un aspecto que permanece sin resolver es por qué y cómo alrededor de dos tercios del total de espermatogonias sufren muerte celular programada (Allan y col., 1992).

Meiosis

Las espermatogonias tipo B interconectadas por puentes citoplasmáticos se dividen mitóticamente para formar espermatocitos primarios que luego sufrirán un proceso de meiosis. Este proceso fue descrito en general por Ewing y col. (1980), y en los seres humanos por Kerr y de Kretser (1981). **Por lo tanto, las cadenas de espermatocitos maduros interconectados se encuentran en el compartimento adluminal del túbulo seminífero, detrás de la barrera hematotesticular creada por las uniones estrechas entre células de Sertoli.** Los espermatocitos completan las divisiones meióticas posteriores. En la mayoría de los microorganismos a la división reductora le sigue una división ecuatorial, que genera la producción de células hijas con el número de cromosomas haploides y, como consecuencia de la recombinación, con información genética diferente. En el ser humano el resultado de este proceso es la espermátide Sa enrollada (véase fig. 42-13).

Espermiogénesis

Durante la espermiogénesis, los productos de la meiosis, las espermátides Sa enrolladas, se transforman en espermátides maduras (véase fig. 42-13). Durante esta metamorfosis se producen cambios importantes en el citoplasma y en el núcleo de la espermátide, pero no se necesita la división celular. Estos cambios los describieron en detalle Kerr y de Kretser (1981) y son pérdida de citoplasma, formación del acrosoma, formación del flagelo y migración de las organelas citoplasmáticas hacia las posiciones características del espermatozoide maduro. Si el ser humano es similar a la rata, puede concluirse que los clones de espermátides están conectados entre sí por medio de puentes citoplasmáticos y con las células de Sertoli mediante especializaciones ectoplasmáticas.

En los seres humanos todo el proceso espermatogénico dura alrededor de 64 días (Clermont, 1972). **Si se observa la espermatogénesis desde un punto fijo en el túbulo seminífero, se detectan seis asociaciones celulares diferentes (estadios del ciclo del epitelio seminífero) que se producen en forma sucesiva según un orden preestablecido y constante durante este intervalo de 64 días** (Heller y Clermont, 1964) (fig. 42-14). En consecuencia, la fase proliferativa de la espermatogénesis (diferenciación de las espermatogonias Ap a B) se inicia 4 veces (cada 16 días) durante el período que se necesita para que una espermatogonia Ap se diferencie en un espermatozoide. El resultado es que el testículo del adulto está poblado por una o dos cohortes de espermatogonias, una o dos de espermatocitos y una o dos de espermátides. Esta producción específica de estadio de espermatogonia permite una producción eficiente de millones de espermatozoides por día.

En los roedores los estadios de espermatogénesis se producen más o menos en forma consecutiva desde el primero hasta el último estadio a lo largo de determinado segmento del túbulo en secuencias repetidas. Una serie completa de segmentos que representan las diferentes asociaciones celulares (estadios) se llama onda del epitelio seminífero. Se insistió mucho (Roosen-Runge y Barlow, 1953; Heller y Clermont, 1964; Leidl y Waschke, 1970) sobre que el hombre no presenta la onda del epitelio seminífero. En lugar de ello, los estadios ocupan solo una porción de la circunferencia del túbulo, para formar de esa manera un mosaico, más que una disposición lineal bien definida de estadios sucesivos de espermatogénesis. Este concepto fue discutido por Schulze (1989) quien, mediante imágenes tridimensionales computarizadas, demostró una secuencia de estadios con orientación oblicua, que le confiere una disposición helicoidal de los estadíos de los túbulos seminíferos en los seres humanos (fig. 42-15). Resta confirmar la configuración exacta de la onda espermatogénica.

Regulación hormonal de la espermatogénesis

Los niveles de testosterona en el testículo del ser humano y otros mamíferos son alrededor de 100 veces mayores que los observados en la circulación periférica. Al mantener los niveles de testosterona circulante en sangre periférica mediante tratamiento con andrógenos exógenos se logra una supresión marcada de la espermatogénesis y a veces azoospermia, lo que revela la importancia que tienen los niveles elevados de testosterona intratesticular en los hombres. El empleo de testosterona (o agonistas de la GnRH) como anticonceptivos masculinos se vio limitado de alguna manera porque fracasaron en inhibir por completo la producción hipofisaria de FSH. En un modelo de primate, la inhibición de la espermatogénesis inducida por la testosterona se relacionó más estrechamente con la supresión de FSH que con los niveles de andrógenos testiculares (Weinbauer y col., 2001).

La hipofisectomía provoca atrofia testicular en muchas especies (Steinberger, 1971), inclusive en los seres humanos (Mancini y col., 1969, 1972; Mancini, 1973). En la rata, la "hipofisectomía parece generar varias lesiones: un bloqueo en la maduración de la espermátide, daño severo en la profase meiótica e interferencia parcial con la formación cuantitativa de espermatogonias tipo A" (Steinberger, 1971). Los testículos de los hombres hipofisectomizados se caracterizan por presentar atrofia de las células de Leydig, hialinización peritubular y depleción germinal que varía desde túbulos que contienen solo espermatogonias hasta los que presentan espermatocitos dispersos (Mancini y col., 1969). El retorno a la espermatogénesis casi normal se logró mediante la inyección intratesticular de microesferas de testosterona en ratas tratadas con agonistas de la GnRH, lo que evidencia la importancia de los niveles elevados de testosterona intratesticular en la espermatogénesis (Turner y col., 1990a).

El tratamiento hormonal adecuado para restablecer la espermatogénesis luego de la hipofisectomía depende de la necesidad de mantener la espermatogénesis inmediata-

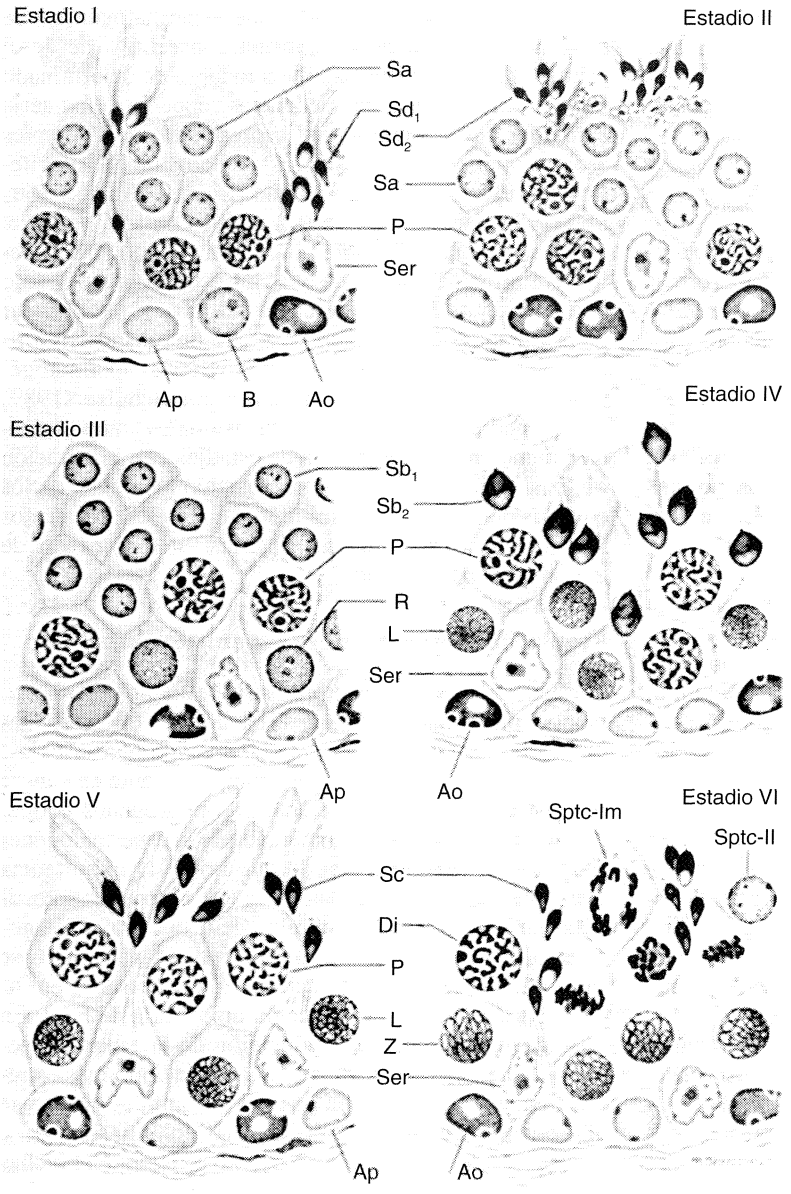


Fig. 42-14. Composición celular de las seis asociaciones celulares (estadios I a VI) en los túbulos seminíferos de los seres humanos. Ser, núcleos de Sertoli; Ao y Ap, espermatogonias tipo A oscuras y pálidas; B, espermatogonias tipo B; R, espermatocitos primarios en reposo (preleptoteno); Z, espermatogonias cigoteno; P, espermatocitos paquitenos; Sptc-Im, espermatocitos primarios en división; Sptc-II, espermatocitos secundarios en interfase; Sa, Sb, Sb_2, Sc, Sd_1, Sd_2 = espermátides en diferentes estadíos de la espermatogénesis. (Modificado de Heller CG, Clermont Y. Kinetics of the germinal epithelium in man. Rec Prog Horm Res 1964; 20:545-575.)

mente después de la hipofisectomía o de reiniciarla luego de permitir la regresión completa del epitelio germinal. Además, la cantidad de hormona necesaria depende del objetivo final deseado para la producción de unas pocas espermátides avanzadas (cualitativo) o la restauración completa del número de espermátides (cuantitativo). Es probable que la testosterona regule la espermatogénesis por medio de un efector en la célula de Sertoli (Lyon y col., 1975). **En los seres humanos, la testosterona inicia y mantiene cualitativamente la espermatogénesis.** Steinberger y col. (1973), lo demostraron e informaron sobre un caso de un niño de 6 años que presentaba una espermatogénesis activa en el tejido testicular comprometido con un tumor de células de Leydig productor de andrógenos en ausencia de producción de gonadotrofina. En el testículo contralateral, libre de tejido tumoral productor de esteroides, no se observaba espermatogénesis lo que sugirió que la espermatogénesis era iniciada y mantenida por los andrógenos esteroides producidos por el tumor. Hasta el presente no se logró mantener cuantitativamente la espermatogénesis en el varón humano, probablemente debido a la dificultad en alcanzar un nivel plasmático de testosterona lo suficientemente alto.

Se revisó el efecto de las gonadotrofinas hipofisarias en la espermatogénesis (Steinberger, 1971; Ewing y col., 1980; DiZerga y Sherins, 1981, Simoni y col., 1999). Hay escasa evidencia que sugiera que la LH tenga otra acción aparte de la estimulación de la producción de testosterona endógena.

El papel que cumple la FSH en la espermatogénesis fue motivo de controversias aun mayores. Se demostró que los hombres con defectos en el receptor de FSH que provocan una anulación casi total de su función son fértiles, aunque el volumen testicular, la concentración de espermatozoides y la morfología se vean alterados en gran medida (Tapanaimen y col., 1997). En estudios realizados en hombres hipogonádicos también se demostró fertilidad en ausencia de FSH (Bremner y col., 1981). Se

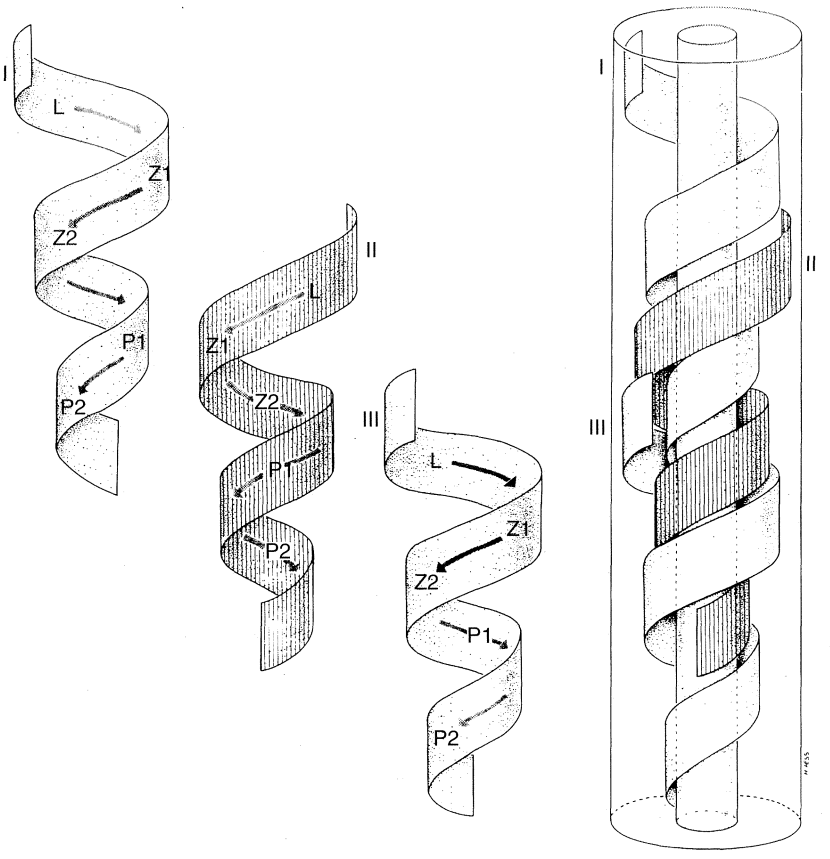


Fig. 42-15. Configuración helicoidal de los estadios del epitelio del túbulo seminífero en el hombre. (De Schulze W, Rehder U. Organization and morphogenesis of the human sminiferous epithelium. Cell Tissue Res 1984; 237:395-407.)

sugirió que la FSH, mediante un mecanismo no del todo claro, facilita la iniciación de la espermatogénesis en machos púberes y reinicia la espermatogénesis en animales hipofisectomizados luego de la regresión del epitelio germinal poshipofisectomía (Steinberger, 1971; Ewing y col., 1981; DiZerga y Sherins, 1981). Si bien la FSH no es necesaria para la iniciación de la espermatogénesis en los hombres con hipogonadismo hipogonadotrófico, la espermatogénesis óptima, en términos cualitativos como cuantitativos, requiere tratamiento con FSH. Si bien se observa escasa producción de esperma en los testículos aún en ausencia de FSH, solo la combinación de FSH y testosterona porporciona un nivel de espermatogénesis normal por completo en el nivel cuantitativo y cualitativo (Simoni y col., 1999).

Bases genéticas de la espermatogénesis

En el presente, se investiga la localización de genes específicos fundamentales para la espermatogénesis. La detección de microdeleciones de una región del cromosoma Y llamadas intervalo 6 en el 5 al 10% de los hombres azoospérmicos concentró la atención en esta área como el sitio para un factor fundamental (**F**actor **A**zoospérmico) para la espermatogénesis (Chandley y Cooke, 1994). **Un gen localizado en el brazo largo del cromosoma Y en una región llamada FAZ (*Factor Azoospérmico*) es *DAZ* (delecionada en azoospermia). En un estudio efectuado en hombres con azoospermia no obstructiva se detectaron 12 casos de deleciones de la región FAZ que involucra al gen DAZ** (Reijo y col., 1995). Otras regiones del cromosoma Y que frecuentemente presentan deleciones en los hombres azoospérmicos, no en hombres normales, son las regiones FAZa y FAZb. **Los hombres con deleciones completas de toda la región FAZa presentan azoospermia con un patrón de células Sertoli exclusivo en la biopsia de testículo.** El gen en la región FAZa que está delecionado en los pacientes con alteraciones graves de la espermatogénesis es el *DBY*, una proteína de secuencia DEAD reguladora de la transcripción (Foresta y col., 2000). **La región FAZb parece ser fundamental en el cumplimiento de la espermatogénesis. Ningún paciente con deleción completa de la región FAZb presentó espermatozoides completamente desarrollados en el testículo** (Brandell y col., 1998). Es probable que haya otros factores autocrinos y paracrinos testiculares que participen en forma directa o indirecta, en la regulación de la espermatogénesis: el factor de crecimiento seminífero, el factor de crecimiento de fibroblastos básico, el factor de crecimiento-1 símil insulina, el factor de crecimiento secretado por las células de Sertoli, el factor de crecimiento-transformador α, interleucina-1, chalonas, sustancias inhibidoras de la meiosis y sustancias que evitan la meiosis. Se recomienda al lector consultar las revisiones excelentes que efectuaron Saez y col. (1987), Bellve y Zheng (1989) y Skinner (1995) sobre estos temas.

En algunos estudios se sugirió que los componentes del gameto masculino pueden tener cierta importancia en el desarrollo embrionario. Se identificó gran variabilidad de crecimiento embrionario potencial entre las especies. **Sin embargo, en los seres humanos, los centrosomas**

derivados del padre parecen ofrecer una organización normal a la actividad mitótica de los embriones (Schatten, 1994; Simerly y col., 1995). Algunas observaciones efectuadas en embriones avalan el hallazgo de que el gameto masculino no solo proporciona material genético, sino que la actividad mitótica normal también deriva del centrosoma propocionado por el gameto masculino. En ausencia de esta contribución realizada por el gameto masculino, la actividad mitótica del embrión humano es caótica, sin que se produzca un embrión viable (Palermo y col., 1994). Será necesario efectuar más observaciones y experimentos para saber con exactitud cuáles son los componentes del gameto masculino que facilitan el desarrollo embrionario.

Por lo tanto, la espermatogénesis del ser humano puede resumirse de la siguiente manera: una vez logradas las condiciones hormonales adecuadas, una cohorte nueva de espermatogonias (tipo Ap-B) comienza la espermatogénesis cada 16 días en cualquier sitio del epitelio seminífero. En esta unión algunas espermatogonias primitivas nuevas (Ap-Ap) se separan por una mitosis equivalente, para proporcionar células troncales para una cohorte posterior de espermatogonias diferenciadas. Dado que la primera cohorte de células germinales necesita 64 días para diferenciarse en espermátides Sd2, se observan cuatro cohortes de células espermáticas diferenciadas en el epitelio seminífero. La diferenciación simultánea de estas diferentes cohortes de células cada 64 días incluye 6 estadios del ciclo espermatogénico, que pueden apreciarse en las muestras histológicas de testículo humano.

EPIDÍDIMO

En condiciones normales, los espermatozoides testiculares no son móviles y son incapaces de fertilizar el óvulo. Luego de atravesar el epidídimo adquieren movilidad y capacidad para fertilizar ovocitos. La mayor parte de la evidencia obtenida en estudios de laboratorio y animales domésticos, así como la información limitada que se posee sobre los seres humanos sugiere que la capacidad funcional de los espermatocitos se logra luego del transporte a través del epidídimo. Lamentablemente se desconocen los mecanismos por los que el epidídimo lleva a cabo estos cambios sobre los espermatozoides que lo atraviesan. Además, aún no se comprendió del todo la fisiología del tracto reproductivo humano en presencia de una obstrucción y luego de su alivio. En las secciones siguientes se describen estructuras y funciones del epidídimo, y se analizan los acontecimientos fisiológicos y bioquímicos asociados con la maduración epididimaria del espermatozoide.

Macroestructuras

En los hombres, el túbulo epididimario mide de 3 a 4 m de longitud (Turner y col., 1978). Toda la longitud del túbulo epididimario se enrolla y se encapsula dentro de la vaina de tejido conectivo de la túnica vaginalis (Lanz y Neuhauser, 1964). Las extensiones de esta vaina de tejido concetivo penetran en los espacios interductales formando tabiques que dividen el conducto en regiones histológicamente similares (Kormano y Reijonen,1976). Se forma una red laxa a punto de partida de los tabiques, la cual sostiene los conductos y su irrigación e inervación. Desde el punto de vista de su anatomía el epidídimo se divide en tres regiones: la cabeza, el cuerpo y la cola epididimarios (fig. 42-16). Según criterios anatomopatológicos, cada una de estas regiones puede subdividirse en diferentes zonas separadas por segmentos de transición. **La cabeza del epidídimo del ser humano posee 8 a 12 conductos eferentes y el segmento proximal del conducto epididimario. La luz de los conductos eferentes es amplia y algo irregular cerca del testículo, para luego estrecharse y ovalarse cerca de la unión con el conducto epididimario.** Lejos de esta unión el diámetro del conducto aumenta ligeramente, manteniéndose relativamente constante más adelante, a través del cuerpo del epidídimo. En la cola abultada del epidídimo el diámetro del conducto se agranda en grado sustancial y la luz adquiere de nuevo una forma irregular. A medida que progresa hacia distal, el conducto asume en forma gradual la apariencia característica del conducto deferente.

Tejido contráctil

Por fuera de la lámina basal de los conductos deferentes y el túbulo epididimario hay células contráctiles de arquitectura y cantidad variable (Baumgarten y col., 1971). En los conductos deferentes, en las regiones distales de la cabeza del epidídimo y los segmentos proximales del cuerpo del epidídimo, las células contráctiles forman una capa laxa de dos a cuatro células de profundidad alrededor del túbulo. Éstas contienen miofilamentos y están conectadas por numerosas uniones símil nexos. En las regiones distales del cuerpo del epidídimo se encuentran otras células contráctiles. Éstas son mucho más grandes que las que se encuentran en las regiones más proximales, poseen menos uniones intracelulares símil nexos y se parecen a las células delgadas del músculo liso. El número de células contráctiles delgadas disminuye en la cola del epidídimo y son reemplazadas por células gruesas de músculo liso que forman tres capas: las dos externas están orientadas en sentido longitudinal y la central, en sentido circular. Esta capa contráctil aumenta de grosor en la parte distal y en última instancia se une al conducto deferente.

Inervación

La inervación del epidídimo del ser humano proviene en mayor medida de los nervios espermáticos intermedio e inferior, que, a su vez, surgen de la porción superior del plexo hipogástrico y el pelviano, respectivamente (Mitchell, 1935). Los conductos eferentes y los segmentos proximales del conducto epididimario están escasamente inervados por fibras simpáticas (Baumgarten y Holstein, 1967; Baumgarten y col., 1968). En estas regiones las fibras se disponen en un plexo peritubular y en su mayoría se asocian con los vasos sanguíneos. El número de fibras nerviosas aumenta en

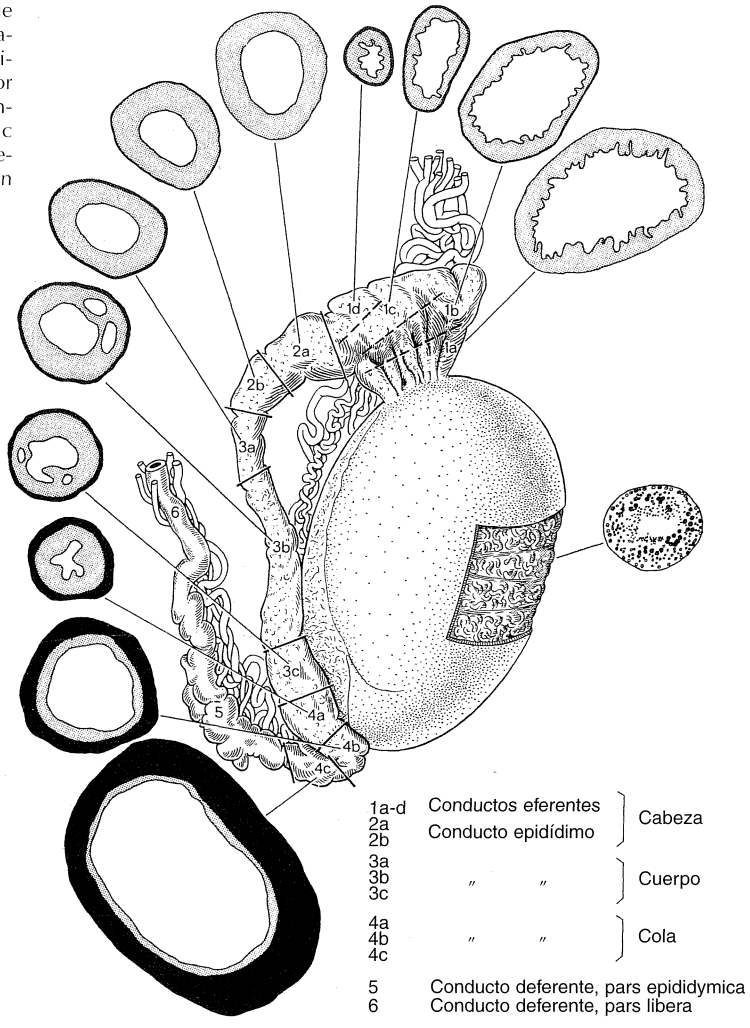


Fig. 42-16. Esquema del epidídimo humano, que muestra la regionalización del epitelio ductal y la capa muscular. Las localizaciones de los segmentos epididimarios en cortes transversales se identifican por un número. (De Baumgarten HG, Holstein AF, Rosengren E. Arrangement, ultrastructure, and adrenergic innervation of smooth musculature of the ductal efferentes, *ductus epididymis*, and *ductus deferens* in man. Z Zellforsch Mikrosk Anat 1971;120:37-79.)

grado significativo en el nivel de la porción media del cuerpo del epidídimo y aumenta en forma progresiva y hacia distal a lo largo del epidídimo, en coincidencia con la aparición y la proliferación de células de músculo liso (Baumgarten y col., 1971). La distribución diferencial de las células contráctiles y los nervios simpáticos dentro del epidídimo puede ser responsable de los movimientos peristálticos rítmicos de los conductos eferentes y los segmentos iniciales del epidídimo, como de la actividad contráctil intermitente de la cola del epidídimo, normalmente en reposo, y los conductos eferentes durante la emisión y la eyaculación (Risely, 1963). Más adelante se analiza el significado de estos acontecimientos fisiológicos y el movimiento de los espermatozoides a través del epidídimo.

Vascularización

En los seres humanos, la cabeza y el cuerpo del epidídimo reciben sangre arterial a través de una sola rama de la arteria testicular, que se divide en las ramas epididimarias superior e inferior (MacMillan, 1954). **La irrigación del epidídimo también proviene de ramas de las arterias deferenciales, de esta forma, una serie de vasos colaterales se conecta desde el sistema arterial deferencial a la irrigación sanguínea testicular.** El epidídimo caudal se irriga por ramas de la arteria deferencial (arteria del conducto deferente), que también se comunica con las arterias de la cabeza del epidídimo. Las arterias vasal y cremastérica funcionan como fuentes colaterales del epidídimo en el caso de que la arteria testicular principal se encuentre obstruida o ligada.

Las ramas arteriales que conducen al epidídimo penetran a lo largo de los tabiques formados por la vaina de tejido conectivo. Una vez que ingresaron en el epidídimo, estos vasos se enrollan por completo antes de transformarse en vasos rectos del lecho microvascular (Kormano y Reijonen, 1976). La microvascularización varía en grado significativo a lo largo del conducto epidídimico. Los segmentos proximales de la cabeza del epidídimo contienen una red capilar subepitelial densa y el grado de vascularización disminuye hacia distal a lo largo del conducto epididimario.

En estudios efectuados en animales de experimentación se demostró que la red capilar dentro del epidídimo se encuentra bajo control hormonal. Por ejemplo, en los conejos, la castración bilateral provoca un deterioro progresivo y la desaparición eventual de la red capilar epididimaria (Clavert y col., 1981). No está claro si la vascu-

larización en el epidídimo humano también se encuentra bajo control hormonal.

De acuerdo con lo postulado por MacMillan (1954), los drenajes venosos del cuerpo y la cola del epidídimo se unen para formar la vena epididimaria marginal de Haberer. Las venas principales se comunican con el plexo pampiniforme o con la vena marginal, esta última se une luego a la vena marginal del testículo, al plexo pampiniforme, la vena cremastérica o la vena deferencial.

El drenaje linfático del epidídimo se produce a través de dos rutas (Wenzel y Kellerman, 1966). La linfa de la cabeza y el cuerpo del epidídimo drena a través de los propios vasos del testículo. Éstos siguen la vena espermática interna a través del canal inguinal y en última instancia terminan en los ganglios periaórticos. Los vasos linfáticos de la cola del epidídimo se unen a los que drenan el conducto deferente y terminan en los ganglios ilíacos externos.

Histología del epitelio

El epitelio del epidídimo del ser humano presenta diferencias regionales a lo largo de todo el conducto. La unión de la red testicular (rete testis) y los ductos eferentes se caracteriza por la transición de epitelio cúbico bajo a uno alto. El epitelio de los ductos eferentes tiene células ciliadas y dos tipos de células no ciliadas (Holstein, 1969). Las células ciliadas están dispersas en todo el epitelio. Las células no ciliadas con ápices sobresalientes, lo que sugiere actividad secretora, predominan en la región proximal de los ductos eferentes. Estas células suelen estar presentes en las áreas superficiales del epitelio formando glándulas intraepiteliales (Vendrely, 1981). Hay otras células no ciliadas con microvellosidades, que sugieren actividad reabsortiva y predominan en la región distal de los ductos eferentes. Las células ciliadas y las no ciliadas se unen en sentido apical por medio de complejos de unión. En animales de experimentación, se piensa que las uniones similares entre las células epiteliales en la cabeza del epidídimo forman una barrera hematoepididimaria análoga a la hematotesticular (Suzuki y Nagano, 1978; Hoffer y Hinton, 1984). **Es probable que la barrera hematoepididimaria se extienda desde la cabeza hasta la cola del epidídimo. Howards y col. (1976) demostraron que, en la cola del epidídimo del hámster, la barrera es permeable a sustancias de bajo peso molecular como agua y urea, pero es impermeable a inulina, un componente con peso molecular de 5.000.** Como se analizará más adelante, la barrera hematoepididimaria puede influenciar la composición del líquido presente en los diferentes segmentos de la luz del epidídimo (Turner y col., 1979b).

Holstein (1969) y Vendrely (1981) revisaron la anatomía histológica del conducto epididimario del ser humano. El epitelio está formado fundamentalmente por dos tipos de células: las principales y las basales (fig. 42-17). Las células principales varían en la altura y la longitud de las estereocilias, que suelen ser bastante largas (120 µm), con estereocilias largas en las regiones proximales del epidídimo, y pequeñas (50 µm), con estereocilias cortas en las regiones más distales. Los núcleos de estas células están elongados y con frecuencia poseen grandes hendiduras y uno o dos nucléolos. Las células principales parecen llevar a cabo funciones de secreción y absorción, dada la presencia de numerosas depresiones revestidas, vesículas micropinocíticas, cuerpos multivesiculares y vesículas membranosas de forma irregular cerca del ápice de estas células, además de un gran aparato de Golgi. En los seres humanos la cantidad de depresiones revestidas y vesículas, cuerpos multivesiculares y células principales del aparato de Golgi varía en forma cuantitativa a lo largo del conducto (Vendrely y Dadoune, 1988). Las células basales están dispersas entre las células epiteliales principales, que son más numerosas. Estas células con forma de lágrimas se apoyan sobre la membrana basal y se extienden alrededor de 25 µm hacia la luz, con sus ápices formando una red entre las células adyacentes principales. Se piensa que las células basales derivan de los macrófagos. Su morfología permanece constante a través del conducto epididimario.

Funciones del epidídimo

Las diferencias regionales en 1) las estructuras anatómicas del túbulo epididimario, 2) la inervación y la vascularización del conducto, y 3) la anatomía patológica del epitelio, sugieren que el epidídimo en realidad es una sucesión de diferentes tejidos (Vendrely, 1981). En las secciones siguientes describimos las funciones de este sistema complejo, específicamente, el transporte y el almacenamiento del esperma, y la maduración de la fertilidad y de la motilidad del espermatozoide. Es posible obtener información adicional sobre la función epididimaria en las revisiones efectuadas por Cosentino y Cockett (1986), Robaire y Hermo (1988) y Moore y Smith (1988).

Transporte del esperma

En función de las mediciones empleadas, se observó que **el transporte de esperma a través del epidídimo del ser humano requiere de 2 a 11-12 días** (Rowley y col., 1970; Amann, 1981; Jonhson y Varner, 1988). El tiempo de tránsito del esperma a través de la porción cabeza-cuerpo del epidídimo es prácticamente similar a la del tiempo de tránsito a través de la cola del epidídimo. Amann (1981) sugirió que el tiempo de tránsito del esperma en el epidídimo está influenciado por la tasa de producción testicular de esperma más que por la edad. Esta hipótesis fue confirmada por Johnson y Varner (1988), quienes no encontraron diferencia alguna en el tiempo de tránsito de esperma en el epidídimo entre dos grupos de hombres de 20 a 49 años y de 50 a 79 años. Además, Johnson y Varner (1988) observaron que el tiempo de tránsito epididimario del esperma era de un promedio de solo 2 días en los hombres con tasas más altas de producción diaria de espermatozoides (137 millones por testículo), comparado con un promedio de 6 días en hombres con una tasa de producción diaria de espermatozoides más baja (34 millones por testículo). Con respecto a la actividad sexual, Amann (1981) informó que, mientras el tiempo de tránsito de esperma a través de la cabeza y el cuerpo del epidídimo no está afectado,

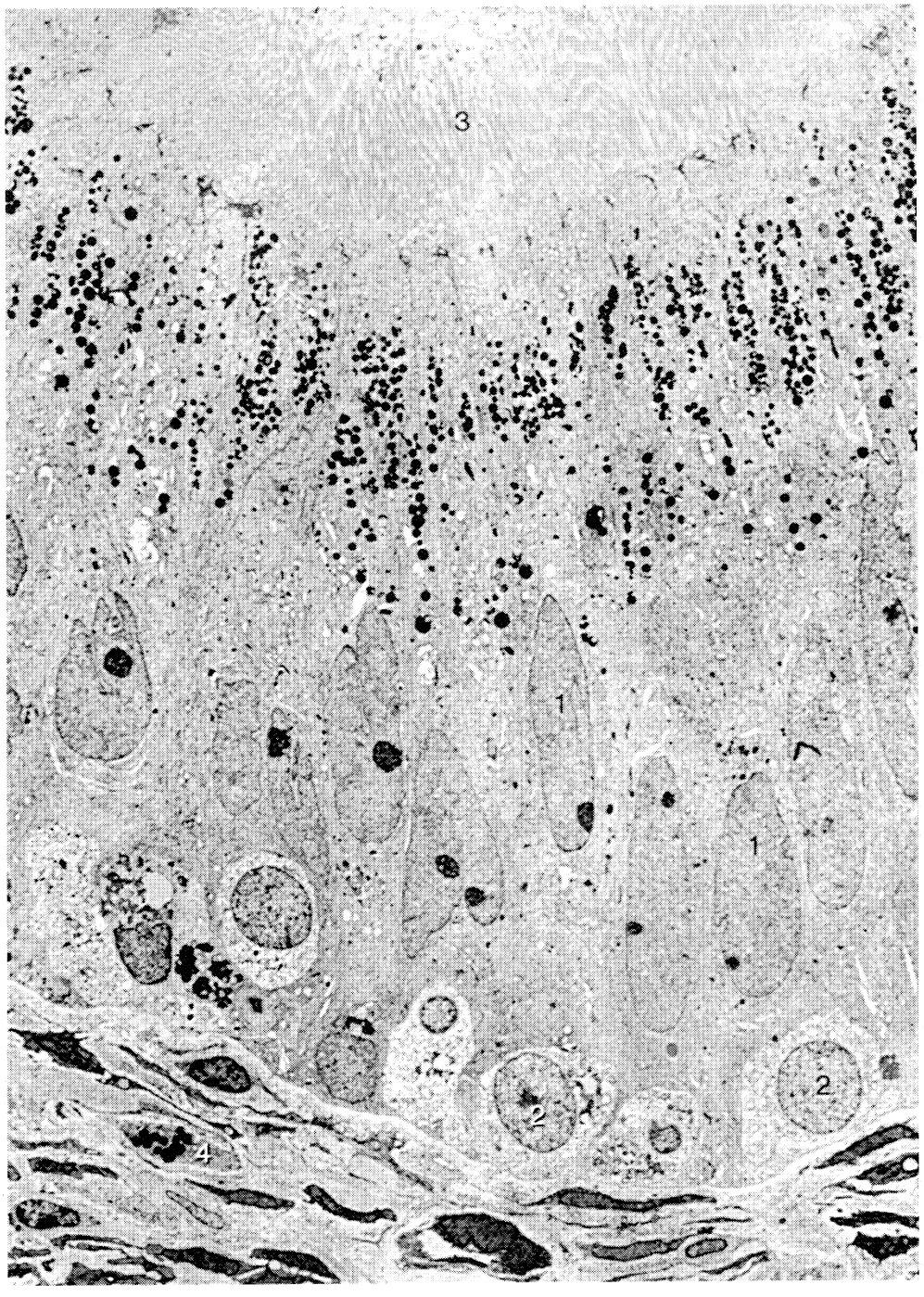


Fig. 42-17. Imagen por microscopio electrónico de un corte transversal a través del conducto epidídimo del ser humano. Los componentes principales del epitelio luminal son las células principales (1), las células basales, (2), las esterocilias (3) y los miofilamentos (4). Ampliación de alrededor de ×1.800. (De Holstein AF. En: Hafez ESE [ed.]. Human Semen and Fertility Regulation in Men. St. Louis, CV Mosby, 1976.)

las "emisiones recientes" reducen el tiempo de tránsito a través de la cola del epidídimo en un 68%.

Suele aceptarse que, en la luz del epidídimo, los espermatozoides del ser humano son inmóviles. Es por ello que se cree que debe haber otros mecanismos que participen en el movimiento de los espermatozoides a través del epidídimo. Estos mecanismos pueden deducirse de los resultados de estudios efectuados en animales (Bedford, 1975; Hamilton, 1977; Courot, 1981; Jaakkola y Talo, 1982; Jaakkola, 1983). Al comienzo, los espermatozoides se transportan dentro de los ductos eferentes por el líquido de la red testicular; el flujo del líquido está facilitado por la reabsorción de agua realizado por las células del epitelio ductal. Como se mencionó, esta reabsorción está mediada por la acción de la RE. Las cilias móviles y la contracción de las células mioides que ro-

dean los ductos eferentes también pueden colaborar con el movimiento de los espermatozoides dentro del epidídimo. **Es probable que el mecanismo principal responsable por el transporte de los espermatozoides a través del epidídimo sean las contracciones rítimicas espontáneas de las células contráctiles que rodean el conducto epididimario.** La regionalización de las células de músculo liso y la inervación adrenérgica dentro del epidídimo descritas antes, sirven para optimizar la capacidad del conducto del epidídimo para transportar espermatozoides hasta el conducto deferente.

Almacenamiento de esperma

Luego de migrar a través de la cabeza y el cuerpo del epidídimo, los espermatozoides se retienen en la cola del epidídimo durante distintos períodos, que dependen del grado de actividad sexual. Amann (1981) observó que, en un grupo de hombres de 21 a 55 años, en cada epidídimo había un promedio de 209 a 155 millones de espermatozoides. Johnson y Varner (1988) efectuaron observaciones similares con respecto al almacenamiento de esperma en el epidídimo en hombres. **En los seres humanos, alrededor de la mitad del número total de espermatozoides epididimarios se almacena en la región caudal.**

En las secciones siguientes se analizará que los espermatozoides almacenados en la cola del epidídimo son capaces de presentar motilidad progresiva y tienen la capacidad de fertilizar ovocitos. No se conoce el período durante el cual el espermatozoide puede estar almacenado en el epidídimo manteniendo su fertilidad. En estudios previos con animales de experimentación se demostró que es posible mantener a los espermatozoides en un estado de viabilidad durante varias semanas en la cola del epidídimo luego de la ligadura del conducto deferente (Hammond y Asdell, 1926; Young, 1929). Sin embargo, estudios recientes mostraron que la fertilidad del esperma de los conejos (Copper y Orgebin-Crist, 1977) y las ratas (Cuasnicu y Bedford, 1989), medida in vivo disminuía cuando los espermatozoides se retenían en el epidídimo durante más tiempo que el habitual. Johnson y Varner (1988) especularon, sin presentar datos, que en los seres humanos el envejecimiento del esperma como resultado de un tiempo de tránsito epididimario prolongado (almacenamiento prolongado) "puede contribuir con la disminución de la fertilidad". Esta hipótesis interesante requiere más estudios.

Se desconoce el destino de los espermatozoides epididimarios no eyaculados. Estudios efectuados con animales de experimentación sugieren una variedad de mecanismos de renovación de esperma. En la rata y los cobayos los espermatozoides se pierden por secreción seminal espontánea y autohigiene oral (Martan, 1963). Los carneros pierden alrededor del 90% de su producción diaria de 7 mil millones de espermatozoides por orina (Lino y col., 1967), mientras que los toros pueden perder cerca del 50% de los espermatozoides producidos por los testículos por reabsorción en el epidídimo (Amann y Almquist, 1961). En el ser humano se observa fagocitosis de los espermatozoides por los macrófagos en la luz del epidídimo luego de la ligadura del conducto deferente (Phadke, 1964; Alxeander, 1972). No obstante, no se informó sobre eliminación de grandes cantidades de espermatozoides del epidídimo de hombres no vasectomizados por espermiófagos, emisión espontánea o reabsorción epididimaria. La espermiofagia en la región ampular del conducto deferente se analiza más adelante.

Maduración de los espermatozoides

Estudios de laboratorio y en animales domésticos sugieren que, además de servir de conducto y de depósito para los espermatozoides, en el epidídimo se produce un proceso de maduración que genera la adquisición progresiva de motilidad y fertilidad de parte del espermatozoide. Varios informes sugieren que procesos similares también ocurren en el humano. Las siguientes secciones abordan la maduración espermática epididimaria, informando sobre los estudios en humanos cuando sea apropiado. Los posibles efectos de la obstrucción del tracto reproductivo sobre la maduración espermática en el epidídimo se estudian más adelante.

Maduración de la motilidad espermática

Los espermatozoides del ser humano desarrollan una capacidad creciente para la motilidad a medida que migran a través del epidídimo. Este proceso de maduración de la motilidad se expresa como un cambio en el patrón de motilidad del espermatozoide y como con un aumento en el porcentaje de espermatozoides que presentan patrones de motilidad más maduros. Bedford y col. (1973) observaron que la mayoría de los espermatozides obtenidos de los ductos eferentes y resuspendidos en medios de cultivo son inmóviles o solo presentan leves movimientos de la cola. De estas muestras, unos pocos tienen movimientos "inmaduros" de la cola caracterizados por un arco amplio, golpes "fallidos" que provocan muy poca progresión. El número de espermatozoides que posee este patrón de motilidad inmadura aumenta en el segmento inicial del epidídimo. En una región más distal, en la región media del cuerpo, la proporción de espermatozoides con este patrón de motilidad disminuye, con el aumento correspondiente de los espermatozoides con un patrón "maduro" de motilidad caracterizado por frecuencia elevada de golpes de baja amplitud, con la consiguiente motilidad progresiva (fig. 42-18). En la cola del epidídimo más del 50% de los espermatozoides poseen el patrón de motilidad madura cuando se diluyen en un medio de cultivo, el resto observado en las regiones proximales del epidídimo, es inmóvil o tiene formas inmaduras de motilidad. **Moore y col. (1983) confirmaron las observaciones con respecto al aumento de la capacidad de los espermatozoides del ser humano de mantener una motilidad progresiva durante su tránsito en el epidídimo.** Cuando se diluyen en un buffer fisiológico, 0%, 3%, 12%, 30% o 60% de los espermatozoides extraídos de los ductos eferentes, cabeza, región proximal del cuerpo, región distal del cuerpo o cola del epidídimo respectivamente, son móviles (fig. 42-19).

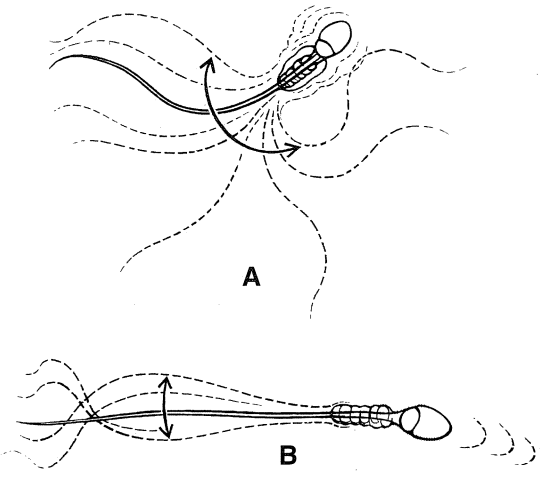


Fig. 42-18. Patrones del movimiento de la cola en los espermatozoides del epidídimo del ser humano. **A.** El patrón que presentan los espermatozoides extraídos de las regiones proximales del epidídimo se caracteriza por gran amplitud, baja frecuencia de golpes, lo que produce escaso movimiento progresivo. **B.** Al contrario, en una gran proporción de los espermatozoides de la cola del epidídimo, el movimiento de la cola se caracteriza por la poca amplitud y golpes rápidos, que favorecen el movimiento progresivo. (**A** y **B**, De Bedford JM, Calvin HI, Cooper GW. The maturation of spermatozoa in the human epdidymis. J Reprod Fertil [Suppl] 1973;18:199-213.)

Los estudios efectuados con animales de experimentación indican que la maduración de la motilidad puede ser en parte un proceso intrísenco del esperma que se produce en forma independiente de las interacciones específicas con el epidídimo. Los espermatozoides del hámster y el conejo suelen ser inmóviles en la cabeza del epidídimo, pero se encontraron algunos móviles en esta región luego de la ligadura del conducto en el nivel del cuerpo del epidídimo (Orgebin-Crist, 1969; Horan y Bedford, 1972). No obstante, el tiempo necesario para el desarrollo de la motilidad en los espermatozoides atrapados en la región proximal a la ligadura fue mucho mayor que el requerido para la maduración de la motilidad cuando los espermatozoides podían migrar a través del conducto. Además, la motilidad observada en el espermatozoide de la cabeza del epidídimo luego de la ligadura del cuerpo persiste apenas durante un período breve (véase el trabajo de Bedford [1975]). Estos datos sugieren que **los espermatozoides son inherentemente capaces de desarrollar algún grado de motilidad basada en la duración de su contacto con el epitelio del epidídimo proximal pero que, en condiciones normales, la maduración de la motilidad del esperma está potenciada por la interacción con el epidídimo durante la migración hacia regiones más distales del conducto**.

No resulta claro si, y hasta qué grado, la maduración de la motilidad del espermatozoide en los seres humanos depende de regiones específicas del epidídimo. Los datos obtenidos de estudios realizados en pacientes con ausencia congénita del conducto deferente o con obstrucción del epidídimo informan con frecuencia sobre la escasa motilidad de los espermatozoides aspirados del epidídimo distal, con una calidad óptima de los espermatozoides en el epidídimo proximal (Schoysman y Bedford, 1986; Jardin y col.,1988; Silber, 1989b). Sin embargo, esto puede reflejar una alteración o un decremento en la función epididimaria en estos pacientes, más que de los procesos intrínsecos del esperma. Sin duda alguna el proceso de maduración de la motilidad espermática en el epidídimo del ser humano requiere una investigación más profunda.

Maduración de la fertilidad espermática

Hay evidencia contundente, obtenida de estudios experimentales, que demostró que los espermatozoides testiculares son incapaces de fertilizar ovocitos (Orgebin-Crist, 1969; Bedford, 1974). En la mayoría de los animales la capacidad para fertilizar ovocitos se adquiere en forma gradual a medida que los espermatozoides migran hacia las regiones distales del epidídimo. Por ejemplo, Orgebin-Crist (1969) mostraron que los espermatozoides de la cabeza, el cuerpo y la cola del epidídimo del conejo son capaces de fertilizar el 1, el 63 y el 92% de los ovocitos de conejo expuestos, respectivamente. También se presentó evidencia sobre la maduración de la motilidad del espermatozoide del epidídimo. Hinrischsen y Blaquier

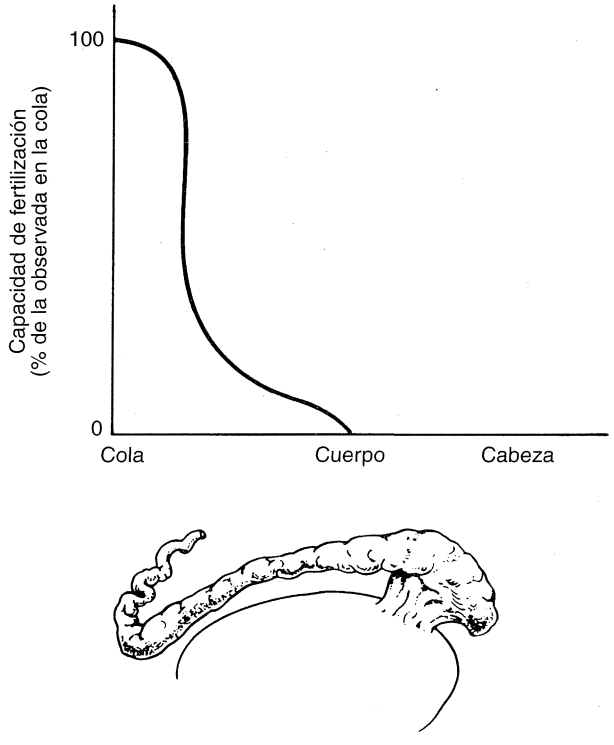


Fig. 42-19. Maduración de la fertilidad espermática en el epidídimo del ser humano. La capacidad de fertilización del esperma se evaluó mediante huevos de hamsters libres de zona pelúcida y por los cambios en la movilidad, que aumenta en las regiones distales del epidídimo del ser humano. (De Bedford JM. The bearing of epididymal function in strategies for in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. Ann N Y Acad Sci 1988; 541:284-291; basado en Hinrichsen MJ, Blaquier JA. Evidence supporting the existence of sperm maturation in the human epididymis. J Reprod Fertil 1980: 60:291-294; y Moore HD, Hartman TD, Pryor JP. Development of the oocyte-penetrating capacity of spermatozoa in the human epididymis. Int J Androl 1983;6:310-318.)

(1980) emplearon ovocitos de hámsters libres de zona pelúcida para evaluar la capacidad de fertilización de los espermatozoides del epidídimo del ser humano. Demostraron que, mientras los espermatozoides de las regiones proximales del epidídimo son capaces de unirse a los ovocitos libres de zona pelúcida, solo los espermatozoides de la cola del epidídimo son capaces de unirse y penetrar los ovocitos. Moore y col. (1983) efectuaron prácticamente las mismas observaciones. Si se consideran en conjunto, **estos estudios sugieren que la maduración de la fertilidad del espermatozoide en los seres humanos se alcanza sobre todo en el nivel de la porción distal del cuerpo o la región proximal de la cola del epidídimo**.

Sin embargo, en estudios más recientes se cuestionó que, en los seres humanos, la maduración de la fertilidad del esperma requiera migración del espermatozoide hacia las regiones distales del epidídimo. En estos estudios los pacientes con obstrucción del conducto o ausencia congénita del conducto deferente eran capaces de lograr un embarazo luego de una vasoepididimostomía al nivel de los ductos eferentes (Schoysman y Bedford, 1986; Silber, 1989a). La probabilidad de fertilidad era mayor cuando la anastomosis se efectuaba en un nivel más inferior en el epidídimo. En otros estudios que emplearon espermatozoides aspirados de hombres con ausencia congénita del conducto deferente y fertilización in vitro se confirmó que la capacidad de fertilización de los espermatozoides mejora cuando hay una longitud mayor de epidídimo (Schlegel y Goldstein, resultados sin publicar). Considerados en conjunto, estos estudios demuestran que, en los pacientes con obstrucción ductal o ausencia congénita del conducto deferente, se produce algún grado de maduración de la fertilidad del esperma en la cabeza del epidídimo, pero que la capacidad de fertilización del espermatozoide mejora con la migración a través del epidídimo.

La discrepancia aparente entre los estudios que emplean los ovocitos de hámsters libres de zona pelúcida y los efectuados en pacientes con obstrucción ductal para localizar el sitio de maduración de la fertilidad en el epidídimo del ser humano puede explicarse mediante estudios previos realizados en animales de experimentación. En ellos se observó que, luego de la obstrucción ductal por ligadura quirúrgica del epidídimo o del conducto deferente, el patrón normal de maduración de la fertilidad a lo largo del epidídimo está "sesgado" hacia proximal (Bedford, 1967, 1988; Orgebin-Crist, 1969). Además, en un informe de Turner y col. (1990b) se demostró que, luego de la obstrucción quirúrgica, el flujo de líquido a través de la luz del epidídimo de la rata había disminuido en grado significativo aun luego del restablecimiento de la permeabilidad del conducto. En el presente no se sabe si en los seres humanos se altera la función epididimaria con respecto a la maduración de la fertilidad del esperma en presencia de obstrucción del conducto o de ausencia congénita del conducto deferente. Resulta claro que se necesitan más estudios con respecto a este tema y determinar cuál es el sitio de maduración espermática en el epidídimo humano normal.

Hay controversias con respecto a la evolución de la fertilización por los espermatozoides que adquieren capacidad fertilizante en "epoca reciente en las regiones proximales del epidídimo. Overstreet y Bedford (1976) informaron que no se observa un aumento de la mortalidad embrionaria en el conejo luego de la fertilización con espermatozoides extraídos de la porción distal del cuerpo del epidídimo. No obstante, en otros estudios realizados en conejos (Orgebin-Crist, 1969; Orgebin-Crist y Jahad, 1977; Brackett y col., (1978), ovejas (Fournier-Delpech y col., 1979) y ratas (Paz y col., 1978) se indicó que la fertilización en la que se emplean espermatozoides inmaduros o jóvenes provenientes de las regiones proximales del epidídimo causa una tasa de mortalidad embrionaria más alta comparada con la que se practica con espermatozoides eyaculados o maduros del epidídimo distal. Dado el desarrollo de vasoepididimostomías altas con técnicas de microcirugía y el empleo de espermatozoides de la cabeza del epidídimo para la fertilización in vitro y otras técnicas de reproducción asisitida, esta controversia y su relevancia en los seres humanos debe resolverse mediante estudios futuros.

Modificaciones bioquímicas en los espermatozoides durante la maduración epididimaria

Los espermatozoides sufren innumerables cambios moleculares y bioquímicos a medida que pasan por el epidídimo. El tema de la modificación del esperma en el epidídimo se revisó extensamente (Moore y Bedford, 1979; Olson y Orgebin-Crist, 1982; Brooks y Tiver, 1983; Jones, 1989). Si bien la información obtenida por estudios en seres humanos es escasa, las membranas superficiales espermáticas parecen adoptar una carga cada vez más negativa durante el tránsito epididimario (Bedford y col., 1973). Además, los grupos sulfhidrilos de la membrana espermática sufren oxidación de las uniones disulfuros (Reyes y col., 1976), como los grupos sulfhidrilos en las estructuras de la cabeza y el cuerpo del espermatozoide (Bedford y col., 1973). Bedford y col. (1973) sugirieron que la formación de uniones disulfuro intracelulares proporciona a la cola y a la cabeza del espermatozoide la rigidez estructural necesaria para lograr la motilidad progresiva y la penetración exitosa de los ovocitos.

Los estudios en animales de experimentación describieron otros cambios en la membrana del espermatozoide asociados con la migración epididimaria del espermatozoide, como la modificación postesticular de los componentes de la membrana, el agregado de componentes nuevos de membrana y la pérdida de componentes de la membrana espermática de origen testicular (véanse las revisiones efectuadas por Hammerstedt y Parks [1987] y Jones [1989]. Las modificaciones específicas son: alteraciones en las propiedades del espermatozoide para unirse a la lectina (Nicholson y col., 1977; Courtens y Fournier-Delpech, 1979; Olson y Danzo, 1981), contenido de fosfolípidos y lípidos (Dacheux y Laporte, 1977; Nikolopoulou y col., 1985), composición glucoproteica (Fournier-Delpech, 1977; Olson y Danzo, 1981; Brown y col., 1983), inmunorreactividad (Killian y Amann, 1973; Brooks y Tiver, 1983; Tezon y col., 1985) y características de yodación (Nicholson y col., 1979; Olson y Danzo,

1981). Orgebin-Crist y Fournier-Delpech (1982) demostraron que en la rata las modificaciones de la membrana espermática durante el pasaje a través del epidídimo provocan un aumento en la capacidad para adherirse a la zona pelúcida del ovocito. En época reciente Blobel y col. (1990) informaron que una glucoproteína integral de la membrana espermática de los cobayos (PH-30) se modifica durante el tránsito epididimario y sugirieron que esta proteína modificada funciona como una molécula de fusión esperma-ovocito durante la fertilización. Esta observación tan interesante proporciona un aporte valioso para la comprensión de la maduración de la fertilidad espermática en el epidídimo.

Los espermatozoides también sufren numerosos cambios metabólicos durante su paso por el epidídimo (véanse las revisiones efectuadas por Voglmayr [1975] y Dacheux y Paquignon [1980]). **En estudios realizados en animales de experimentación se describió la adquisición de un aumento en la capacidad para la glucólisis** (Hoskins y col., 1975), **cambios en el pH intracelular y en el contenido de calcio, modificación de la actividad de la adenilciclasa** (Casillas y col., 1980) **y alteraciones en el contenido celular de fosfolípidos y ácidos grasos símil fosfolípido** (Voglmayr, 1975). Se desconoce si hay modificaciones similares en los espermatozoides de seres humanos durante el pasaje por el epidídimo.

Factores que participan de la función epididimaria

Si bien aún no se conocen cabalmente los mecanismos por los que el epidídimo cumple sus funciones de transporte, maduración y almacenamiento de esperma, el consenso es que estos procesos están influenciados por líquidos y secreciones en la luz epididimaria (para consultar las revisiones, véanse los trabajos de Brooks [1979]; Cooper [1986] y Blaquier y col. [1989]). Turner y col. (1979a),Waites (1980), Orgebin-Crist (1981) y Robaire y Hermo (1988) revisaron los componentes de este líquido. Los estudios con animales de experimentación muestran que la composición bioquímica del líquido epididimario no solo difiere de la del suero, sino que también sufre cambios regionales dentro del epidídimo. Se recomienda al lector recurrir a las revisiones excelentes efectuadas por Turner (1979b) y Robaire y Hermo (1988) para un análisis más completo de la regionalización del líquido epididimario. Es suficiente indicar que la osmolaridad, el contenido electrolítico y la composición proteica del líquido luminal varían significativamente en las diferentes regiones del epidídimo. Esta compartimentalización del líquido puede reflejar la naturaleza multifuncional del epidídimo y es probable que sea la consecuencia de la vascularización diferencial a lo largo del túbulo epididimario, la semipermeabilidad de la barrera hematoepididimaria y la absorción selectiva y la secreción diferenciada de los componentes del líquido en toda la longitud del conducto. En este sentido, en numerosos estudios se describió la síntesis proteica regionalizada (Junera y col., 1988) y la expresión genética diferenciada (Brooks y col., 1986; Ghyselinck y col., 1989; Garrett y col., 1990; Kirchhoff y col., 1990) en regiones específicas del epidídimo.

Algunos de los componentes específicos del líquido epididimario identificado en estudios de laboratorio son la glicerolfosforilcolina, la carnitina y el ácido siálico. Además, el líquido epididimario contiene proteínas que, in vitro, poseen efectos fisiológicos sobre los espermatozoides. Algunos ejemplos de estas proteínas son la proteína para la motilidad hacia el frente (Brandt y col., 1978), el factor de supervivencia espermático (Morton y col., 1978), el factor sustentador de la motilidad progresiva (Sheth y col., 1981) el factor inhibidor de la motilidad espermática (Turner y Giles, 1982), la glucoproteína epididimaria acídica (Pholpramool y col., 1983) y las proteínas EP2 y EP3 que inducen la unión del espermatozoide a la zona pelúcida (Cuasnicu y col., 1984; Blaquier y col., 1988). Hay otras proteínas secretadas en regiones específicas del epidídimo y que luego se asocian con los espermatozoides (Kohane y col., 1980; Orgebin-Crist, 1981; Cornwall y col., 1990).

Control de la función epididimaria

La testosterona y la dehidrotestosterona se encuentran en el epidídimo del ser humano en concentraciones muy elevadas. No parece haber un gradiente de niveles de andrógenos en diferentes regiones del epidídimo (Leinonen y col., 1980). El enriquecimiento relativo de la dehidrotestosterona y los niveles elevados de 5α-reductasa en el epidídimo confirman la importancia de este andrógeno en la función epididimaria. Los datos obtenidos de estudios en animales revelan que las funciones del epidídimo son dependientes de andrógeno (véanse las revisiones de Orgebin-Crist y col. [1975], Turner y col. [1979b], y Brooks [1983]). Es evidente que la síntesis de algunas proteínas epididimarias está regulada por los andrógenos (Jones y col., 1980; Brooks, 1983; Charest y col., 1989; Toney y Danzo, 1989). La castración bilateral provoca no solo la pérdida de las proteínas epididimarias dependientes de andrógeno sino también pérdida de peso epididimario, alteración de la anatomía patológica luminal y modificaciones en la síntesis y la secreción de los componentes del líquido epididimario, como glicerilfosforilcolina, carnitina y ácido siálico. En última instancia, el epidídimo pierde la capacidad para mantener los procesos de maduración de la motilidad y la fertilidad espermática, así como el almacenamiento de esperma. La mayoría de estos procesos degenerativos pueden revertirse con terapia de reposición hormonal. No obstante, se cree que los efectos androgénicos en los segmentos iniciales del epidídimo están mediados por la testosterona ligada al PLA y quizá por otros factores testiculares. Al separar el testículo del epidídimo se evita el transporte de niveles típicamente altos de testosterona y PLA, lo que limita la capacidad de la testosterona exógena (o de la implantada) para revertir los efectos adversos de la pérdida de la fuente rica de testosterona testicular (Fawcett y Hoffer, 1979). La importancia que se le otorga a los niveles de andrógenos en la función epididimaria se basa en que las alteraciones en la función espermática se observan luego de días de tratamiento con estrógenos exógenos, más allá del efecto en la espermatogénesis.

En algunos estudios con animales de experimentación se indicó que, comparado con las glándulas sexuales accesorias, el epidídimo requiere niveles de andrógenos más altos para el mantenimiento de su estructura y funciones (Rajalakshmi y col., 1976). Los efectos reguladores del andrógeno en el epidídimo parecen estar mediados por la dehidrotestosterona, el andrógeno principal en los extractos de tejido epididimario (Vreeburg, 1975; Pujol y col., 1976) o por el 5α-androstano-3α, 17β-diol (3α-diol) (Lubicz-Nawrocki, 1973; Orgebin-Crist y col., 1975). La enzima Δ^4-5α-reductasa, que cataliza la formación de dehidrotestosterona a partir de testosterona y la 3α-hidroxiesteroide deshidrogenasa, que convierte dehidrotestosterona en 3α-diol, están presentes en el epidídimo y se localizan en las fracciones subcelulares de los homogenados epididimarios de los seres humanos (Kinoshita y col., 1980; Larminat y col., 1980) y animales de experimentación (Robaire y col., 1977; Scheer y Robaire, 1983).

En estudios realizados en ratas se demostró que las funciones epididimarias también están influenciadas por la temperatura (Foldesy y Bedford, 1982; Wong y col., 1982). La localización abdominal del epidídimo provoca la exposición a la temperatura corporal, lo que causa la pérdida de las funciones de almacenamiento de esperma y de transporte de electrólitos. Se desconoce si las funciones del epidídimo del ser humano también son afectadas por la temperatura corporal. En los seres humanos, a la hora de investigar las relaciones entre el varicocele o la criptorquidia y la infertilidad masculina debe tomarse en cuenta la influencia de la temperatura sobre la función epididimaria.

La evidencia obtenida en estudios realizados en la rata sugiere también que la capacidad del epidídimo para almacenar espermatozoides puede estar influenciada por el sistema nervioso simpático. La desnervación quirúrgica parcial del epidídimo provocó una acumulación anormal de espermatozoides en la cola del epidídimo y un descenso en la velocidad de desplazamiento curvilínea y en línea recta de los espermatozoides retenidos (Billups y col., 1990a; 1990b). Estos resultados sugieren que la desnervación simpática química o quirúrgica, o el traumatismo nervioso, pueden ejercer un efecto adverso posterior en la fertilidad.

ESPERMATOZOIDES

Para las revisiones sobre la función y la estructura del esperma, se aconseja al lector que consulte los trabajos de Fawcett y Bedford (1979), Tash y Means (1988), Garbers (1989), Lindemann y Kanous (1989) y Majumder y col., (1990). Los espermatozoides maduros almacenados en la cola del epidídimo y en el conducto deferente son células muy diferenciadas (fig. 42-20). Los espermatozoides de seres humanos miden alrededor de 60 μm de longitud (Fléchon y Hafez, 1976). **La cabeza ovalada del espermatozoide, de unos 4,5 μm de largo y 3 μm de ancho, está formada por un núcleo que contiene material cromatínico muy compacto y un acrosoma, un orgánulo ligado a la membrana que contiene las enzimas necesarias para la penetración de las capas externas del ovocito antes de la fertilización** (Chang y Hunter, 1975; Yanagimachi, 1978). **La parte media del espermatozoide es un segmento muy organizado compuesto por mitocondrias dispuestas en sentido helicoidal que rodean un grupo de fibras densas externas y la estructura microtubular característica 9 + 2 del axonema espermático. Se cree que las fibras densas externas, ricas en uniones disulfuro, proporcionan la rigidez necesaria a la cola del espermatozoide para la motilidad progresiva** (Bedford y col., 1973).

La mitocondria espermática contiene las enzimas necesarias para el metabolismo oxidativo y la producción de ATP, la fuente principal de energía de la célula. El axonema espermático posee las enzimas y las proteínas estructurales necesarias para la transducción de la energía química del ATP en el movimiento mecánico que da origen a la motilidad. Las fibras densas externas y las estructuras axonémicas presentes en el segmento medio continúan, con pequeñas modificaciones, a lo largo del segmento principal del espermatozoide, rodeado por una vaina fibrosa. Las fibras densas externas terminan en el extremo distal del segmento principal, para convertir a los axonemas en la estructura principal en el segmento terminal. Excepto por el segmento terminal, el espermatozoide está envuelto por una membrana plasmática muy especializada que regula el movimiento transmembranoso de iones y otras moléculas (Friend, 1989). Además, los estudios efectuados en ratones muestran que la membrana plasmática que recubre la cabeza del espermatozoide contiene proteínas especializadas que participan en las interacciones con el ovocito durante los primeros estadios de la fertilización (para consultar las revisiones, véase Dietl y Rauth [1989] y Saling [1989]). En particular, las proteínas ligadoras de carbohidratos de la membrana espermática interactúan con la proteína ZP3 específica de especie en la zona pelúcida del ovocito, causando en primer lugar la unión del espermatozoide a la zona y luego la inducción de la reacción acrosómica (véanse O'Rand [1988]; Wassarman [1988]; Shabanowitz [1990]; Dietl y Rauth [1989]). Primakoff (1987) describió otra proteína de membrana espermática, la PH30. Ésta se encuentra presente en el espermatozoide testicular, se modifica a una forma activa durante la migración espermática a través del epidídimo y funciona como una proteína de fusión entre el espermatozoide y las membranas plasmáticas del ovocito durante la fertilización (Blobel y col., 1990).

El espermatozoide funcionalmente competente es resultado de procesos complejos de espermatogénesis y maduración epididimaria. Dada su morfología y fisiología muy especializada, los espermatozoides resultantes son maravillosamente aptos para su cumplir su único objetivo, la reproducción.

Efectos de las secreciones de las glándulas sexuales accesorias en la función espermatozoidea

La variabilidad de la estructura de las glándulas sexuales accesorias en diferentes mamíferos es asombrosa. Mientras los gatos y los perros no poseen vesículas semi-

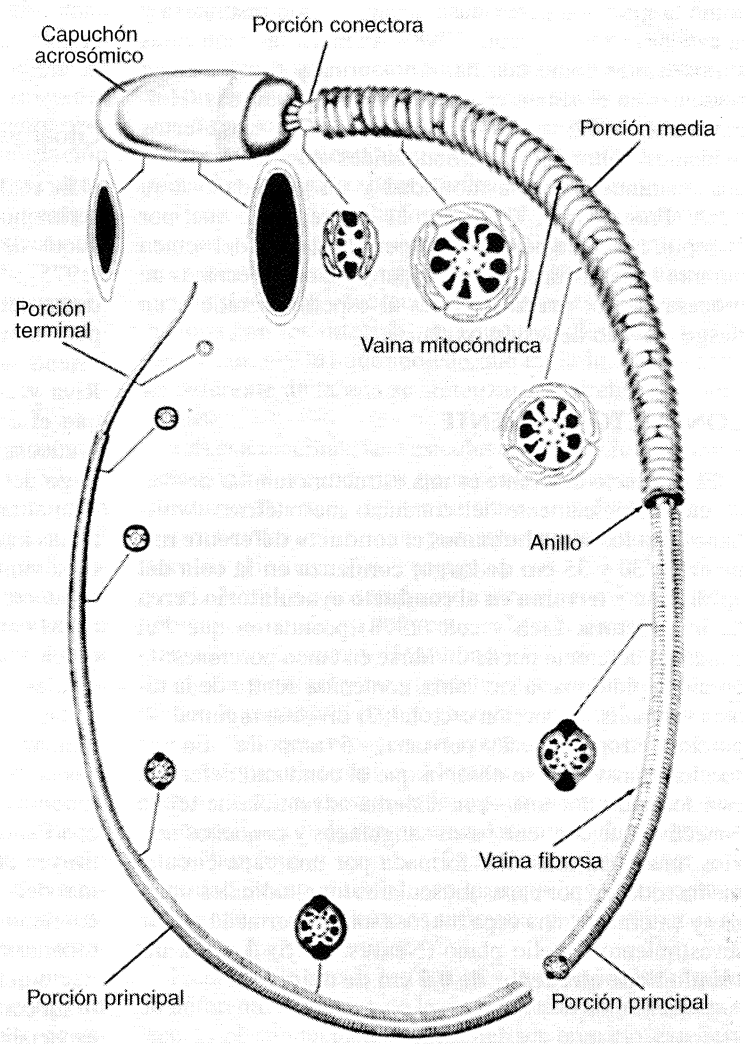


Fig. 42-20. Diagrama de un espermatozoide típico de un mamífero. La membrana plasmática se omitió para ilustrar los componentes principales de los espermatozoides. Las imágenes de cortes transversales muestran la orientación de las estructuras celulares internas. (De Fawcett DW:. The mammalian spermatozoon. Dev Biol 1975;44:394-436.)

nales, los roedores las tienen bien desarrolladas, junto con glándulas de coagulación y próstatas. Hay un modo efectivo de atrapar a los espermatozoides dentro de la vagina para cada especie. En los perros, el pene queda "ajustado" en la vagina debido a la tumefacción de un bulbo peneano, que atrapa en forma eficaz a los espermatozoides eyaculados en la vagina por medios mecánicos. Si bien esto resulta factible en un carnívoro, los roedores desarrollaron la capacidad para producir un tapón copulatorio efectivo que no necesita que los animales machos y hembras permanezcan unidos luego del coito, pero mantienen a los espermatozoides en la vagina por encima del tapón (en yuxtaposición con el cuello).

En los seres humanos el semen mantiene la capacidad inicial para la coagulación y a continuación es licuada por proteasas inducidas por la próstata, sobre todo el antígeno prostático específico. No está claro cuál es el mecanismo mediante el que el coágulo del semen del ser humano mantiene los espermatozoides dentro de la vagina. Luego de la eyaculación, los espermatozoides deben pasar hacia el moco cervical y atravesarlo y a continuación pasar a través del útero para entrar al oviducto, donde se produce naturalmente la fertilización. El transporte uterino toma 5 a 68 minutos. Durante su estadía en el tracto reproductivo femenino, los espermatozoides deben sufrir un proceso conocido como capacitación antes de la fertilización del ovocito. Ésta presenta diferentes grados para cada espermatozoide. Durante la capacitación se produce una serie de modificaciones desde el punto de vista estructural y bioquímico, pero los cambios más notables son la reacción acrosómica y el desarrollo de motilidad hiperactiva (Yanagimachi, 1994). No está claro si las secreciones prostáticas o seminales contribuyen con el proceso de capacitación. Para otras revisiones sobre la función del esperma durante la fertilización –unión al ovocito y reaccion acrosómica– véanse los artículos de Garbers (1989), Dietl y Rauth (1989) y Saling (1989).

Las propiedades bioquímicas del semen que sustentan la función espermatozoica aún no se aclaran. La fructosa, producida en las vesículas seminales, proporciona una fuente de energía para los espermatozoides eyaculados. Algunas macromoléculas, como la albúmina, contribuyen con el sostén y la estimulación de los espermatozoides (White y col., 1987). La función mejor descrita del semen del ser humano es su capacidad para proporcionar protección antioxidante a los espermatozoides que son muy sensibles a los efectos de los oxidantes (Jones y col., 1979). El semen es rico en enzimas antioxidantes,

como la glutatión peroxidasa, la superóxido dismutasa y la catalasa (Yeung y col., 1998). Además, las moléculas antioxidantes como taurina, hipotaurina y tirosina están presentes en el semen en concentraciones elevadas (Holmes y col., 1992; van Overveld y col., 2000). Los efectos oxidantes sobre los espermatozoides pueden provocar una disminución de la motilidad y un gran daño a su DNA (Fraga y col., 1996). No es sorprendente que, por ejemplo, la separación de los espermatozoides del semen durante la centrifugación del esperma u otras técnicas de procesamiento, pueda exponer al espermatozoide a un riesgo elevado de lesión oxidativa.

CONDUCTO DEFERENTE

El conducto deferente es una estructura tubular derivada embriológicamente del conducto mesonéfrico (wolffiano). **En los seres humanos el conducto deferente mide entre 30 y 35 cm de largo; comienza en la cola del epidídimo y termina en el conducto eyaculatorio cerca de la próstata.** Lich y col. (1978) postularon que: "el conducto deferente puede dividirse en cinco porciones: 1) porción epididimaria sin vaina, contenida dentro de la túnica vaginalis, 2) porción escrotal; 3) división inguinal; 4) porción retroperitoneal o pelviana, y 5) ampolla". En una sección transversal se observa que el conducto deferente está formado por una vaina externa adventicia de tejido conectivo que contiene vasos sanguíneos y pequeños nervios, una capa muscular formada por una capa circular media rodeada por capas musculares longitudinales internas y externas, y una capa mucosa interna formada por un revestimiento epitelio plano (Neaves, 1975). **La luz del túbulo tiene alrededor de 0,5 cm de diámetro.**

Vascularización e inervación

El conducto deferente está irrigado por la arteria deferencial a través de la arteria vesical inferior (Harrison, 1949b). Kormano y Reijonen (1976) descubrieron que la microvascularización de la porción sin vaina del conducto deferente del ser humano se divide en una red externa en la capa adventicia y una capilar subepitelial interna.

El conducto deferente del ser humano está inervado por los sistemas nerviosos simpático y parasimpático (Sjostrand, 1965). La inervación colinérgica cumple una función menor en la actividad motora del conducto deferente (Baumgarten y col.,1975). Al contrario, **el conducto deferente del ser humano posee una rica inervación simpaticoadrenérgica** (Sjostrand, 1965; Alm, 1982; McConnell y col., 1982) derivada de los nervios hipogástricos a través del nervio presacro (Batra y Lardner, 1976). Es interesante observar que el conducto deferente recibe un tipo especial de nervio adrenérgico corto (Sjostrand, 1965). McConnell y col. (1982) informaron que se observaron fibras nerviosas adrenérgicas en las tres capas de la túnica muscularis, aunque se concentran sobre todo en la capa longitudinal externa. Se identificaron otras neuronas que contienen sustancias neurotransmisoras (Alm, 1982; McConnell y col., 1982). No obstante, resta probar si estos otros neurotransmisores son importantes en las funciones fisiológicas del conducto deferente.

Citoarquitectura del conducto deferente

Se realizaron numerosos estudios en animales de experimentación que describen la citoarquitectura del conducto deferente (para una revisión, véase Hamilton, [1975]). Se presentaron descripciones similares del conducto deferente del ser humano basadas en observación por microscopio electrónico (Popovic y col., 1973; Friend y col., 1976; Hoffer, 1976; Paniagua y col., 1981; Riva y col., 1982). Paniagua y col. (1981) observaron que el conducto deferente estaba rodeado por epitelio seudoestratificado, la altura del epitelio disminuía a lo largo del conducto, las hojas longitudinales del epitelio eran simples en la región proximal, para tornarse complejas hacia los segmentos distales y el grosor de toda la capa muscular disminuía en forma gradual a lo largo del conducto deferente. Hoffer (1976) y Paniagua y col. (1981) informaron que el epitelio seudoestratificado que rodea a la luz del conducto deferente está compuesto por células basales y tres tipos de células planas, altas y delgadas. Estas últimas se extienden desde la base del epitelio hacia la luz, son células principales, cilíndricas y ricas en mitocondrias. Todas estas células presentan estereocilias y núcleos espiralados irregulares. De acuerdo con Paniagua y col. (1981) las células principales constituyen el tipo celular más frecuente en la porción proximal del conducto deferente. Al contrario, la porción que contiene las células cilíndricas y las que son ricas en mitocondrias aumenta hacia el extremo terminal del conducto deferente.

La complejidad de las capas musculares, la inervación especializada y claramente adrenérgica, la variedad de células epiteliales en la capa mucosa y las características estructurales variables desde el extremo proximal hasta el distal sugieren que en los seres humanos el conducto deferente es más que un conducto pasivo para el transporte de esperma desde la cola del epidídimo hasta la uretra.

Función del conducto deferente

Transporte de espermatozoides

Hay numerosas teorías para explicar el transporte de espermatozoides a través del conducto deferente en los seres humanos (Gunha y col., 1975; Neaves, 1975; Batra y Lardner, 1976). Lamentablemente los datos que sustentan esta teoría son fragmentados y el tema continúa sin resolverse. No obstante, se efectuaron numerosas observaciones pertinentes. El conducto deferente del ser humano parece presentar una motilidad espontánea (Ventura y col., 1973). También posee la capacidad para responder cuando se estira (Bruschini y col., 1977). Por último, el contenido del conducto puede ser impulsado dentro de la uretra por las potentes contracciones peristálticas que pueden ser inducidas por estimulación eléctrica del nervio hipogástrico (Bruschini y col., 1977) o

por neurotransmisores adrenérgicos (Ventura y col., 1973; Bruschini y col., 1977; Lipschultz y col., 1981). **Inmediatamente antes de la emisión, se produce un transporte rápido y efectivo de los espermatozoides desde el epidídimo distal y el conducto deferente proximal, que parece relacionarse con la estimulación simpática. Este transporte eficiente de espermatozoides refleja que el conducto deferente posee la mayor relación músculo-luz de todas las vísceras huecas del cuerpo humano.**

En el varón las reservas epididimarias de espermatozoides totalizan alrededor de 182 millones de espermatozoides, con el 26% en la cabeza, el 23% en el cuerpo y el 52% en la cola. Los tiempos de tránsito a través de la cabeza, el cuerpo y la cola se estimaron en 0,7; 0,7 y 1,8 días, respectivamente. Las reservas de espermatozoides en el conducto deferente se calcularon en unos 130 millones de espermatozoides. Por lo tanto, una proporción significativa de los espermatozoides en el eyaculado del ser humano parece almacenarse en el conducto deferente, con poco menos de la mitad de los espermatozoides del eyaculado almacenados en la cola del epidídimo (Amann y Howards, 1980). Aún no se evaluó en forma apropiada el efecto de la frecuencia de la eyaculación de acuerdo con estos cálculos.

Prins y Zaneveld (1979; 1980a, 1980b) obtuvieron resultados interesantes con respecto al transporte de espermatozoides a través del conducto deferente durante el descanso sexual, luego de la estimulación sexual y luego de la eyaculación. Empleando al conejo como modelo demostraron que **"durante el descanso sexual, el contenido epididimario se transportaba hacia distal a través del conducto deferente hacia la uretra en pequeñas cantidades y a intervalos irregulares," lo que avala la idea de que la eliminación uretral actúa como un mecanismo para liberar al epidídimo del exceso de espermatozoides.** Además, mostraron que cuando se estimulaba sexualmente a los conejos, los espermatozoides se transportaban desde la cola del epidídimo y el conducto deferente proximal hacia el conducto deferente distal. Si se producía una eyaculación, los espermatozoides se impulsaban hacia la uretra.

Luego de la estimulación sexual o eyaculación, se observó un fenómeno interesante. El contenido del conducto deferente se propulsaba otra vez hacia el epidídimo proximal y aúun hasta la cola del epidídimo porque la porción distal del conducto deferente se contraía con mayor amplitud, frecuencia y duración que la porción proximal del conducto deferente (Prins y Zaneveld, 1980b). Es importante remarcar que este proceso se revirtió durante el descanso sexual prolongado y que el exceso de espermatozoides de la cola del epidídimo derivados de la producción diaria de espermatozoides se transportó hacia distal una vez más. De acuerdo con estos resultados se interpretó que en los conejos el conducto deferente cumple un papel importante no solo en el transporte del esperma durante la actividad sexual sino también en el mantenimiento de las reservas epididimarias de espermatozoides. Resta observar si en el conducto deferente de los seres humanos se ponen en marcha mecanismos similares para el transporte de esperma.

Absorción y secreción

De acuerdo con un criterio morfológico se sugirió que el conducto deferente del ser humano puede tener funciones de absorción y secreción (Hoffer, 1976; Paniagua y col., 1981). Lamentablemente no hay resultados experimentales adecuados para confirmar esta idea.

Hoffer (1976) y Paniagua y col., (1981) informaron que las células principales del conducto deferente humano poseen las características típicas de las células capaces de sintetizar y secretar glucoproteínas. Esto se correlaciona con los informes de Gupta y col. (1974) y Bennett y col. (1974) que indican que en la luz del conducto deferente de la rata se sintetizan y secretan glucoproteínas.

Las estereocilias, las vesículas apicales y los lisosomas primarios y secundarios de las células principales en el conducto deferente del ser humano también son características de las células que participan en las funciones absortivas (Hoffer, 1976; Paniagua y col., 1981; Murakami y col., 1988). Se observó absorción de proteínas de la luz tubular del conducto deferente en la rata (Friend y Farquhar, 1967). Cooper y Hamilton (1977) demostraron que la región terminal y las glándulas del conducto deferente tienen la capacidad para fagocitar y absorber espermatozoides. De acuerdo con imágenes obtenidas mediante microscopio electrónico, Murakami y col. (1988) informaron sobre la presencia de espermiofagia por las células epiteliales en la región ampular del conducto deferente en hombres y monos (1982). Resta determinar si la cantidad de espermiofagia en la ampolla y otras regiones del conducto excurrente es suficiente para eliminar el exceso de espermatozoides.

Es probable que la estructura y la función del conducto deferente dependan de la estimulación andrógena, porque 1) el conducto deferente del ser humano convierte testosterona en dehidrotestosterona (Dupuy y col., 1979); 2) la castración causa atrofia del –y el tratamiento con testosterona, restablecimiento– conducto en el mono (Dinakar y col., 1977), y 3) las contracciones espontáneas y las realizadas por estimulación α-adrenérgica y β-adrenérgica del conducto deferente de la rata se alteran por la castración o el tratamiento con testosterona (Borda y col., 1981).

RESUMEN

El eje hipotálamo-hipofisario-gonadal porporciona una secreción pulsátil de GnRH y luego liberación de LH y FSH desde la hipófisis para estimular la espermatogénesis y la producción de espermatozoides. Los pulsos de GnRH se liberan cada 90 a 120 minutos. La variación diurna de la testosterona provoca niveles más elevados de testosterona durante la mañana que los observados en horas de la tarde y la noche. El testículo es una estructura especializada que funciona en forma óptima a 2°C a 4°C por debajo de la temperatura corporal. La espermatogénesis es menos eficiente en los seres humanos que en otros animales. El proceso de espermatogénesis y espermiogénesis dura al-

rededor de 64 días en los seres humanos y produce una célula germinativa haploide que adquiere una capacidad natural para fertilizar ovocitos durante el transporte epididimario. La espermatogénesis es un proceso dependiente de andrógeno que transcurre en forma óptima con niveles muy elevados de testosterona testicular. Los espermatozoides que abandonan los testículos no son móviles y poseen una capacidad limitada para la fertilización sin asistencia. Luego del transporte a través del epidídimo (que dura entre 2 y 11 días), los espermatozoides ya son móviles y capaces de fertilizar por sí solos. Inmediatamente antes de la emisión, se transportan con rapidez a los conductos eyaculatorios desde el epidídimo distal. La función espermatozoica no se detiene en el momento de la fertilización; los husos espermáticos participan incluso del desarrollo embrionario.

BIBLIOGRAFÍA

Agger P: Scrotal and testicular temperature: Its relation to sperm count before and after operation for varicocele. Fertil Steril 1971:22:286-297.

Alexander NJ: Prenatal development of the ductus epididymis in the rhesus monkey: The effects of fetal castration. Am J Anat 1972:135:119-134.

Allan DJ, Harmon BV, Roberts SA: Spermatogonial apoptosis has three morphologically recognizable phases and shows no circadian rhythm during normal spermatogenesis in the rat. Cell Prolif 1992:25:241-250.

Alm P: On the autonomic innervation of the human vas deferens. Brain Res Bull 1982;9:673-677.

Amann RP: A critical review of methods for evaluation of spermatogenesis from seminal characteristics. J Androl 1981:2:37.

Amann RP, Almquist JO: Reproductive capacity of dairy bulls: VI. Effect of unilateral vasectomy and ejaculation frequency on sperm reserves: Aspects of epididymal physiology. J Reprod Fertil 1961;3:260.

Amann RP, Howards SS: Daily spermatozoal production and epididymal spermatozoal reserves of the human male. J Urol 1980:124:211-215.

Anderson IM, Dietschy JM: Regulation of sterol synthesis in 15 tissues of rat: II. Role of rat and human high and low density plasma lipoproteins and of rat chylomicron remnants. J Biol Chem 1977;252:3652-3656.

Anderson RA, Sharpe RM: Regulation of inhibin production in the human male and its clinical applications. Int J Androl 23:136-144.

Ascoli M, Segaloff DL: Regulation of the differentiated functions of Leydig tumor cells by epidermal growth factor. Ann N Y Acad Sci 1989;564:99-115.

Bardin CW, Cheng CY, Mustow NA, Gunsalus GL: The Sertoli Cell. New York, Raven, 1988.

Bardin CW, Morris PL, Shaha C, et al: 1989. Inhibin structure and function in the testis. Ann N Y Acad Sci 1989;564:10-23.

Bartke A: Role of growth hormone and prolactin in the control of reproduction: What are we learning from transgenic and knock-out animals? Steroids 1999:64:598-604.

Batra SK, Lardner TJ: Sperm transport in the vas deferens. In Hafez ESE (ed): Human Semen and Fertility Regulation in Men. St. Louis, CV Mosby, 1976, p 100.

Baumgarten HG, Falck B, Holstein AF, et al: Adrenergic innervation of the human testis, epididymis, ductus deferens and prostate: A fluorescence microscopic and fluorimetric study. Z Zellforsch Mikrosk Anat 1968;90:81-95.

Baumgarten HG, Holstein AF: Catecholaminehaltige Nervenfasem im Hoden des Menschen. Z Zellforsch Mikrosk Anat 1967;79:389.

Baumgarten HG, Holstein AF, Rosengren E: Arrangement, ultrastructure, and adrenergic innervation of smooth musculature of the ductuli efferentes, ductus epididymis and ductus deferens of man. Z Zellforsch Mikrosk Anat 1971;120:37.

Baumgarten HG, Owan C, Sjoberg NO: Neural mechanisms in male fertility. In Sciarra JJ (ed): Control of Male Fertility. New York, Harper & Row, 1975, p 26.

Bayard F, Boulard PY, Huc A, Pontonnier F: Arterio-venous transfer of testosterone in the spermatic cord of man. J Clin Endocrinol Metab 1975;40:345.

Beck EM, Schlegel PN, Goldstein M: Intraoperative varicocele anatomy: A macroscopic and microscopic study. J Urol 1992;148:1190-1194.

Bedford JM: Effect of duct ligation on the fertilizing ability of spermatozoa from different regions of the rabbit epididymis. J Exp Zool 1967; 166:271.

Bedford JM: Report of a workshop. Maturation of the fertilizing ability of mammalian spermatozoa in the male and female reproductive tract. Biol Reprod 1974;11:346.

Bedford JM: Maturation, transport and fate of spermatozoa in the epididymis. In Greep RO. Astman EB (eds): Handbook of Physiology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1975, pp 303-317.

Bedford JM: The bearing of epididymal function in strategies for in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. Ann N Y Acad Sci 1988;541:284-91.

Bedford JM, Calvin HI, Cooper GW: The maturation of spermatozoa in the human epididymis. J Reprod Fertil 1973;18:199.

Bellve AR, Zheng W: Growth factors as autocrine and paracrine modulators of male gonadal functions. J Reprod Fertil 1989;85:771-793.

Bennett G, Leblond CP, Haddal A: Migration of glycoprotein from the Golgi apparatus to the surface of various cell types as shown by autoradiography after labelled fucose injection into rats. J Cell Biol 1974;60:58.

Billups KL, Tillman S, Chang TSK: Ablation of the inferior mesenteric plexus in the rat: Alteration of sperm storage in the epididymis and vas deferens. J Urol 1990a;143:625-629.

Billups KL, Tillman S, Chang TSK: Reduction of epididymal sperm motility after ablation of the inferior mesenteric plexus in the rat. Fertil Steril 1990b;53:1076-1082.

Blaquier J, Cameo MS, Dawidowski A, et al: On the role of epididymal factors in sperm maturation in man. Serono Symp Publ 1989;53:37-44.

Blaquier JA, Cameo MS, Cuasnicu PS, et al: The role of epididymal factors in human sperm fertilizing ability. Ann N Y Acad Sci 1988; 541:292-296.

Blobel CP, Myles DG, Primakoff P, White JM: Proteolytic processing of a protein involved in sperm-egg fusion correlates with acquisition of fertilization competence. J Cell Biol 1990; 111 :69-78.

Blume-Jensen P, Jiang G, Hyman R, et al: Kit/stem cell factor receptor-induced activation of phosphatidylinositol 3-kinase is essential for male fertility. Nat Genet 2000:24:157-162.

Borda E, Agostini M, Gimeno MF, Gimeno AL: Castration alters the stimulatory and inhibitory adrenergic influences on isolated rat vas deferens. Pharmacol Res Commun 1981;13:981.

Brackett BJ, Hall JL, Oh YK: In vitro fertilizing ability of testicular, epididymal, and ejaculated rabbit spermatozoa. Fertil Steril 1978;29:571.

Brandell RA, Mielnik A, Liotta D, et al: AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: Preliminary report of a prognostic genetic test. Hum Reprod 1998;13:2812-2815.

Brandt H, Acott TS, Johnson DJ, Hoskins DD: Evidence for an epididymal origin of bovine sperm forward motility protein. Biol Reprod 1978;19:830.

Bremner WJ, Matsumoto AM, Sussman AM, Paulsen CA: Follicle-stimulating hormone and human spermatogenesis. J Clin Invest 1981;68:1044.

Brooks DE: Epididymal functions and their hormonal regulation. Aust J Biol Sci 1983;36:205-221.

Brooks DE, Means AR, Wright EJ, et al: Molecular cloning of the cDNA for two major androgen-dependent secretory proteins of 18.5 kilodaltons synthesized by the rat epididymis. J Biol Chem 1986;26:4956-4961.

Brooks DE, Tiver K: Analysis of surface proteins of rat spermatozoa during epididymal transit and identification of antigens common to spermatozoa, rete testis fluid, and cauda epididymal plasma. J Reprod Fertil 1983:71:249-257.

Brooks DW: Biochemical environment of sperm maturation. In Fawcett DW, Bedford JM (eds): The Spermatozoon. Baltimore, Urban & Schwarzenberg, 1979, pp 23-34.

Brown CR, von Glos KI, Jones R: Changes in plasma membrane glycoproteins of rat spermatozoa during maturation in the epididymis. J Cell Biol 1983;96:256-264.
Brown TR: Human androgen insensitivity syndrome. J Androl 1995;16: 299-303.
Bruschini H, Schmidt RA, Tanagho EA: Studies on the neurophysiology of the vas deferens. Invest Urol 1977;15: 112.
Canovatchel WJ, Volquez D, Huang S, et al: Luteinizing hormone pulsatility in subjects with 5-alpha-reductase deficiency and decreased dihydrotestosterone production. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:916-921.
Caprio M, Isidori AM, Carta AR, et al: Expression of functional leptin receptors in rodent Leydig cells. Endocrinology 1999;140:4939-4947.
Casillas ER, Elder CM, Hoskins DD: Adenylate cyclase activity of bovine spermatozoa during maturation in the epididymis and the activation of sperm particulate adenylate cyclase by GTP and polyamines. J Reprod Fertil 1980;59:297.
Catt KJ, Dufau ML: Basic concepts of the mechanism of action of peptide hormones. Biol Reprod 1976;14:1.
Chan SYW, Loh TT, Wang C: Seminal plasma transferrin and seminiferous tubular dysfunction. Fertil Steril 1986;45:687.
Chandley AC, Cooke HJ: Human male fertility—Y-linked genes and spermatogenesis. Hum Mol Genet 1994;3:1449-1452.
Chlmg MC, Hunter RHF: Capacitation of mammalian sperm: Biological and experimental aspects. In Greep RO, Astman EB (eds): Handbook of Physiology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1975, p 339.
Charest NJ, Petrusz P, Ordronneau P, et al: Developmental expression of an androgen-regulated epididymal protein. Endocrinology 1989;125:942-994.
Charreau EH, Calvo JC, Nozu K, et al: Hormonal modulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity in gonadotropin-stimulated and -desensitized testicular Leydig cells. J Biol Chem 1981;256: 12719-12724.
Chemes H, Dym M, Fawcett DW, et al: Pathophysiological observations of Sertoli cells in patients with germinal aplasia or severgerm cell depletion: Ultrastructural findings and hormone levels. Biol Reprod 1977;17:108.
Christensen AK: Leydig cells. In Greep RO, Astwood EB (eds): Handbook of Physiology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1975, pp 339-351.
Cigorraga SB, Chemes H, Pellizzari E: Steroidogenic and morphogenic characteristics of human peritubular cells in culture. Biol Reprod 1994; 51:1193-1205.
Clarke IJ, Rao A, Fallest PC, Shupnik MA: Transcription rate of the follicle stimulating hormone (FSH) beta subunit gene is reduced by inhibin in sheep but this does not fully explain the decrease in mRNA. Mol Cell Endocrinol 1993;91:211-216.
Clavert A, Cranz C. Brun B: Epididymal vascularization and microvascularization. In Bollack A, Clavert A (eds): Progress in Reproductive Biology. Basel, S Karger, 1981, p 48.
Clement K, Vaisse C, Lahlou S, et al: A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. Nature 1998; 392:398-401.
Clermont Y: The cycle of the seminiferous epithelium in man. Am J Anat 1963; 112:35.
Clermont Y: 1972. Kinetics of spermatogenesis in mammals: Seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal. Physiol Rev 1972;52: 198.
Collin O, Lissbrant E, Bergh A: Atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and c-type natriuretic peptide: Effects on testicular microcirculation and immunohistochemical localization. Int J Androl 1997;20:55-60.
Connell CJ: The Sertoli cell of the sexually mature dog. Anat Rec 1974; 178:333.
Cook IC, Klinefelter GR, Hardisty JF, et al: Rodent Leydig cell tumorigenesis: A review of the physiology, pathology, mechanisms, and relevance to humans. Crit Rev Toxicol 1999;29:169-261.
Cooke BA: 1996. Transduction of the luteinizing hormone signal within the Leydig cell. In Payne AH, Hardy MP, Lussell D (eds): The Leydig cell. Vienna, Ill, Cache River, 1996, pp 351-364.
Cooper TG: The Epididymis, Sperm Maturation and Fertilization. Berlin, Springer-Verlag, 1986.
Cooper TG, Hamilton DW: Phagocytosis of spermatozoa in the terminal region and gland of the vas deferens of the rat. Am J Anat 1977;150: 247.
Cooper TG, Orgebin-Crist MC: Effect of aging on the fertilizing capacity of testicular spermatozoa from the rabbit. Biol Reprod 1977;16: 258-266.
Cornwall GA, Vreeburg IT, Holland MK, Orgebin-Crist MC: Interactions of labeled epididymal secretory proteins with spermatozoa after injection of 35S-methionine in the mouse. Biol Reprod 1990;43:121-129.
Cosentino MJ, Cockett AT: Structure and function of the epididymis. Urol Res 1986;14:229-240.
Courot M: Transport and maturation of spermatozoa in the epididymis of mammals. In Bollack C, Clavert A (eds): Progress in Reproductive Biology. Basel, S Karger, 1981, p 67.
Courtens IL, Fournier-Delpech S: Modifications in the plasma membranes of epididymal ram spermatozoa during maturation and incubation in utero. J Ultrastruct Res 1979;68:136.
Cuasnicu PS, Bedford IM: The effect of moderate epididymal aging on the kinetics of the acrosome reaction and fertilizing ability of hamster spermatozoa. Biol Reprod 1989;40:1067-1073.
Cuasnicu PS, Gonzales-Echeverria F, Piazza A, et al: Epididymal proteins mimic the androgenic effect of zona pellucida recognition by immature hamster spermatozoa. J Reprod Fertil 1984;71:427-431.
Culty M, Li H, Boujrad N, et al: In vitro studies on the role of the peripheral-type benzodiazepine receptor in steroidogenesis. J Steroid Biochem Mol Biol 1999;69:123-130.
Cummuns JM, Jequier AM: Treating male infertility needs more clinical andrology, not less. Hum Reprod 1994;9:1214-1219.
Dacheux JL, Laporte P: Influence of testicular fluid, spermatozoa and androgens on physiological activity of rat epididymis. C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D 1977; 11: 175-178.
Dacheux IL, Paquignon M: Relations between the fertilizing ability, motility and metabolism of epididymal spermatozoa. Reprod Nutr Dev 1980;20:1085-1089.
Davis AG, Horowitz AM: Age-related differences in the response of the isolated testicular capsule of the rat to norepinephrine, acetylcholine and prostaglandins. J Reprod Fertil 1978;54:269-274.
Davis JE: Treatment of epididymitis. Mod Treat 1970;7:1036-4103.
Davis JR: Myogenic tone of the rat testicular subcapsular artery has a role in autoregulation of testicular blood supply. Biol Reprod 1990; 42:727-735.
Davis JR, Langford GA: Response of the testicular capsule to acetyl choline and noradrenaline. Nature 1969;222:386.
deKretser DM, Burger HG: Ultrastructural Studies of the Human Sertoli Cell in Normal Men and Males with Hypogonadotropic Hypogonadism Before and After Gonadotropic Treatment. New York, Wiley Interscience, 1972.
deKretser DM, Kerr IB: The Cytology of the Testis. New York, Raven, 1988.
deKretser DM, Meinhardt A, Meehan T, et al: The roles of inhibin and related peptides in gonadal function. Mol Cell Endocrinol 2000;161: 43-46.
deKretser DM, Robertson DM: The isolation and physiology of inhibin and related proteins. Biol Reprod 1989;40:33-47.
de Santa Barbara P, Moniot B, Poulat F, Berta P: Expression and subcellular localization of SF-I, SOX9, WTI, and AMH proteins during early human testicular development. Dev Dyn 2000;217:293-298.
Dearth RK, Hiney JK, Dees WL: Leptin acts centrally to induce the prepubertal secretion of luteinizing hormone in the female rat. Peptides 2000;21:387-392.
Desjardins C: The microcirculation of the testis. Ann N Y Acad Sci 1989; 564:243-249.
Dietl JA, Rauth G: Molecular aspects of mammalian fertilization. Hum Reprod 1989;4:869-875.
Dinakar RA, Dinaker N, Prasad MRN: Response of the epididymis, ductus deferens and accessory glands of the castrated prepubertal rhesus monkey to exogenous administration of testosterone of 5-dihydrotestosterone. Indian J Exp Biol 1977;15:829.
DiZerga GS, Sherins RJ: Endocrine control of adult testicular function. In Burger H, DeKretser D (eds): The Testis. New York, Raven, 1981, p 127.
Dufau ML, Catt KJ: Gonadotrophin receptors and regulation of steroidogenesis in the testis and ovary. Vitam Horm 1978;36:461.
Dufau ML, Hsueh AJ, Cigorraga S, et al: Inhibition of Leydig cell function through hormonal regulatory mechanisms. Int J Androl 1978;2:193.

Dupuy GM, Boulanger KD, Roberts KD, et al: Metabolism of sex steroids in the human and canine vas deferens. Endocrinology 1979;104:1553.
Dym M: The fine structure of the monkey Sertoli cell and its role in maintaining the blood-testis barrier. Anat Rec 1973;175:639.
Dym M: Spermatogonial stem cells of the testis. Proc Natl Acad Sci U S A 1994;91:11287-11289.
Dym M, Fawcett DW: The blood-testis barrier in the rat and the physiological compartmentation of the seminiferous epithelium. Biol Reprod 1970;3:308-326.
Dym M, Raj HGM, Chemes HE: Response of the testis to selective withdrawal of LH or FSH using antigonadotropic sera. In Troen P, Nankin HR (eds): The Testis in Normal and Infertile Man. New York, Raven, 1977, p 97.
Eik-Nes KB: Biosynthesis and secretion of testicular steroids. In Greep RO, Astwood EB (eds): Handbook of Physiology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1975, p 95.
El-Gehani F, Zhang FP, Pakarinen P, et al: Gonadotropin-independent regulation of steroidogenesis in the fetal rat testis. Biol Reprod 1998;58:116-123.
Ergun S, Kilic N, Hameit S, et al: Microcirculation and the vascular control of the testis. New York, Plenum, 1977.
Ewing LL, Brown B: Testicular steroidogenesis. In Johnson AD, Gomes WR (eds): The Testis. New York, Academic, 1977, p 239.
Ewing LL, Davis IC, Zirkin BR: Regulation of testicular function: A spatial and temporal view. In Greep RO (ed): International Review of Physiology. Baltimore, University Park Press, 1980, p 41.
Ewing LL, Zirkin BR: Leydig cell structure and steroidogenic function. Recent Prog Horm Res 1983;39:599-635.
Faiman C, Winter ISD, Reyes FI: Endocrinology of the fetal testis. In Burger H, deKretser D (eds): The Testis. New York, Raven, 1981, p 81.
Fawcett DW: Interactions between Sertoli cells and germ cells. In Mancini RE, Mancini L (eds): Male Fertility and Sterility. New York, Academic, 1974.
Fawcett DW: The mammalian spermatozoon. Dev Biol 1975a;44:394.
Fawcett DW: Ultrastructure and function of the Sertoli cell. In Greep RO, Astwood EB (eds): Handbook of Physiology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1975b, p 21.
Fawcett DW: The cell biology of gametogenesis in the male. Perspect Biol Med 1979;Winter:S56.
Fawcett DW, Bedford JM: The Spermatozoon: Maturation, Motility, Surface Properties and Comparative Aspects. Baltimore, Urban & Schwarzenberg, 1979.
Fawcett DW, Hofter AP: Failure of exogenous androgen to prevent regression of the initial segments of the rat epididymis after efferent duct ligation or orchiectomy. Biol Reprod 1979;20:162.
Fléchon IE, Hafez ESE: Scanning electron microscopy of human spermatozoa. St. Louis, CV Mosby, 1976.
Flickinger C, Fawcett DW: The junctional specializations of Sertoli cells in the seminiferous epithelium. Anat Rec 1967;158:207.
Foldesy RG, Bedford IM: Temperature and androgen as determinants of the sperm storage capacity of the rat cauda epididymis: I. Biology of the scrotum. Biol Reprod 1982;26:673.
Ford WC, North K, Taylor H, et al: Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: Evidence for declining fecundity in older men. Hum Reprod 2000;15:1703-1708.
Foresta C, Moro E, Rossi A, et al: Role of the AZFa candidate genes in male infertility. J Endocrinol Invest 2000:23:646-651.
Fournier-Delpech S, Colas G, Courot M, et al: Epididymal sperm maturation in the ram: Motility, fertilizing ability, and embryonic survival after uterine artificial insemination in the ewe. Ann Biol Anim Biochim Biophys 1979;19:579.
Fournier-Delpech S, Danzo RI, Orgebin-Crist MC: Extraction of concanavalin A affinity material from rat testicular and epididymal spermatozoa. Ann Biol Anim Biochim Biophys 1977;17:207.
Fraga CG. Motchnik PA, et al: Smoking and low antioxidant levels increase oxidative damage to sperm DNA. Mutat Res 1996;351:199-203.
Free MI: Blood Supply to the Testis and its Role in Local Exchange and Transport of Hormones. New York, Academic, 1977.
Free MI, Iaffe RA, Morford DE: Sperm transport through the rete testis in anaesthetized rats: Role of the testicular capsule and effect of gonadotropins and prostaglandins. Biol Reprod 1980:22:1073-1078.
Friend DS: Sperm maturation: Membrane domain boundaries. Ann N Y Acad Sci 1989:567:208-221.
Friend DS, Farquhar MG: Function of coated vesicles during protein absorption in the rat vas deferens. J Cell Biol 1967:35:357.
Friend DS, Galle J, Silber S: Fine stnucture of human sperm, vas deferens epithelium, and testicular biopsy specimens at the time of vasectomy reversal. Anat Rec 1976;184.
Fritjofsson A, Persson IE, Pettersson S: Testicular blood flow in man measured with xenon-133. Scand J Urol Nephrol 1969:3:276-280.
Gao T, McPhaul MI: Functional activities of the A and B forms of the human androgen receptor in response to androgen receptor agonists and antagonits. Mol Endocrinol 1998;12:654-663.
Garbers DL: Molecular basis for signalling in the spermatozoon. J Androl 1989: 10:;99-107.
Ganrett JE, Garrett SH, Douglass J: A spermatozoa-associated factor regulate proenkephalin gene expression in the rat epididymis. Mol Endocrinol 1990:4:108-118.
Ghyselinck NB, Jimenez C, Courty Y, Dufaure IP: Androgen-dependent mesesenger RNA(s) related to secretory proteins in the mouse epididymis. J Reprod Fertil 1989:85:631-639.
Gondos B, Hobel CI: Ultrastructure of germ cell development in the human fetal testis. Z Zellforsch Mikrosk Anat 1971;119:1-20.
Griswold MD: Protein secretion by Sertoli cells: General considerations Clearwater. Fla, Cache River, 1993.
Griswold MD, Bishop PD, Kim KH, et al: Function of vitamin A in normal and synchronized seminiferous tubule. Ann N Y Acad Sci 1989;564:15-17.
Griswold MD, Morales C, Sylvester SR: Molecular biology of the Sertoli cell. Oxf Rev Reprod Biol 1988;10:53-123.
Gunha SK, Kaur H, Ahmed AM: Mechanics of spermatic fluid transport in the vas deferens. Med Biol Eng 1975;13:518.
Gunn SA, Gould TC: Vasculature of the testes and adnexa. In Greep RO, Astwood EB (eds): Handbook of Physiology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1975, p 117.
Gupta G, Rajalakshmi N, Prasad MRN, Moudgal NR: Alteration of epididymal function and its relation to maturation of spermatozoa. Andrologia 1971;6:35.
Hadley MA, Byers SW, Suarez-Quian CA, et al: Extracellular matrix regulates Sertoli cell differentiation, testicular cord fomation and germ cell development in vitro. J Cell Biol 1985;101:1511-1522.
Hales DB, Diemer T, Hales KH: Role of cytokines in testicular function. Endocrine 1999;10:201-217.
Hall PF: Testicular hormones: Synthesis and control. In DeGroot LI, et al (eds): Endocrinology. New York, Grune & Stratton, 1979.
Hamilton DW: Structure and function of the epithelium lining the ductuli efferentes, ductus epididymides, and ductus deferens in the rat. In Greep RO, Astwood EB (eds): Handbook of Physiology. Section 7, Male Reproductive System. Baltimore, Williams & Wilkins, 1975.
Hamilton DW: The epididymis. Cambridge, Mass, MIT, 1977.
Hammerstedt RH, Parks IE: Changes in sperm surfaces associated with epididymal transit. J Reprod Fertil 1987;34:133-149.
Hammond J, Asdell SA: The vitality of the spermatozoa in the male and female reproductive tract. J Exp Biol 1926:4:155.
Hansson V, Djoseland O: Preliminary characterization of the 5-dihydrotestosterone binding protein in the epididymal cytosol fraction: In vivo studies. Acta Endocrinol 1972;71:614.
Harrison RG: The comparative anatomy of the blood supply of the mammalian testis. Proc Zool Soc London 1949a;119:325-344.
Harrison RG: The distribution of the vasal and cremasteric arteries to the testis and their functional importance. J Anat 1949b; 83:267.
Harrison RG, Barclay AE: The distribution of the testicular artery (internal spermatic artery) to the human testis. Br J Urol 1948:20:5.
Hayes FJ, Crowley WFI: Gonadotropin pulsations across development. Honm Res 1988:49: 163-168.
Hayes FJ, DeCruz S, Seminara S, et al: Differential regulation of gonadotropin secretion by testosterone in the human male: Absence of a negative feedback effect of testosterone on follicle-stimulating hormone secretion. J Clin Endocrinol Metab 2(N)1:86:53-58.
Hedger MP, de Kretser DM: Leydig cell function and its regulation. Results Probl Cell Differ 2000:28:69-110.
Heller CG, Clermont Y: Kinetics of the germinal epithelium in man. Rec Prog Horm Res 1964:20:545.
Herno L, Lalli M, Clermont Y: Arrangement of connective tissue elements in the walls of seminiferous tubules of man and monkey. Am J Anat 1977: 148:433-446.

Hilscher B, Engemann A: Histological and morphometric studies on the kinetics of germ cells and immature Sertoli cells during human prespermatogeneis. Andrologia 1992;24:7-10.

Hinrichsen MJ, Blaquier IA: Evidence supponing the existence of sperm saturation in the human epididymis. J Reprod Fertil 1980: 60:291.

Hodson N: The nerves of the testis, epididymis and scrotum. In Johnson AD (ed): The Testis. New York, Academic, 1970, p 47.

Hoffer AP: The ultrastructure of the ductus deferens in man. Biol Reprod 1976: 14:42 .

Hoffer AP, Hinton BT: Morphologicall evidence for a blood-epididymis barrier and the effects of gossypol on its integrity. Biol Reprod 1984: 30:991-1004.

Holmes RP, Goodman HO, Shihabi ZK, Jarow JP: The taurine and hypotaurine content of human semen. J Androl 1992:13:289-92.

Holstein AF: Morphologische Studien am Nebenhoden des Menschen. Zwanglose Abhaudl Gebeit Norm Pathol Anat 1969:20:1.

Horan AH, Bedtord JM: Development of the fenilizing ability of spermatozoa in the epididymis of the Syrian hamster. J Reprod Fertil 1972;30:417-421.

Hoskins DD, Munstermsm D, Hall ML: The control of bovine sperm glycolysis during epididymal transit. Biol Reprod 1975;12:566.

Howards SS, Jessee SJ, Johnson A: Micropuncture studies of the blood-seminiferous barrier. Biol Reprod 1976;14:264.

Huhtaniemi I, Pelliniemi LJ: Fetal Leydig cells: Cellular origin, morphology, life span, and special functional features. Proc Soc Exp Biol Med 1992;201:125-40.

Hundeiker M: Lymphgefasse in Parenchym des menschlichen Hoden. Arch Klin Exp Dermatol 1971:235:271.

Hutson IC: Testicular macrophages. Int Rev Cytol 1994;149:99-143.

Ikeda Y: SF-I: A key regulator of development and function in the mammalian reproductive system. Acta Paediatr Jpn 1996;38:412-419.

Imade GE, Baker HW, de Kretser DM, Hedger MP: Immunosuppressive activities in the seminal plasma of infertile men: Relationship to sperm antibodies and autoimmunity. Hum Reprod 1997;12:256-262.

Ishigami K, Koshida Y, Hirooka M, Mohri K: A new operation for varicocele: Use of microvascular anastomosis. Surgery 1970;67:620-623.

Jaakkola UM: Regional variations in transport of the luminal contents of the rat epididymis in vivo. J Reprod Fenil 1983;68:465-470.

Jaakkola UM, Talo A: Relation of electrical activity to luminal transport in the cauda epididymis of the rat in vitro. J Reprod Fertil 1982;64: 121-126.

Jardin A, Izard V, Benoit G, et al: In vivo and in vitro fertilizing ability of immature human epididymal spermatozoa. Reprod Nutr Dev 1988; 28:1375-1385.

Jarow JP: Clinical significance of intratesticular arterial anatomy. J Urol 1991; 145:777-779.

Jarow JP, Ogle A, Kaspar J, Hopkins M: Testicular artery ramification within the inguinal canal. J Urol 1992 147:1290-1292.

Johnson L, Vanner DD: Effect of daily spermatozoan production but not age on transit time of spermatozoa through the human epididymis. Biol Reprod 1988 39:812-817.

Jones R: Membrane remodelling during sperm maturation in the epididymis. 240. Oxf Rev Reprod Biol 1989:11:285-337.

Jones R, Brown CRI, Von Glos K, Parker MG: Hormonal regulation of protein synthesis in the rat epididymis. Biochem J 1980;188:667-676.

Jones R, Mann T, Sherins R: Peroxidative breakdown of phospholipids in human spermatozoa, spermicidal properties of fatty acid peroxides, and protective action of seminal plasma. Fertil Steril 1979;31:531-537.

Junera HR, Alfonsi MF, Fain-Maurel MA, Dadoune JP: Characterization of regional proteins in tissues and fluid in the human epididymis. Reprod Nutr Dev 1988;28: 1267-1273.

Kaler LW, Neaves WB: Attrition of human Leydig cell population with advancing age. Anat Rec 1978;192:513-521.

Kaya M, Harrison RG: The ultrastructural relationship between Sertoli cells and spermatogenic cells in the rat. J Anat 1976;121:279.

Keeney DS, Ewing LL: Effects of hypophysectomy and alterations in spermatogenic function on Leydig cell volume, number, and proliferation in adult rats. J Androl 1990;11:367-78.

Kerr JB, de Kretser DM: The cytology of the human testis. In Burger H, de Kretser DM (eds): The Testis. New York, Raven, 1981, p 141.

Kiess W, Reich A, Meyer K, et al: A role for leptin in sexual maturation and puberty? Horm Res 1999;51:55-63.

Killian GJ, Amann RP: Immunophoretic characterization of fluid and sperm entering and leaving the bovine epididymis. Biol Reprod 1973;9:489.

Kimura Y, Yanagimachi R: Development of normal mice from oocytes injected with secondary spermatocyte nuclei. Biol Reprod 1995; 53:855-862.

Kinoshita Y, Hosaka M, Nishimura R, Takai S: Partial characterization of 5-reductase in the human epididymis. Endocrinol Jpn 1980; 27:277.

Kirchhoff C, Osterhoff C, Habben I, et al: Cloning and analysis of mRNAs expressed specifically in the human epididymis. Int J Androl 1990:13:155-167.

Kissel H, Timokhina I, Hardy MP, et al: Point mutation in kit receptor tyrosine kinase reveals essential roles for kit signaling in spermatogenesis and oogenesis without affecting other kit responses. EMBO J 2000; 19:1312-1326.

Kohane AC, Gonzalez Echeverria FM, Pineiro L, Blaquier JA: Interaction of proteins of epididymal origin with spermatozoa. Biol Reprod 1980; 23:737.

Kolb BA, Stanczyk FZ, Sokol RZ: Serum inhibin B levels in males with gonadal dysfunction. Fertil Stenl 2000;74:234-238.

Korach KS, Couse JF, Curtis SW, et al: Estrogen receptor gene disruption: Molecular characterization and experimental and clinical phenotypes. Rec Prog Horm Res 1996;51:159-86.

Kormano M: Dye permeability and alkaline phosphatase activity of testicular capillaries in the postnatal rat. Histochemie 1967;9:327-338.

Kormano M, Koskimies AI, Hunter RL: The presence of specific proteins, in the absence of many serum proteins, in the rat seminiferous tubule fluid. Experientia 1971;27:1461-1463.

Kormano M, Reijonen K: Microvascular structure of the human epididymis. Am J Anat 1976;145:23.

Kormano M, Suoranta H: An angiographic study of the arterial pattern of the human testis. Anat Anz 1971;128:69-76.

Koskimies AI, Kormano M, Alfthau O: Proteins of the seminiferous tubule fluid in man—evidence for a blood-testis barrier. J Reprod Fertil 1973;32:79-86.

Langford GA, Heller CG: Fine structure of muscle cells of the human testicular capsule: Basis of testicular contractions. Science 1973; 179:573.

Lanz T, Neuhauser G: Morphometrische Analyse des menschlichen Nebenhodens. Z Anat Entwicklungsgesch 1964;124:126.

Larminat MA, Hinrichsen MJ, Scroticati C, et al: Uptake and metabolism of androgen by the human epididymis in vitro. J Reprod Fenil 1980;59:397.

Le Roy C, Lejeune H, Chuzel F, et al: Autocrine regulation of Leydig cell differentiated functions by insulin-like growth factor I and transforming growth factor β. J Steroid Biochem Mol Biol 1999;69:379-384.

Lee KH, Hess RA, Bahr JM, et al: Estrogen receptor alpha has a functional role in the mouse rete testis and efferent ductules. Biol Reprod 2000;63: 1873-1880.

Lee MM, Donahoe PK: Mullerian inhibiting substance: A gonadal hormone with multiple functions. Endocr Rev 1993;14:152-164.

Leidl W, Waschke B: Comparative Aspects of the Kinetics of the Spermiogenesis. Berlin, Grosse, 1970.

Leionen P, Hammond GL, Vihko R: Testosterone and some of its precursors and metabolites in the human epididymis. J Clin Endocrinol Metab 1980;51:423-428.

Lennox B, Ahmad KN: The total length of tubules in the human testis. J Anat 1970; 107:191.

Levallet J, Pakarinen P, Huhtaniemi IT: Follicle-stimulating hormone ligand and receptor mutations, and gonadal dysfunction. Arch Med Res 1999;30:486-494.

Levine N, Marsh DJ: Micropuncture studies of the electrochemical aspects of fluid and electrolyte transport in individual seminiferous tubules, the epididymis and the vas deferens in rats. J Physiol 1971;213: 557-570.

Lich R Jr, Howerton LW, Amin M: Anatomy and surgical approach to the urogenital tract in the male. In Harrison JH, et al (eds): Campbell's Urology, Vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1978, pp 3-33.

Lindemann CB, Kanous KS: Regulation of mammalian sperm motility. Arch Androl 1989;23:1-22.

Lino BF, Braden AWH, Tumbull KE: Fate of unejaculated spermatozoa. Nature 1967;213:594.

Linzell lL, Setchell BP: Metabolism, sperm and fluid production of the isolated perfused testis of the sheep and goat. J Physiol 1969;201: 129-143.

Lipsett MB: 1974. Steroid secretion by the testis in man. In James VH, et al (eds): The Endocrine Function of the Human Testis. New York, Academic, 1974.

Lipshultz LI, McConnell J, Benson GS: Current concepts of the mechanism of ejaculation. J Reprod Med 1981;26:499.

Liu G, Duranteau L, Carel JC, et al: Leydig-cell tumors caused by an activating mutation of the gene encoding the luteinizing hormone receptor. N Engl J Med 1999;341:1731-1736.

Lubahn DB, Moyer JS, Golding TS, et al: Alteration of reproductive function but not prenatal sexual development after insertional disruption of the mouse estrogen receptor gene. Proc Natl Acad Sci U S A 1993;90:11162-11166.

Lubicz-Nawrocki CM: The effect of metabolites of testosterone on the viability of hamster epididymal spermatozoa. J Endocrinol 1973;58: 193.

Lyon MF, Glenister PH, Lamoreux ML: Normal spermatozoa from androgen-resistant germ cells of chimeric mice and the role of androgen in spermatogenesis. Nature 1975;258:620.

MacMillan EW: The blood supply of the epididymis in man. Br J Urol 1954;26:60.

Maddocks S, Setchell BP: The physiology of the endocrine testis. Oxf Rev Reprod Biol 1988;10:53-123.

Main KM, Schmidt IM, Skakkebaek NE: A possible role for reproductive hormones in newbom boys: Progressive hypogonadism without the postnatal testosterone peak. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4905-4907.

Majdic G, Saunders PT, Teerds KJ: Immunoexpression of the steroidogenic enzymes 3-beta hydroxysteroid dehydrogenase and 17 alpha-hydroxylase, C17,20 lyase and the receptor for luteinizing hormone (LH) in the fetal rat testis suggests that the onset of Leydig cell steroid production is independent of LH action. Biol Reprod 1998;58: 520-525.

Majumder GC, Dey CS, Haldar S, Barua M: Biochemical parameters of initiation and regulation of sperm motility. Arch Androl 1990;24: 287-303.

Mancini RE: Proceedings: Gonadotropin regulation of spermatogenesis. Acta Physiol Lat Am 1973;23:590-593.

Mancini RE, Perez Loret A, Guitelman A, Ghirlanda J: Effect of testosterone in the recovery of spermatogenesis in hypophysectomized patients: Hormone antagonists. Gynecol Invest 1972;2.

Mancim RE, Seigner AC, Perez Loret A: Effect of gonadotropins on the recovery of spermatogenesis in hypophysectomized patients. J Clin Endocrinol 1969;29:467.

Marshall FF, Elder JS: Cryptorchidism and Related Anomalies. New York, Praeger, 1982.

Manan J: Epididymal histochemistry and physiology. Biol Reprod 1963;1:134.

Mather JP, Gunsalus GL, Musto NA, et al: The hormonal and cellular control of Sertoli cell secretion. J Steroid Biochem 1983;19:41-51.

Mazzi C, Bazzoni N, Maninelli I, et al: Evaluation of the pituitary-gonadal axis in men with growth hormone-secreting adenomas: Comparison with nonfunctioning adenomas. Int J Androl 1996;19(Suppl 1):42.

McConnell J, Benson GS, Wood JG: Autonomic innervation of the urogenital system: Adrenergic and cholinergic elements. Brain Res Bull 1982;9:679.

Means AR, Dedman JR, Tash HS, et al: Regulation of the testis Sertoli cell by follicle stimulating hormone. Annu Rev Physiol 1980;42: 59.

Mieusset R, Bujan L, Mondinat C, et al: Association of scrotal hyperthermia with impaired spermatogenesis in infenile men. Fertil Steril 1987;48:1006-1011.

Milgrom E, de Roux N, Ghinea N, et al: Gonadotrophin and thyrotrophin receptors. Horm Res 1997;48:33-37.

Mitchell GAG: The innervation of the kidney, ureter, testicle and epididymis. J Anat 1935;70:10.

Moore HD, Hartman TD, Pryor JP: Development of the oocyte-penetrating capacity of spermatozoa in the human epididymis. Int J Androl 1983;6:310-318.

Moore HD, Bedford JM: Short-term effects of androgen withdrawal on the structure of different epithelial cells in the rat epididymis. Anat Rec 1979;193:293-311.

Moore HD, Smith CA: The role of the epididymis during maturation of mammalian spermatozoa in vivo and in vitro. Reprod Nutr Dev 1988; 28: 1217-1224.

Morton BE, Fraser CF, Sagdraca R: Inhibition of sperm dilution damage by punfied factors from hamster cauda epididymis and by defined diluents. Fertil Steril 1978;29:695.

Muller I: Kanalchen und Capillararchitektonik des ratten Hodens. Z Zellforsch 1957;45:522-537.

Muller J, Skakkebaek NE: Quantification of germ cells and seminiferous tubules by stereological examination of testicles from 50 boys who suffered from sudden death. Int J Androl 1983;6:143-156.

Murakami M, Yokoyama R, Nishida T, et al: Scanning and transmission electron microscope observations of the terminal segment of the cat seminiterous tubule: Epithelial phagocytosis of spermatozoa and latex beads. Arch Histol Cytol 1988;51:185-192.

Neaves WB: Biological aspects of vasectomy. In Greep RO, Astwood EB (eds): Handbook of Physiology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1975, p 383.

Nes WD, Lukyanenko YO, Jia ZH, et al: Identification of the lipophilic factor produced by macrophages that stimulates steroidogenesis. Endocrinology 2000;141:953-8.

Nicholson GL, Brodginski AB, Beattie G, Yanagimachi R: Cell surface changes in the proteins of rabbit spermatozoa during epididymal passage. Gamete Res 1979;2:153.

Nicholson GL, Usui N, Yanagimachi R, et al: Lectin-binding sites on the plasma membranes of rabbit spermatozoa: Changes in surface receptors during epididymal maturation and after ejaculation. J Cell Biol 1977: 74:950.

Nikolopoulou M, Soucek DA, Vary JC: Changes in the lipid content of boar sperm plasma membranes during epididymal maturation. Biochim Biophys Acta 1985;815:486-498.

Nistal M, Abaurrea MA, Paniagua R: Morphological and histometric study on the human Sertoli cell from birth to the onset of puberty. J Anat 1982;14:351.

Olson GE, Danzo BJ: Surface changes in rate spermatozoa during epididymal transit. Biol Reprod 1981;24:341.

Olson GE. Orgebin-Crist MC: Sperm surface changes during epididymal maturation. Ann N Y Acad Sci 1982;383:372-391.

O'Rand MG: Sperm-egg recognition and barriers to interspecies fertilization. Gamete Res 1988;19:315-328.

Orgebin-Crist MC: Studies on the function of the epididymis. Biol Reprod 1969;1:155.

Orgebin-Crist MC: Epididymal Physiology and Sperm Maturation. Basel, S Karger, 1981.

Orgebin-Crist MC, Danzo BJ, Davies J: Endocrine control of the development and maintenance of sperm fertilizing ability in the epididymis. In Greep RO, Astwood EB (eds): Handbook of Physiology. Section 7. Male Reproductive System. Baltimore, Williams & Wilkins, 1975.

Orgebin-Crist MC, Fournier-Delpech S: Sperm-egg interaction: Evidence for maturational changes during epididymal transit. J Androl 1982;3:429.

Orgebin-Crist MC, Jahad N: Delayed cleavage: of rabbit ova after fertilization by young epididymal spermatozoa. Biol Reprod 1977;16:358.

O'Shaughnessy PJ, Baker P, Sohnius U, et al: Fetal development of Leydig cell activity in the mouse is independent of pituitary gonadotroph function. Endocrinology 1998;139:1141-1146.

Overstreet JW, Bedford JM: Embryonic mortality in the rabbit is not increased after fertilization of young epididymal spermatozoa. Biol Reprod 1976;15:54-57.

Palermo G, Munne S, Cohen J: The human zygote inherits its mitotic potential from the male gamete. Hum Reprod 1994:9:1220-1225.

Paniagua R, Regader J, Nistal M, Abaurrea MA: Histological, histochemical and ultrastructural variations along the length of the human vas deferens before and after puberty. Acta Anat 1981;111:190.

Parker KL, Schedl A, Schimmer BP: Gene interactions in gonadal development. Annu Rev Physiol 1999;61:417-433.

Parvinen M, Vihko KK, Toppari J: Cell interactions during the seminiferous epithelial cycle. Int Rev Cytol 1986;104:115-151.

Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN: Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. J Urol 2001;165:837-841.

Payne AH, Youngblood GL: Regulation of expression of steroidogenic enzymes in Leydig cells. Biol Reprod 1995;52:217-225.

Paz GF, Kaplan R, Yedwab G, et al: The effect of caffeine on rat epididymal spermatozoa: Motility, metabolism and fertilizing capacity. Int J Androl 1978;1:145.

Pettersson S, Soderholm B, Persson JE, et al: Testicular blood flow in man measured with venous occlusion plethysmography and xenon-133. Scand J Urol Nephrol 1973;7:115-119.

Phadke AM: Fate of spermatozoa in cases of obstructive azoospermia and after ligation of vas deferens in man. J Reprod Fertil 1964;7:1.

Pholpramool C, Lea OA, Burrow PV, et al: The effects of acidic epididymal glycoprotein (AEG) and some other proteins on the motility of rat epididymal spermatozoa. Int J Androl 1983;6:240-248.

Popovic NA, McLeod DG, Borski AA: Ultrastructure of the human vas deferens. Invest Urol 1973;10:266.

Prader A: Testicular size: Assessment and clinical importance. Triangle 1966;7:240-243.

Primakoff P, Hyatt H, Tredick-Kline J: Identification and punfication of a sperm surface protein with a potential role in sperm-egg membrane fusion. J Cell Biol 1987;104:141-149.

Prins GS, Zaneveld LJD: Distribution of spermatozoa in the rabbit vas deferens. Biol Reprod 1979;21:181-185.

Prins GS, Zaneveld LfD: Contractions of the rabbit vas deferens following sexual activity: A mechanism for proximal transport of spermatozoa. Biol Reprod 1980a;23:904.

Prins GS, Zaneveld LJD: Radiographic study of Huid transport in the rabbit vas deferens during sexual rest and after sexual activity. J Reprod Fertil 1980b;58:311.

Pujol A, Bayard F, Louvet JP, Boulard C: Testosterone and dihydrotestosterone concentrations in plasma, epididymal tissues and seminal fluid of adult rats. Endocrinology 1976;98:111.

Quinton ND, Smith RF, Clayton PE, et al: Leptin binding activity changes with age: The link between leptin and puberty. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:2336-2341.

Rajalakshmi M, Arora R, Bose TK, et al: Physiology of the epididymis and induction of functional sterility in the male. J Reprod Fertil 1976; 24:71.

Reijo R, Lee T-Y, Salo P, et al: Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. Nat Genet 1995;10:383-393.

Reyes FI, Winter JS, Faiman C: Gonadotropin-gonadal interrelationships in the tetus. Prog Clin Biol Res 1976;10:83-106.

Richardson L: Personal communication, 1990.

Rikmaru A, Shirai M: Response of the human testicular capsule to electrical stimulation and to autonomic drugs. Tohoku J Exp Med 1972;108: 303-304.

Rikmaru A, Suzuki T: Mechanical response of the human testicular capsule to electrical stimulation and to autonomic drugs. Tohoku J Exp Med 1972;108:283.

Risely PL: Physiology of the Male Accessory Organs. New York, Pergamon, 1963.

Ritzen EM: Chemical messengers between Sertoli cells and neighbouring cells. J Steroid Biochem 1983;19:499-504.

Ritzen EM, Hansson V, French FS: The Sertoli Cell. New York, Raven, 1981.

Riva A, Testa-Riva F, Cossu M: The ampulla ductus deferentia in man, as viewed by SEM and TEM. Arch Androl 1982;8:157.

Robaire B, Ewing LL, Zirkin BR, Irby DC: Steroid Δ4-5α reductase and 3α-reductase dehydrogenase in the rat epididymis. Endocrinology 1977; 101:1379.

Robaire B, Hermo L: Efferent ducts, epididymis, and vas deferens: Structure, function, and their regulation. In Knobil E, Neil J (eds): The Physiology of Reproduction. New York, Raven, 1988, pp 999-1080.

Rommerts FFG, Cooke BA, van der Molen HJ: A review: The role of cyclic AMP in the regulation of steroid biosynthesis in testis tissue. J Steroid Biochem 1974;5:279.

Romrell LJ, Ross MH: Characterization of Sertoli cell-germ junctional specializations in disassociated testicular cells. Anat Rec 1979;193:23.

Roosen-Runge EC, Barlow FD: Quantitative studies in human spermatogenesis: I. Spermatogonia. Am J Anat 1953;93:143.

Roosen-Runge EC, Holstein AF: The human rete testis. Cell Tissue Res 1978; 189:409-433.

Rowley MJ, Teshima F, Heller CG: Duration of transit of spermatozoa through the human male ductular system. Fertil Steril 1970;21:390.

Russell L: Desmosome-like junctions between Sertoli cells and germ cells in the rat testis. Am J Anat 1977:148:301.

Russell L, Clermont Y: Anchoring device between Sertoli cells and late spermatids in rat seminiferous tubules. Anat Rec 1976;185:259-278.

Russell LD: Sertoli-germ cell interactions: A review. Gamete Res 1980; 3:179.

Saez JM: Leydig cells: Endocrine. paracrine, and autocrine regulation. Endocr Rev 1994;15:574-626.

Saez JM, Avallet O, Lejeune H, Chatelain PG: Cell-cell communication in the testis. Horm Res 1991;36:104-115.

Saez IM, Perrard-Sapori MH, Chatelain PG, et al: Paracrine regulation of tesicular function. J Steroid Biochem 1987;27:317-329.

Saling PM. Mammalian sperm interaction with extracellular matrices of the egg. Oxf Rev Reprod Biol 1989;11:339-388.

Santen RJ: Is aromatization of testosterone to estradiol required for inhibition of luteinizing hormone secretion in men? J Clin Invest 1975;56:1555-163.

Santen RJ: Feedback control of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion by testosterone and estradiol in men: Physiological and clinical implications. Clin Biochem 1981;14:243-251.

Schatten G: The centrosome and its mode of inheritance—the reduction of the centrosome during gametogenesis and its restoration during fertilization. Dev Biol 1994;165:299-335.

Scheer H, Robaire B: Subcellular distribution of steroid Δ4-5α-reductase and 3α-hydroxysteroid dehydrogenase in the rat epididymis during sexual maturation. Biol Reprod 1983;29:1.

Schlegel PN, Su LM: Physiological consequences of testicular sperm extraction. Hum Reprod 1997;12:1688-1692.

Schoysman RJ, Bedford JM: The role of the human epididymis in sperm maturation and sperm storage as reflected in the consequences of epididymovasostomy. Fertil Steril 1986;46:293-299.

Schulze W: Structural principles underlying the spermatogenic process in man and a non-human primate (Macaca cynomolgus). In Reproductive Biology and Medicine. Diesbach Verlag, 1989, pp 58-65..

Schweitzer R: Uber die Bedeutung der Vascularisation, der Binnendruckes und der Zwischenzellen fur die Biologie des Hodens. Anat Entwickl 1929;89:775-796.

Setchell BP, Brooks DE: Anatomy, vasculature, innervation and Huids of the male reproductive tract. In Knobil E, Neill JD (eds): The Physiology of Reproduction. New York, Raven, 1988, pp 753-836.

Setchell BP, Waites GMH: The blood-testis harrier. In Greep RO, Astwood EB (eds): Handbook of Physiology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1975, p 143.

Shabanowiu RB: Mouse antibodies to human zona pellucida: Evidence that human ZP3 is strongly immunogenic and contains two distinct isomer chains. Biol Reprod 1990;43:260-270.

Sharpe RM: Intratesticular factors controlling testicular function. Biol Reprod 1984;30:29-49.

Sheth AR, Gunjikar AN, Shah GV: The presence of progressive motility sustaining factor (PMSF) in human epididymis. Andrologia 1981; 13:142.

Shupnik MA, Schreihofer DA: Molecular aspects of steroid hormone action in the male reproductive axis. J Androl 1997;18:341-344.

Silber SJ: Results of microsurgical vasoepididymostomy: Role of epididymis in sperm maturation. Hum Reprod 1989a;4:298-303.

Silber SJ: Role of epididymis in sperm maturation. Urology 1989b;33: 47-51.

Simerly C, Wu G-J, Zoran S, et al: The paternal inheritance of the centrosome, the cell's microtubule-organizing center, in humans, and the implications for infertility. Nat Med 1995;1:47-51.

Simoni M, Weinbauer GF, Gromoll J, Nieschlag E: Role of FSH in male gonadal dysfunction. Ann Endocrinol 1999;60:102-106.

Sjostrand: The adrenergic innervation of the vas deferens and the accessory male genital glands. Acta Physiol Scand 1965;65:5.

Skinner MK: Mesenchymal (stromal)-epithelial cell interactions in the testis and ovary which regulate gonadal function. Reprod Fertil Dev 1990;2:237-243.

Skinner MK: Interactions between germ cells and Sertoli cells in the testis. Biol Reprod 1995;52:211-216.

Skinner MK, Fritz IB: Testicular peritubular cells secrete a protein under androgen control that modulates Sertoli cell functions. Proc Natl Acad Sci U S A 1985;82:114-118.

Skinner MK, Fetterolf PM, Anthony CT: Purification of a paracrine factor, P-Mod-S, produced by testicular peritubular cells that modulates Sertoli cell function. J Biol Chem 1988;263:2884-2890.

Steinberger E: Hormonal control of mammalian spermatogenesis. Physiol Rev 1971;51:1.

Steinberger E, Root A, Fischer M. Smith KO: The role of androgens in the initiation of spermatogenesis in man. J Clin Endocrinol Metab 1973;37:746.

Steinberger E, Steinberger A: Spermatogenic function of the testis. In Greep RO, Astwood EB (eds): Handbook of Physiology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1975, p 1.

Stocco DM: Intramitochondrial cholesterol transfer. Biochim Biophys Acta 2000;1486:184-197.

Suvanto O, Kormano M: Effect of experimental cryptorchidism and cadmium injury on the spontaneous contractions of the seminiferous tubules of the rat testis. Virchows Arch B Cell Pathol 1970;4:217-224.

Suzuki F, Nagano T: Regional differentiation of cell junctions in the excurrent duct epithelium of the rat testis as revealed by freeze-fracture. Anat Rec 1978;191:503-519.

Swerdloff RS, Heber D: Endocrine control of testicular function from birth to puberty. In Burger H, de Kretser DM (eds): The Testis. New York, Raven, 1981, p 107.

Tapanainen JS, Aittomaki K, Min J, et al: Men homozygous for an inactivating mutation of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene present variable suppression of spermatogenesis and fertility. Nat Genet 1997;15:205-206.

Tash JS, Means AR: cAMP-dependent regulatory processes in the acquisition and control of sperm flagellar movement. Prog Clin Biol Res 1988; 267:335-35.

Teerds KJ, de Rooij DG, de Jong FH, van Haaster LH: Development of the adult-type Leydig cell population in the rat is affected by neonatal thyroid hormone levels. Biol Reprod 1998;59:344-350.

Teerds KJ, Dorrington JH: Localization of transforming growth factor beta 1 and beta 2 during testicular development in the rat. Biol Reprod 1993;48:40-45.

Tena-Sempere M, Pinilla L, Gonzalez LC, et al: In vitro pituitary and testicular effects of the leptin-related synthetic peptide leptin (116-130) amide involve actions both similar to and distinct from those of the native leptin molecule in the adult rat. Eur J Endocrinol 2000;142: 406-410.

Tesarik J, Mendoza C, Testart J: Viable embryos from injection of round spermatids into oocytes. N Engl J Med 1995;333:525.

Tezon JC, Ramella E, Cameo MS, et al: Immunochemical localization of secretory antigens in the human epididymis and their association with spermatozoa. Biol Reprod 1985;32:591-597.

Tishler PV: Diameter of testicles. N Engl J Med 1971;285:1489.

Toney TW, Danzo BJ: Androgen and estrogen effects on protein synthesis by the adult rabbit epididymis. Endocrinology 1989;125:243-249.

Toyama Y: Actin-like filaments in the myoid cell of the testis. Cell Tissue Res 1977;177:221-226.

Tuck RR, Setchell BP, Waites GMH, Young JA: The composition of fluid collected by micropuncture and catheterization from the seminiferous tubules and rete testes of rats. Eur J Physiol 1970;318:225-243.

Tung PS, Skinner MK, Fritz IB: Fibronectin synthesis is a marker for peritubular contaminants in Sertoli cell-enriched cultures. Biol Reprod 1984;30:199-211.

Turnbull AV, Rivier C: Inhibition of gonadotropin-induced testosterone secretion by the intracerebroventricular injection of interleukin-l beta in the male rat. Endocrinology 1997;138:1008-1013.

Turner B, Fechner PY, Fuqua JS, et al: Combined Leydig cell and Sertoli cell dysfunction in 46,XX males lacking the sex determining region Y gene. Am J Med Genet 1995;51:440-443.

Turner TT: On the epididymis and its function. Invest Urol 1997;16:311-321.

Turner TT, D'Addario D, Howards SS: Further observations on the initiation of sperm motility. Biol Reprod 1978;19:1095-1101.

Turner TT, Evans WS, Lopez TJ: Gonadotroph and Leydig cell responsiveness in the male rat: Effects of experimental left vancocele. J Androl 1990a;11:555-562.

Turner TT, Giles RD: Sperm motility-inhibiting factor in rat epididymis. Am J Physiol 1982;242:R199-203.

Turner TT, Gleavy JL, Harris JM: Fluid movement in the lumen of the rat epididymis: Effect of vasectomy and subsequent vasovasostomy. J Androl 1990b;11:422-428.

Turner TT, Hartmann PK, Howards SS: Urea in the seminiferous tubule: Evidence for active transport. Biol Reprod 1979a;20:511-515.

Tumer TT, Plesums JL. Cabot CL: Luminal fluid proteins of the male rat reproductive tract. Biol Reprod 1979b;21:883-890.

Uygur MC, Gur E, Arik AI, et al: Erectile dysfunction following treatments of benign prostatic hyperplasia: A prospective study. Andrologia 1998;30:5-10.

Van Overveld FW, Haenen GR, Rhemrev J, et al: Tyrosine as important contributor to the antioxidant capacity of seminal plasma. Chem Biol Interact 2000;127:151-161.

Vendrely E: Histology of the Epididymis in the Human Adult. Basel, S Karger, 1981.

Vendrely E, Dadoune JP: Quantitative ultrastructural analysis of the principal cells in the human epididymis. Reprod Nutr Dev 1988;28: 1225-1235.

Ventura WP, Freud M, Davis J, Pannuti MS: Influence of norepinephrine on the motility of the human vas deferens: A new hypothesis of sperm transport by the vas deferens. Fertil Steril 1973;24:68.

Vitale R: The development of the blood-testis barrier in Sertoli-cell-only rats. Anat Rec 1975;501:181.

Voglmayr JK: Metabolic changes in spermatozoa during epididymal transit. Baltimore, Williams & Wilkins, 1975.

von Eckardstein S, Simoni M, Bergmann M, et al: Serum inhibin B in combination with serum follicle-stimulating hormone (FSH) is a more sensitive marker than serum FSH alone for impaired spermatogenesis in men, but cannot predict the presence of sperm in testicular tissue samples. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:2496-2501.

Vreeburg JTM: Distribution of testosterone and Sc-dihydrotestosterone in rat epididymis and their concentration in efferent duct fluid. J Endocrinol 1975;67:203.

Waites GM: Functional relationships of the mammalian testis and epididymis. Aust J Biol Sci 1980;33:355-370.

Wang XJ, Walsh LP, Stocco DM: The role of arachidonic acid on LH-stimulated steroidogenesis and steroidogenic acute regulatory protein accumulation in MA-10 mouse Leydig tumor cells. Endocrine 1990; 10:7-12.

Wassarrnan PM: Zona pellucida glycoproteins. Annu Rev Biochem 1988; 57:415-442.

Weinbauer GF, Schlatt S, Walter V, Nieschlag E: Testosterone-induced inhibition of spermatogenesis is more closely related to suppression of FSH than to testicular androgen levels in the cynomologous monkey model (Macacafasciculans). J Endrocrinol 2001;168:25-38.

Wenzel J, Kellemman P: Vergleichende Untersuchungen uber das Lymphgefasssytem des Nebenhodens und Hodens von Mensch, Hund und Kaninchen. Z Mikrosk Anat Forsch 1966;75:368.

West LA, Horvat RD, Roess DA, et al: Steroidogenic acute regulatory protein and peripheral-type benzodiazepine receptor associate at the mitochondrial membrane. Endocrinology 2001;142:502-505.

White IG, Goh P, Voglmayr JK: Effect of male reproductive fluids and proteins on the metabolism and motility of ram spermatozoa. Arch Androl 1987;19:115-125.

Winter JSD, Faiman C: Pituitary-gonadal relations in male children and adolescents. Pediatr Res 1972;6:126-131.

Witschi E: Migration of the germ cells of human embryos from the yolk sac to the primitive gonadal fold. Carnegie Institute Wash Contrib Embryol 1948;209:67-80.

Wong PY, Au CL, Bedford JM: Biology of the scrotum: II. Suppression by abdominal temperature of transepithelial ion and water transport in the cauda epididymis. Biol Reprod 1982;26:683-689.

Yanagimachi R: Sperm-Egg Association in Mammals. New York, Academic, 1978.

Yanagimachi R: Sperm capacitation and gamete interaction. J Reprod Fertil 1989;38:27-33.

Yanagimachi R: Fertilization. In Knobil E, Neill JD, Greenwald GS, et al (eds): The Physiology of Reproduction. New York, Raven, 1994, pp 189-317.

Yeung CH, Cooper TG, De Geyter M, et al: Studies on the origin of redox enzymes in seminal plasma and their relationship with results of in-vitro fertilization. Mol Hum Reprod 1998;4:835-839.

Yoshinaga K, Nishikawa S, Ogawa M, et al: Role of c-kit in mouse spermatogenesis: Identification of spermatogonia as a specific site of kit expression and function. Development 1991;113:689-699.

Young WC: A study of the function of the epididymis: II. The importance of an ageing process in sperm for the length of the period during which fertilizing capacity is retained by sperm isolated in the epididymis of the guinea pig. J Morphol 1929;48:475.

Zirkin BR, Chen HL: Regulation of Leydig cell steroidogenic function during aging. Biol Reprod 2000;63:977-981.

Zirkin BR, Chen H, Luo L: Leydig cell steroidogenesis in aging rats. Exp Gerontol 1997;32:529-37.

43
INFERTILIDAD MASCULINA

Mark Sigman
y Jonathan P. Jarow

Revisión

Antecedentes

Evaluación de la mujer
Evaluación de la ovulación
Evaluación de las trompas de Falopio

Examen físico
Examen genital

Examen de laboratorio básico inicial
Análisis del semen
Evaluación hormonal

Algoritmos diagnósticos basados en la evaluación inicial
Eyaculación ausente o de bajo volumen
Azoospermia
Oligospermia
Astenospermia
Teratospermia
Numerosos defectos en los parámetros seminales
Parámetros seminales normales

Pruebas adicionales
Anticuerpos antiespermatozoides
Tinción leucocitaria
Cultivos de semen
Evaluación ultraestructural
Evaluación radiológica
Pruebas de función espermática
Pruebas genéticas
Biopsia testicular

Revisión del tratamiento

Categorías diagnósticas
Causas endocrinas
Trastornos de la espermatogénesis
Trastornos en la emisión de esperma
Trastornos de la función espermática

Técnicas de reproducción asistida
Procesamiento del semen
Inseminación intrauterina
Fertilización in vitro
Recuperación de espermatozoides

REVISIÓN

La medicina reproductiva experimentó cambios enormes durante la década de 1990. El concepto de clonación de seres humanos a partir de células de la nariz de una persona, como sugirió Woody Allen en su película Bananas, puede no estar tan lejano como en 1971, cuando se filmó. Los avances en las tecnologías reproductivas actuales salieron a la luz con la clonación de una oveja, que dio lugar al nacimiento de Dolly (Wilmut y col., 1997). Si bien aún no se clonaron seres humanos y este concepto es muy controversial, se registraron avances firmes en las técnicas de reproducción asistida (TRA), como la transferencia de blastocistos y biopsias embrionarias. En ocasiones es posible recuperar espermatozoides de los testículos de pacientes con azoospermia no obstructiva e inyectarlos en óvulos humanos (inyección intracitoplasmática de espermatozoide [IICE]). **Con el éxito obtenido con esta tecnología y estos procedimientos de alto costo, a menudo se obvia la evaluación del varón. Este enfoque ignora que muchas causas de infertilidad, como varicocele, obstrucción ductal e infecciones pueden tratarse de manera sencilla y eficaz. Además, sin una evaluación completa, algunas enfermedades pueden pasar inadvertidas, como el cáncer testicular, los tumores hipofisarios y algunos trastornos neurológicos** (Jarow, 1994). En última instancia, a medida que se incursionó en las causas genéticas de infertilidad masculina, se otorgó mayor importancia a la evaluación y asesoramiento apropiados para el componente masculino de la pareja antes de comenzar con las TRA.

La probabilidad de concepción en una pareja normal es de alrededor del 20 al 25% en un mes, del 75% a los 6 meses y del 90% en un año (Spira, 1986). La mayoría de las concepciones se produce cuando se mantiene la relación sexual 6 días antes y durante el día de la ovulación. Se lograron escasos embarazos cuando la relación sexual tuvo lugar solo luego de la ovulación. El

momento de la relación sexual con respecto a la ovulación no se asocia con el sexo del bebé (Wilcox y col., 1995). Además, las tasas de fertilidad alcanzan su pico a los 24 años de edad, tanto en hombres como en mujeres. Luego comienzan a descender en ambos sexos (Noord-Zaadstra y col., 1991; Ford y col., 2000).

Según estudios efectuados en parejas con intención de concebir y en quienes se desconocía su fertilidad se demostró que la mayoría de las parejas logra la concepción dentro del primer año, mientras que el 15% no lo logra (Hull y col., 1985; Greenhall y Vessey, 1990; Thonneau y col., 1991). **Alrededor del 20% de los casos de infertilidad se debe a un factor masculino exclusivo, con un 30 a un 40% de los casos causados por factores masculinos y femeninos** (Mosher y Pratt, 1991, Thonneau y col., 1991). Por lo tanto, el factor masculino está presente en la mitad de las parejas infértiles.

El 25 al 35% de las parejas infértiles no tratadas logrará concebir en algún momento solo mediante la relación sexual (Collins y col., 1983). Dentro de los 2 primeros años el 23% logrará concebir, mientras que otro 10% tardará 2 años más (Aafjes y col., 1978). **Esta tasa basal de embarazos del 1 al 3% por mes (en parejas no azoospérmicas) debe tomarse en cuenta en el manejo de parejas infértiles y al evaluar los resultados de la terapia.** Con anterioridad las parejas no se evaluaban antes de cumplir un año intentando concebir, pero con el aumento de la edad de las parejas infértiles, nosotros recomendamos no diferir un análisis inicial. **Debe realizarse un examen básico, sencillo y de bajo costo en el hombre y en la mujer en el momento de la presentación.**

El enfoque de la evaluación del hombre infértil debe ser similar al utilizado para evaluar otros problemas médicos. Debe confeccionarse una historia clínica completa –con atención especial a las áreas que pueden afectar la fertilidad–, seguida por el examen físico. Para completar la evaluación básica debe realizarse una serie de pruebas iniciales de laboratorio. Los resultados de la historia clínica, el examen físico y las pruebas iniciales de laboratorio son útiles para formular un diagnóstico diferencial que puede conducir a la realización de pruebas más específicas. Hay muchos análisis para evaluar diferentes aspectos de la infertilidad masculina, pero no es necesario realizarlos en todos los pacientes.

El objetivo de la evaluación del hombre infértil es la identificación de: 1) cuadros reversibles; 2) causas irreversibles que pueden tratarse con TRA utilizando el espermatozoide del hombre; 3) cuadros irreversibles que no pueden manejarse con estas técnicas y en las que debe recomendarse a la pareja la inseminación con un donante o la adopción; 4) patología médica subyacente severa y 5) anormalidades genéticas o cromosómicas que pueden afectar tanto al paciente como a su hijo. Lo ideal es que durante la evaluación del hombre infértil se identifique la alteración específica responsable por la infertilidad. Si bien en algunas circunstancias esto es posible, muchos hombres presentan análisis de esperma con resultados anormales en los que no se identificó la causa. Toda vez que es posible, el tratamiento específico está dirigido a la causa específica. No obstante, los tratamientos empíricos y las TRA, como la inseminación intrauterina (IIU) y la fertilización in vitro (FIV), pueden ser útiles en ausencia de factores etiológicos conocidos. Es importante recordar que la inseminación terapéutica con donante y la adopción son tratamientos alternativos. La pareja infértil debe conocer estas opciones, y el médico la debe asesorar para evitar tratamientos excesivamente prolongados e inútiles.

ANTECEDENTES

La evaluación del hombre en una pareja infértil debe incluir una historia clínica y reproductiva completa, en la que se investiguen todos los aspectos que puedan relacionarse con la infertilidad (cuadro 43-1). Deben registrarse la duración de la infertilidad, los detalles de embarazos previos, los métodos de control de natalidad utilizados con anterioridad, la frecuencia de relaciones sexuales de la pareja y el momento en que se llevan a cabo. Es preciso determinar si la pareja sabe que la ovulación se produce en la mitad del ciclo menstrual y que la mujer es fértil solo durante ese período. Las relaciones sexuales en otro momento del ciclo menstrual no provocarán el em-

Cuadro 43-1. *Antecedentes importantes para la evaluación del hombre infértil*

Antecedentes sexuales
Duración de las relaciones sexuales con control de natalidad y sin ella
Métodos de control de natalidad
Técnica sexual: potencia, empleo de lubricantes (algunos son espermicidas)
Frecuencia y momento del coito
Antecedentes personales
Desarrollo: antecedentes de criptorquidia, edad de la pubertad, ginecomastia, anomalías congénitas del tracto urinario o el SNC
Quirúrgicos: orquidopexia, cirugía pelviana, escrotal, inguinal o retroperitoneal, hernioplastia, simpatectomía, vasectomía, traumatismo escrotal, lesión de la médula ósea, torsión testicular
Médicos: infecciones urinarias, enfermedades de transmisión sexual, orquitis virales, enfermedad renal, diabetes, radioterapia, enfermedad febril reciente, epididimitis, tuberculosis u otras enfermedades crónicas, anosmia, defectos de la línea media (paladar hendido)
Fármacos: lista completa de todas los fármacos presentes y pasados. Muchos fármacos interfieren con la espermatogénesis, la erección o la eyaculación
Ocupación y hábitos: exposición a agentes químicos y al calor, baños calientes, baños de inmersión, radiación, cigarrillos, alcohol, drogas ilícitas y anabólicos esteroides
Antecedentes sobre embarazos e hijos con otras parejas
Evaluación y tratamiento previos para infertilidad
Antecedentes familiares
Hipogonadismo
Criptorquidia
Defectos congénitos de la línea media
Fibrosis quística
Antecedentes reproductivos femeninos
Antecedentes sobre embarazos e hijos con otras parejas
Antecedentes sobre la menstruación
Evaluación por infertilidad hasta el presente

barazo. No obstante, los espermatozoides permanecen viables en el moco cervical y las criptas durante 48 horas o más. Hay estudios en los que se demostró que la concepción puede producirse cuando las relaciones sexuales tienen lugar hasta 5 días antes de la ovulación pero, debido a la corta vida de los ovocitos, no se presentará si se tienen relaciones sexuales el día posterior a la ovulación (Wilcox y col., 1995b). **Si bien hay controversia, la mayoría de los expertos aconseja coito vaginal cada 2 días, lo que garantiza que los espermatozoides viables se hallan durante las 12 a 24 horas posteriores, en las que el ovocito se encuentra dentro de la trompa de Falopio y es pasible de fertilizarse.** Las relaciones sexuales demasiado frecuentes pueden provocar el depósito de cantidades inadecuadas de espermatozoides en la cúpula vaginal; de la misma manera, si la actividad sexual es infrecuente, puede perderse el período ovulatorio.

Deben evaluarse las funciones eréctil y eyaculatoria. Además, debe constatarse el uso de lubricantes vaginales durante el coito. Los lubricantes empleados más comúnmente, como Astroglide®, Lubafax®; K-Y Jelly®, Keri Lotion®, Surgilube® y la saliva, afectan de manera negativa la motilidad espermática (Tagatz y col., 1972; Goldenberg y col., 1975; Tulandi y col., 1982; Boyers y col., 1987; Kutteh y col., 1996). Hay lubricantes que, in vitro, no afectan la motilidad espermática, como el aceite de maní, el aceite de azafrán, el aceite vegetal y la clara de huevo fresca. En líneas generales, debe aconsejarse que la pareja use un lubricante solo en caso de ser necesario, en cantidades mínimas y de aquellos que no afectan la función espermática.

También deben investigarse los antecedentes del paciente en cuanto a su desarrollo. **La criptorquidia unilateral disminuye levemente la fertilidad y la criptorquidia bilateral provoca una reducción significativa** (Cendron y col., 1989). Hay evidencia clínica y experimental que indica que el momento de la orquidopexia no parece tener efecto alguno sobre las alteraciones espermatogénicas en estos testículos siempre y cuando hayan descendido antes de la pubertad (Lipshultz y col., 1976; Cendron y col., 1989; Pryor y col., 1989; Lee, 1993). El antecedente de retraso puberal o pubertad ausente se asocia con una endocrinopatía o alteraciones en el receptor androgénico (Kulin, 1997). El antecedente de ginecomastia se asocia con hiperprolactinemia o con trastornos estrogénicos (Limone y col., 1989).

Los antecedentes quirúrgicos del paciente pueden ser en particular importantes. La cirugía pelviana o retroperitoneal puede afectar la función eréctil y eyaculatoria. La cirugía del cuello vesical puede provocar eyaculación retrógrada. Las disecciones ganglionares retroperitoneales pueden lesionar los nervios simpáticos, y generar una falla en la emisión o eyaculación retrógrada. Las modificaciones de esta cirugía mediante el método de plantillas o de conservación de los nervios lograron la preservación de los nervios simpáticos responsables por la eyaculación, lo que permitió mantener la función eyaculatoria en la mayoría de los pacientes (Jewett, 1990; Donohue y col., 1993). El conducto deferente puede lesionarse de manera inadvertida o se lo puede privar de su irrigación durante una hernioplastia. De la misma forma, cualquier cirugía escrotal, como la resección del hidrocele, puede lesionar el conducto deferente o el epidídimo. El traumatismo o la torsión testicular pueden provocar atrofia testicular; estos pacientes también pueden desarrollar anticuerpos antiespermatozoides, aunque no se disponga de evidencia suficiente que avale esto (Cerasaro y col., 1984; Heidenreich y col., 1994).

Debe interrogarse al paciente sobre antecedentes de infecciones urinarias o enfermedades de transmisión sexual. Debe constatarse el antecedente de prostatitis o pioespermia, aunque no haya evidencia que avale que estos cuadros puedan ser causas de infertilidad (Weidner y col., 1999). Las paperas no parecen afectar el testículo cuando se presentan en un niño prepúber; no obstante, puede desarrollarse orquitis por paperas y otras formas de orquitis virales si la enfermedad se presenta en edad pospuberal. El 10 al 30% de los pacientes afectados luego de los 11 a 12 años desarrolla orquitis por paperas (Erpenbach, 1991). El compromiso bilateral se observa en el 20 al 60%.

El antecedente de eyaculación ausente o de volumen escaso sugiere eyaculación retrógrada, hipogonadismo, obstrucción del conducto eyaculatorio o hipoplasia congénita o ausencia del conducto deferente y vesículas seminales (Jarow, 1996). Los pacientes con diabetes mellitus o esclerosis múltiple pueden desarrollar disfunción eyaculatoria o alteraciones eréctiles. La infertilidad es común en los pacientes con insuficiencia renal. **La oligospermia está presente en alrededor del 60% o más de los pacientes con cáncer testicular o linfoma en el momento del diagnóstico** (Carroll y col., 1987; Nijman y col., 1987; Rustin y col.,1987).

La quimioterapia o la radioterapia pueden afectar aun más la función testicular. La espermatogénesis puede tardar 4 a 5 años en restablecerse luego de la irradiación o la quimioterapia (Orecklin y col., 1973; Rustin y col., 1987; Costabile, 1993). La depresión inicial en la espermatogénesis luego de la quimioterapia se debe a la citotoxicidad directa sobre las células germinativas de división rápida. Hay varios agentes que afectan la espermatogénesis en diferentes etapas. Si las células troncales sufren daño irreversible, la azoospermia es permanente. Es posible predecir la evolución si se conocen los detalles del régimen quimioterapéutico, como los agentes específicos, las dosis y la duración del tratamiento (Costabile, 1993b).

Luego de una enfermedad febril, la espermatogénesis puede estar afectada durante 1 a 3 meses (Buch y Havlovec, 1991). **En los pacientes que presentan análisis seminales anormales y antecedentes de enfermedad sistémica 3 meses previos a la evaluación deben realizarse otros exámenes seminales durante un período de 3-6 meses para evaluar en forma adecuada el estado basal de fertilidad del paciente.** La presencia de azoospermia en un paciente con antecedentes de epididimitis bilateral sugiere obstrucción epididimaria.

Hay tres cuadros de infertilidad masculina asociados con infecciones crónicas del tracto respiratorio superior. Debe sospecharse síndrome de cilias inmóviles o *síndrome de Kartagener* en pacientes con espermatozoides inmóviles, antecedentes de infecciones del tracto respirato-

rio a repetición y situs inversus (Wilton y col., 1986). Casi todos los pacientes con manifestaciones clínicas de fibrosis quística presentan ausencia bilateral congénita del conducto deferente (ABCCD) (Aitken y Fiel, 1993). Por el contrario, la mayoría de los hombres con ABCCD presenta una mutación en el gen regulador transmembranoso de conductancia de fibrosis quística (*RTFQ*) (Patrizio y col., 2000). La azoospermia asociada con el antecedente de infecciones respiratorias frecuentes también sugiere *síndrome de Young* (Wilton y col., 1991). En estos pacientes la obstrucción epididimaria por espesamiento de las secreciones también puede ser causa de azoospermia. El antecedente de cefaleas graves, galactorrea o alteraciones del campo visual debe sugerir la presencia de un tumor del SNC en la hipófisis. El *síndrome de Kallmann* es una forma congénita de hipogonadismo hipogonadotrófico asociado con defectos de la línea media, como la anosmia. Se implicaron muchos fármacos y drogas en la alteración de la espermatogénsis, como nitrofurantoína, cimetidina, bloqueantes del los canales del calcio, sulfasalacina, cocaína, nicotina, marihuana y cafeína (Kolodny y col., 1974; Van Thiel y col., 1975; Abel y col., 1989; Berul y Haarclerode, 1989; Marshburn y col., 1989; Benoff y col., 1994). La espermatogénesis o la función espermática pueden restablecerse luego de suspender estos agentes.

El abuso de esteroides anabólicos entre los atletas ha ido en aumento. Puede provocar hipogonadismo hipogonadotrófico debido al componente androgénico de los esteroides. La función hormonal normal se restablece luego de la suspensión de estos agentes, pero esto no siempre sucede (Jarow y Lischultz, 1990). Debe detectarse la exposición a tóxicos ambientales como los pesticidas, dado que pueden ser gonadotóxicos. Las temperaturas testiculares por lo general se hallan 1 o 2,5°C por debajo de la temperatura corporal. La hipertermia experimental provoca alteraciones en la calidad del semen y de la espermatogénesis. De manera similar, se halló que el uso frecuente de baños de inmersión calientes provocó una disminución del 10% en la motilidad espermática (Procope, 1965). Por lo tanto, debe suspenderse el uso de saunas y tinas calientes en los pacientes con análisis seminales subóptimos. No hay evidencia científica sobre el tipo de ropa interior que puede afectar la espermatogénesis (Wang y col., 1997).

Aún se desconoce el efecto del cigarrillo sobre la espermatogénesis. Se realizó un metaanálisis de 21 estudios sobre el efecto del cigarrillo en la calidad del semen, que reveló que el tabaco disminuye la densidad del esperma en un 13 a un 17%, aunque ese efecto no se documentó en 14 estudios (Vine y col., 1994). No obstante, el tabaco puede actuar como cofactor para los pacientes con otras causas de infertilidad masculina (Peng y col., 1990). En los sujetos con antecedentes de trastornos intersexuales debe sospecharse la presencia de alteraciones en los receptores androgénicos. Muchos de los genes que afectan la reproducción masculina, como el del receptor androgénico, se localizan en el cromosoma X. Por lo tanto, debe prestarse atención especial al fenotipo de los tíos maternos. La exposición intrauterina al dietilestilbestrol (DES) provoca aumento en la incidencia de quistes epididimarios y un leve aumento en la incidencia de criptorquidia, pero ejerce efecto escaso o nulo sobre la calidad seminal en los hombres que no presentan antecedentes de falta de descenso de los testículos (Wilcox y col., 1995a). En última instancia, el médico debe tener en cuenta y conocer los resultados de la evaluación de la fertilidad de la pareja femenina.

EVALUACIÓN DE LA MUJER

Las alteraciones en la mujer están presentes en alrededor de tres cuartas partes de las parejas infértiles. El urólogo debe conocer en forma cabal la fisiología reproductiva femenina, las causas de infertilidad femenina y el diagnóstico y los enfoques de tratamiento de estos problemas. **Las alteraciones más frecuentes en la mujer son la disfunción ovulatoria en alrededor del 30% de los casos, alteraciones en las trompas de Falopio en el 25%, endometriosis en el 5% y alteraciones del moco cervical e hiperprolactinemia en cerca del 4% de los casos cada una** (Thonneau y col., 1991; Collins, 1995). El enfoque femenino es similar al masculino; debe realizarse una historia clínica y un examen físico completos seguidos por las pruebas adecuadas.

Evaluación de la ovulación

Los ciclos menstruales regulares de 21 a 35 días sugieren la presencia de ovulación, mientras que los ciclos menstruales irregulares indican disfunción ovulatoria. La graficación de la temperatura corporal basal y los niveles séricos de progesterona en mitad de la fase lútea confirman la ovulación. Si bien la graficación de la temperatua corporal basal puede documentar la ovulación, no es útil para predecirla. Los niveles urinarios o plasmáticos de hormona luteinizante (LH) y monitoreo folicular con ecografía transvaginal son los métodos más efectivos para predecir la ovulación.

La mayoría de las veces estos métodos se utilizan combinados durante varios ciclos para determinar la suficiencia y la consistencia de la ovulación. Un gráfico normal bifásico de la temperatura corporal basal muestra un aumento de la temperatura de por lo menos 0,4°C durante 12 a 15 días luego de la ovulación. Una caída en la temperatura antes del aumento se correlaciona con el momento de la ovulación, pero es más difícil detectarla antes de la ovulación. Los defectos de la fase lútea se caracterizan por un aumento sostenido de la temperatura durante hasta 11 días, biopsias endometriales fuera de fase o niveles anormales de progesterona en la mitad de la fase lútea. Se observan los niveles de progesterona en la mitad de la fase lútea. La progesterona requiere de la ovulación y de una buena función del cuerpo lúteo para mantener niveles adecuados. La biopsia endometrial se realiza normalmente varios días antes del inicio esperado de la menstruación. Se utiliza para diagnosticar un defecto en la fase lútea y para confirmar la ovulación. La ecografía ovárica se realiza antes de la ovulación para evaluar el desarrollo folicular y la liberación de ovocitos. Se

la utiliza con frecuencia en combinación con la determinación de LH urinaria para predecir el momento de la ovulación.

La elección del tratamiento para los trastornos ovulatorios depende de la causa subyacente del trastorno. La estrategia de tratamiento que se emplea con más frecuencia es la inducción de la ovulación con agentes como el citrato de clomifeno o las gonadotrofinas.

Evaluación de las trompas de Falopio

La enfermedad tubaria puede estar causada por enfermedad inflamatoria pelviana, endometriosis, inflamación abdominal previa o cirugía. Una histerosalpingografía se realiza inyectando un agente de contraste a través del cuello para marcar la cavidad uterina y la luz tubaria. Por lo general se realiza en las etapas tempranas de la fase folicular del ciclo menstrual para evitar la exposición a la radiación de un óvulo fertilizado. Se utilizan agentes de contraste acuosos y oleosos. Si bien hay escasos datos que sugieren mayores tasas de embarazo cuando la relación sexual tiene lugar luego de las histerosalpingografías con agentes oleosos, hay controversia sobre este punto (de Boer y col., 1988; Rasmussen y col., 1991). En estos estudios, la obstrucción tubaria proximal con frecuencia imita un espasmo cornual. Dado que la laparoscopia casi siempre se realiza para evaluar la obstrucción tubaria, deben efectuarse dos histerosalpingografías por separado para confirmar este diagnóstico. La laparoscopia también puede realizarse si las pruebas previas sugieren procesos pelvianos patológicos, como leiomiomas uterinos, adherencias pelvianas o endometriosis. Si bien la laparoscopia por lo general se realiza cuando todos los otros estudios son normales, hay evidencia que sugiere una baja probabilidad de hallar otra patología significativa en estas circunstancias (Opsahl y col., 1993). **El tratamiento de la patología tubaria incluye la reparación quirúrgica o la FIV.**

Dado que las pruebas y los procedimientos mencionados antes por lo general se realizan durante determinados períodos del ciclo menstrual, la evaluación de la mujer lleva más tiempo que la del hombre. Es importante considerar la edad de la paciente cuando se decide el tratamiento. **Las tasas de concepción disminuyen más rápido en el grupo de 35 a 39 años.** Muchos centros de fertilización estudian la disminución de la reserva ovárica de las pacientes con prueba de estimulación con clomifeno o con la determinación de los niveles de la hormona foliculoestimulante (FSH) durante la fase folicular y de los niveles de estradiol en mujeres mayores de 35 años. **Por lo tanto, a menudo se recomienda un tratamiento más agresivo en parejas en las que la mujer se acerca a los 40 años y una terapéutica más pausada en las más jóvenes.** Si comprende básicamente la evaluación de la mujer, el urólogo está en condiciones de asesorar a la pareja sobre los tratamientos más apropiados, de acuerdo con los factores de infertilidad masculinos y femeninos.

EXAMEN FÍSICO

El examen físico debe dirigirse a identificar las alteraciones que puedan asociarse con la infertilidad. Deben constatarse las características físicas del paciente y los patrones de virilización. Las alteraciones de los caracteres sexuales secundarios pueden indicar un trastorno endocrino congénito, como la apariencia eunucoide asociada con el síndrome de Klinefelter. La ausencia de patrón de calvicie temporal y arrugas finas en el rostro sugiere una deficiencia androgénica adquirida. **La ginecomastia indica tanto un desequilibrio estrógeno/andrógeno como un exceso de prolactina.** El situs inversus sugiere síndrome de Kartagener asociado con cilias inmóviles y falta de motilidad espermática.

Examen genital

Debe prestarse atención especial al examen genital. Debe examinarse el pene en busca de hipospadias y curvatura severa. Cualquiera de estas alteraciones puede interferir con el correcto depósito cervical de semen en la profundidad de la vagina. **Debe examinarse el contenido escrotal con el paciente de pie en una habitación cálida para permitir la relajación del músculo cremasteriano.** Los testículos deben palparse con cuidado para determinar la consistencia y descartar la presencia de una masa intratesticular. **Dado que la mayor parte del volumen testicular (~80%) está dada por los túbulos seminíferos y los elementos germinales, en los casos típicos la reducción en el número de estas células se manifiesta por una reducción del volumen testicular o una atrofia testicular.**

Deben medirse los testículos, mediante compases, un orquidómetro o ecografía (Takihara y col., 1983). El testículo normal del adulto supera los 4 × 3 cm en el diámetro mayor o los 20 mL de volumen en hombres de raza blanca y afroamericanos (cuadro 43-2) (Carney y Tuttle, 1960). Los hombres asiáticos suelen tener testículos más pequeños. La disminución del tamaño testicular, ya sea unilateral como bilateral, se correlaciona con alteracio-

Cuadro 43-2. *Comparaciones entre el volumen y las dimensiones testiculares (longitud × ancho) para los hombres prepúberes, púberes y adultos normales*

Estadio clínico	*Volumen (mL)*	*Longitud (cm) × ancho (cm)*
Prepuberal	1	1,6 × 1,0
	2	2,0 × 1,2
	3	2,3 × 1,4
	4	2,5 × 1,5
	5	2,7 × 1,6
	6	2,9 × 1,8
Puberal	8	3,1 × 2,0
	10	3,4 × 2,1
	12	3,7 × 2,3
	15	4,0 × 2,5
Adulto*	20	4,5 × 2,7
	25	5,0 × 3,0
	30	5,5 × 3,2

* Tamaño normal del testículo adulto 24 ± 4 DE mL (n = 44).

nes de la espermatogénesis (Lipshultz y Corriere, 1997). La palpación cuidadosa del epidídimo debe distinguir la cabeza, el cuerpo y la cola. La posibilidad de obstrucción epididimaria la sugiere la presencia de una induración o una dilatación quística del epidídimo. Los espermatoceles y los quistes epididimarios son hallazgos frecuentes y no indican obstrucción. El conducto deferente se palpa para garantizar su presencia así como para descartar áreas de atrofia.

Debe realizarse el examen de los cordones espermáticos para identificar la presencia de varicocele. Los varicoceles pequeños (grado I) son palpables solo durante la maniobra de Valsalva. Los de tamaño moderado (grado II) son palpables con el paciente de pie y los voluminosos (grado III) son visibles a través de la piel escrotal y son palpables cuando el paciente está de pie. La asimetría de los cordones espermáticos, acentuada con la maniobra de Valsalva, sugiere varicocele. En los pacientes con reflejos cremasterianos potentes, o en los que presentan testículos de ubicación alta, la tracción suave de los testículos durante la maniobra de Valsalva permite examinar mejor los cordones espermáticos. Si el engrosamiento y la asimetría de los cordones espermáticos persisten en decúbito dorsal, es posible que exista lipoma del cordón o una obstrucción de la vena cava por un tumor retroperitoneal o renal. Los varicoceles disminuyen su tamaño cuando el paciente se encuentra recostado. De manera similar, el engrosamiento bilateral de los cordones que desaparece con el paciente en decúbito dorsal sugiere varicoceles bilaterales.

Se emplearon muchos métodos para diagnosticar varicoceles subclínicos, que no son palpables al examen físico. Durante muchos años se empleó venografía, y algunos la consideran el método de elección. No obstante, la venografía es invasiva y no está exenta de complicaciones (Seyferth y col., 1981). Los resultados de la venografía se ven afectados por la posición del extremo del catéter, la presión de la inyección y la opinión del examinador. Usando el estetoscopio Doppler la presencia de un murmullo venoso que aumenta con la maniobra de Valsalva indica varicocele (Greenberg y col., 1979; Organización Mundial de la Salud, 1985). La ecografía escrotal en tiempo real y la ecografía escrotal doble se utilizan para visualizar las venas espermáticas dilatadas en el escroto. La presencia de varias venas, entre las cuales al menos una presenta un diámetro mayor que 3 mm, sugiere un varicocele subclínico (McClure y Hricak, 1986; Eskew y col., 1993), mientras que un diámetro de 3,5 mm medido por ecografía es más sugestivo de varicocele clínico (Meacham y col., 1994; Jarow y col., 1996). Cuando se detectan temperaturas altas en el escroto o en el testículo mediante termografía de contacto escrotal, debe pensarse en la presencia de un varicocele (Organización Mundial de la Salud, 1985; Comhaire, 1991; Trum y col., 1996).

Todas estas técnicas son bastante sensibles y, dado que no hay una prueba diagnóstica universalmente aceptada, resulta difícil determinar su especificidad. Con el empleo de estos métodos diagnósticos se logró identificar varicoceles subclínicos en casi el 91% de los pacientes con infertilidad idiopática y varicoceles bilaterales en el 58%, mientras que solo en el 10% de los pacientes se detectó varicocele bilateral mediante el examen físico (Perrin y col., 1980; Narayan y col., 1981; González y col., 1983). **No se realizaron estudios controlados en los que se demuestre una mejoría de la tasa de embarazos luego del diagnóstico y el tratamiento de los varicoceles subclínicos. Por lo tanto, nosotros no recomendamos evaluar la presencia de varicoceles subclínicos en los pacientes.**

Por último, muchos expertos recomiendan incluir el tacto rectal en el examen físico para evaluar la próstata y las áreas suprayacentes en procura de signos de dilatación quística de las vesículas seminales. Si hay dolor a la presión de la próstata debe pensarse en la posibilidad de una infección prostática. No obstante, hay muchas alteraciones de la próstata y las vesículas seminales que se detectan por ecografía pero no mediante tacto rectal (Jarow, 1993).

EXAMEN DE LABORATORIO BÁSICO INICIAL

Luego de la anamnesis y del examen físico, el hombre de una pareja infértil debe realizarse pruebas de laboratorio adecuadas. **Todos los pacientes deben tener por lo menos dos o tres análisis del semen.**

Análisis del semen

El análisis de semen aún es la piedra angular de la evaluación de laboratorio del hombre infértil. A pesar de ello es importante tomar en cuenta que la determinación de los parámetros seminales no constituyen necesariamente una medición de la fertilidad. **Excepto en los casos de azoospermia, el análisis del semen permite clasificar a los pacientes en estériles o fértiles en forma definitiva. Dado que los parámetros seminales disminuyen en calidad, la probabilidad estadística de concebir también se reduce, pero no llega a cero.** Aun así, el análisis apropiado del semen todavía es una herramienta importante para la evaluación del hombre infértil.

Recolección

Para comparar en forma correcta diferentes muestras de semen del mismo paciente, es importante mantener un período de abstinencia sexual similar antes de la recolección de la muestra. Los cambios en los intervalos entre las eyaculaciones suelen provocar gran variabilidad de los resultados del análisis del semen. Aun tomando estas precauciones, los resultados del análisis del semen suelen ser inconsistentes y, por lo tanto, análisis múltiples están indicados en las circunstancias dudosas o difíciles. Deben emplearse frascos limpios y de boca ancha para la recolección de las muestras. Estos frascos debe proveerlos el médico, dado que los residuos químicos presentes en otros frascos pueden dañar el esperma. La muestra deber recolectarse en el consultorio del médico o en el domicilio del paciente y transportarse al consultorio en un bolsillo de la camisa cercano al cuerpo, con el fin de mantenerla tibia durante el trayecto.

La mayoría de las muestras se obtiene por masturbación. En los casos en los que el paciente se niega a efectuar la recolección por este método, hay condones especialmente diseñados para la recolección de semen, lo que permite el coito. No deben emplearse los condones comunes de látex, porque interfieren con la viabilidad del espermatozoide y suelen contener espermicidas. El coitus interruptus puede emplearse como método alternativo para la obtención de muestras, pero no es lo ideal, dado que puede perderse la parte inicial de la eyaculación y la muestra puede contaminarse con bacterias y secreciones vaginales ácidas. La muestra debe examinarse en el laboratorio dentro de las 2 primeras horas luego de la recolección. El frasco debe etiquetarse con el nombre del paciente, la fecha, el momento de la recolección y el período de abstinencia. **En la mayoría de los casos, el examen de 2 o 3 muestras durante un período de varias semanas proporciona una evaluación adecuada de la espermatogénesis basal. En los casos aislados en los que los parámetros difieran de manera marcada en las muestras de semen iniciales, pueden obtenerse muestras adicionales durante un período de 2 a 3 meses.**

Metodología

Características físicas

El semen recién eyaculado es un coágulo que se licua luego de un perído de 5 a 25 minutos. Las vesículas seminales secretan la sustancia responsable por la coagulación. **Los pacientes con ABCCD suelen presentar vesículas seminales hipoplásicas o ausentes. El semen de estos pacientes no coagula, es ácido y de volumen escaso.**

El líquido seminal normal está compuesto por secreciones de testículo, epidídimo, glándulas bulbouretrales (glándulas de Cowper), glándulas de Littre (glándulas periuretrales), próstata y vesículas seminales. El líquido se libera de las glándulas siguiendo una secuencia específica durante la eyaculación. Antes de la expulsión de la mayor fracción del eyaculado, las glándulas de Littre y las bulbouretrales secretan una cantidad pequeña de líquido. A continuación la próstata libera un líquido opalescente de escasa viscosidad, que contiene pocos espermatozoides. La porción principal del eyaculado contiene las concentraciones más altas de espermatozoides, junto con las secreciones del testículo, el epidídimo y el conducto deferente y los líquidos de la próstata y las vesículas seminales. La última fracción del eyaculado consiste en secreciones provenientes de las vesículas seminales. El volumen de las secreciones de las glándulas de Cowper es de 0,1 a 0,2 mL, el de las secreciones prostáticas de 0,5 mL y el de las vesículas seminales de 1,5 a 2,0 mL. La mayor parte de los espermatozoides eyaculados provienen de la porción distal del epidídimo, con una pequeña contribución de la ampolla del conducto. La vesícula seminal permeable no suele funcionar como reservorio de espermatozoides.

La licuefacción del semen se debe a proteasas derivadas de la próstata, incluidos el antígeno prostático específico y el activador del plasminógeno. Debe distinguirse entre las alteraciones en la licuefacción y el semen que permanece hiperviscoso luego de la licuefacción. El semen no licuado permanece como un coágulo y no cambia su consistencia luego de la eyaculación. El semen licuado hiperviscoso es más pequeño que un coágulo luego de la eyaculación; no obstante, su consistencia es más densa que lo normal. Si bien se demostró que los niveles del activador tisular del plasminógeno son más bajos en el semen de los pacientes con falta de licuefacción que en el semen normal (Arnaud y col., 1994), no es ese el caso de los niveles de antígeno prostático específico (Dube y col., 1989). Aún se desconoce el efecto que la falta de licuefacción del semen tiene sobre la fertilidad masculina. Algunos pacientes con falta de licuefacción presentan resultados normales en las pruebas poscoitales (PPC). Además, puede hallarse semen en el moco cervical antes de la licuefacción del semen (Santomauro y col., 1972). Si bien la licuefacción del semen puede estar inducida por el agregado de seminina (una proteasa seminal) o de α-amilasa, no hay evidencia que avale que los tratamientos con estos agentes aumenten la fertilidad (Syner y col., 1975; Wilson y Bunge, 1975). El semen licuado puede derramarse gota a gota, mientras que el semen hiperviscoso forma hebras gruesas en vez de gotas.

La causa de la hiperviscosidad del semen aún genera controversia. En el pasado se pensaba que la hiperviscosidad del semen se debía a una infección del tracto genital, pero en estudios recientes esto se descartó (Munuce y col., 1999). De manera similar, los patrones de proteína seminal son parecidos en las muestras de semen normal y de semen hiperviscoso (Carpino y Siciliano, 1998). Hay evidencia que indica que la disfunción de las vesículas seminales puede influir en la hiperviscosidad del semen, dado que los niveles seminales de fructosa son más bajos en las muestras de semen hiperviscoso (Gonzales y col., 1993). **En los casos en los que el semen presenta falta de licuefacción o hiperviscosidad, debe realizarse una PPC. Si el resultado es normal, no es necesario determinar si el número de espermatozoides móviles en el moco cervical es el adecuado, ni la consistencia del semen. La consistencia del líquido seminal puede ser importante si la PPC muestra esperma de escaso volumen con buena calidad de moco. En estos casos debe efectuarse una prueba de hostilidad cruzada de moco o una prueba de interacción cervical moco-esperma in vitro. Si los resultados de estas pruebas sugieren que la infertilidad puede estar causada por hiperviscosidad o por falta de licuefacción de semen, el mejor tratamiento es el procesamiento de semen e IIU con espermatozoides de la pareja masculina (inseminación artificial con espermatozoides del esposo).**

Las eyaculaciones de volumen escaso pueden observarse en los pacientes con obstrucción de los conductos eyaculatorios, deficiencia androgénica, eyaculación retrógrada, desnervación simpática, ausencia del conducto deferente y de las vesículas seminales, tratamiento farmacológico o cirugía del cuello vesical.

Aún se desconoce la importancia de los eyaculados de gran volumen. Si bien la densidad del esperma puede dis-

minuir en las muestras de gran volumen, la motilidad espermática no sufre modificaciones (Dickerman y col., 1989). Para los casos en los que se piensa que la causa de una disminución importante en la densidad espermática son las eyaculaciones de gran volumen, está indicada la inseminación terapéutica en la mujer de la pareja. No obstante, no todos los investigadores comparten este criterio. El resultado normal de una PPC prácticamente descarta que la causa de la infertilidad sea una eyaculación de gran volumen. Si se piensa que ésta es la causa etiológica de la infertilidad, puede procesarse el semen concentrando los espermatozoides y efectuar una IIU.

Conteo de espermatozoides

El *conteo de espermatozoides* se refiere a la concentración de espermatozoides dentro del plasma seminal. La mayoría de los métodos empleados para determinar el conteo de espermatozoides utilizan cámaras de conteo en las que se cuentan los espermatozoides dentro de un patrón cuadriculado. En el presente se encuentran en uso muchas cámaras. La comparación de los diferentes métodos reveló diferencias significativas entre las cámaras (Imade y col., 1993; Mahmoud y col., 1997). Por ello resulta difícil comparar los análisis de semen de diferentes laboratorios. Hay diversas fuentes de las que se pueden obtener las descripciones detalladas de las técnicas de análisis del semen (Organización Mundial de la Salud, 1999). Las muestras en las que no se detectan espermatozoides deben centrifugarse y es preciso examinar el sedimento en procura de ellos.

Movilidad

La movilidad es el porcentaje de espermatozoides que presentan movimiento flagelar. Lo ideal es realizar la evaluación dentro de las 2 horas posteriores a la eyaculación y preservar la muestra a temperatura ambiente o corporal para evitar una disminución en la motilidad de los espermatozoides. Debe evaluarse la calidad del movimiento anterógrado. Uno de los métodos más utilizados mide el movimiento de los espermatozoides en una escala de 5 puntos. Un puntaje de 0 significa ausencia de movilidad; 1, lentitud o movimiento no progresivo; 2, se refiere al movimiento lento, serpenteante y progresivo del espermatozoide; 3, implica que el espermatozoide se mueve en línea casi recta a velocidad moderada; 4, que el espermatozoide se mueve en línea recta a alta velocidad (Amelar y col., 1973). Se informa la categoría de movimiento espermático más frecuente. Hay un sistema alternativo que clasifica al espermatozoide en cuatro categorías: A, significa movilidad rápidamente progresiva; B, movilidad progresiva lenta o lentificada; C, movilidad no progresiva, y D, ausencia de movilidad. En este sistema se informa el porcentaje de espermatozoides que entra dentro de cada categoría (Organización Mundial de la Salud, 1999).

La determinación seriada de los parámetros de movilidad luego de la recolección del semen es innecesaria y no tiene valor pronóstico. Éste es un cálculo no fisiológico, dado que el espermatozoide abandona el semen y penetra en el moco cervical minutos después de depositarse en la cúpula vaginal (MacLeod, 1965). La movilidad puede estar disminuida si el período de abstinencia fue prolongado. La formación ocasional de grumos de esperma aglutinado no reviste importancia. Sin embargo, **la aglutinación frecuente de espermatozoides no es normal y sugiere la presencia de anticuerpos antiespermatozoides**. Debe constatarse la presencia de otros tipos celulares. **En la muestra de semen fresca que se analizará en breve y aún no tiene tinción, los glóbulos blancos plasmáticos y las células germinativas inmaduras presentan un aspecto similar y se las conoce como células redondas.** Debe estimarse el número aproximado de células por campo de alto poder. Se emplean tinciones especiales para diferenciar los glóbulos blancos de las células germinativas inmaduras. (Véase la sección sobre tinción de los glóbulos blancos.) **Los casos en los que la muestra de semen presenta espermatozoides inmóviles por completo pueden deberse a defectos en la ultraestructura, en cuyo caso el espermatozoide está vivo pero con defectos en el componente axonémico de los flagelos. Si bien es inmóvil, este espermatozoide puede parecer morfológicamente normal. Por otro lado, el espermatozoide inmóvil puede estar muerto, en cuyo caso se indica que el paciente presenta necrospermia.**

Morfología

El examen morfológico de los espermatozoides es un indicador sensible de la calidad de la espermatogénesis y la fertilidad (Talbot y Chacon, 1981; Kruger y col., 1988). Algunas de las alteraciones morfológicas macroscópicas pueden identificarse por microscopio de campo brillante o de contraste de fase con semen sin tinción, pero esta determinación es muy poco sensible. El examen morfológico adecuado requiere muestras de semen teñidas. **No hay consenso entre los laboratorios sobre el sistema de clasificación de la morfología del semen entre los numerosos sistemas que se emplean en la actualidad.** Se utilizaron espermatozoides recuperados del moco cervical poscoito o de la superficie de la zona pelúcida para definir la apariencia del espermatozoide normal (Fredicsson y col., 1997; Mortimer y col., 1982; Menkveld y col., 1990; Liu y Baker, 1992). Algunos sistemas que se usaban con anterioridad clasificaban el semen en una de varias categorías como normal (cabeza ovalada), amorfo (cabeza irregular), cabeza en forma de huso, cabeza grande y pequeña, e inmaduro (fig. 43-1) (MacLeod, 1965). Estos sistemas podrían clasificar formas dudosas como normales y definir muestras normales a las que contienen un 60% o más de formas normales con menos del 3% de formas inmaduras. **La mayoría de los laboratorios emplea criterios más rígidos para definir el espermatozoide normal** (fig. 43-2). **Las formas dudosas se consideran anormales** (Katz y col., 1986; Kruger y col., 1986).

De acuerdo con estos criterios, **Kruger y col. (1986) hallaron que en un grupo de hombres con densidades espermáticas mayores que 20 millones/mL y una motilidad que superaba el 30%, las tasas de fertilización**

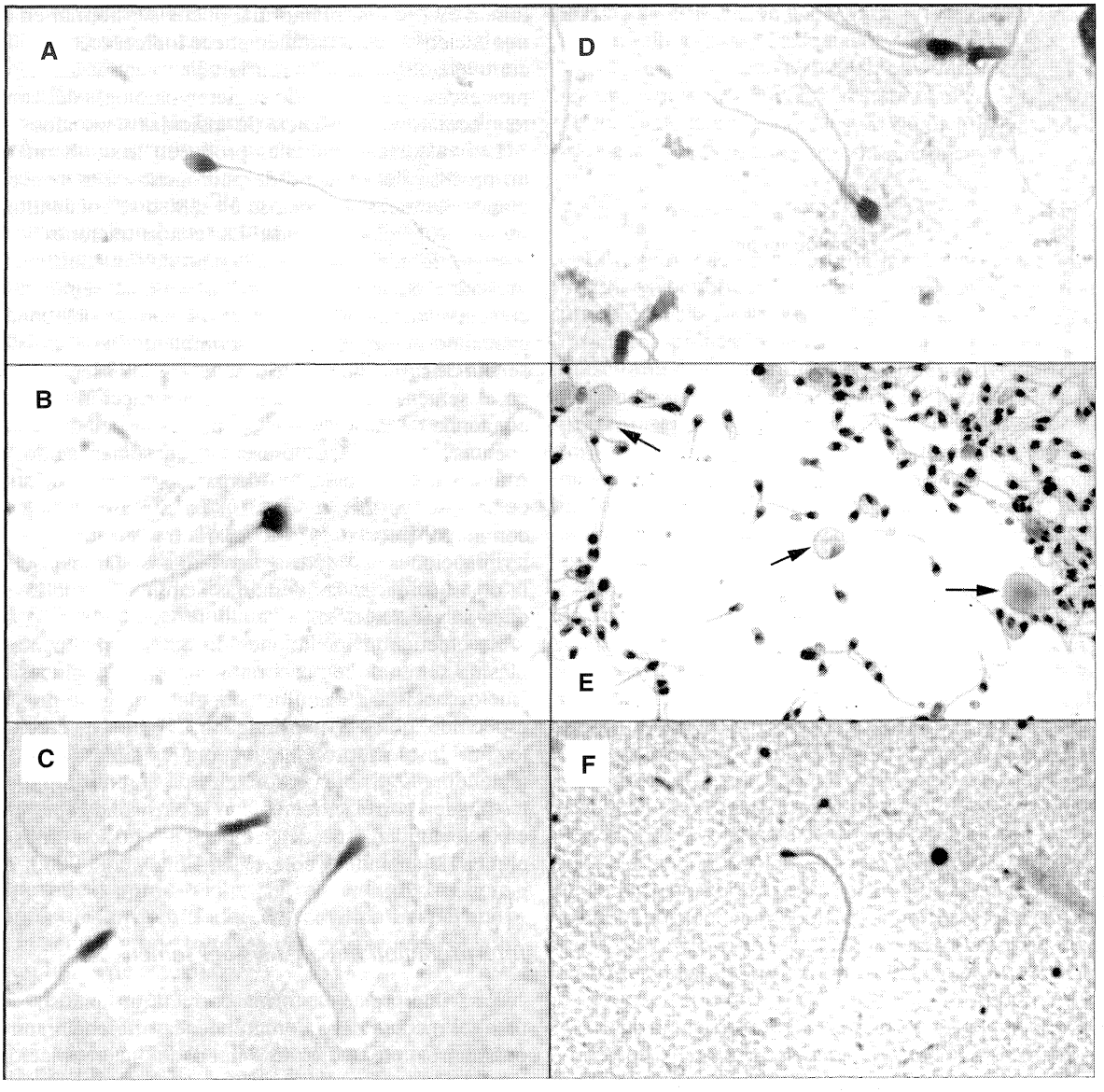


Fig. 43-1. Patrones de morfología espermática. **A.** Normal. **B.** Espermatozoides de cabeza grande. **C.** Espermatozoides ahusados. **D.** Espermatozoides con doble cola. **E.** Células germinativas inmaduras (*flechas*). **F.** Espermatozoides con cabeza en alfiler.

durante la FIV eran del 37% para los que presentaban menos del 14% de los espermatozoides normales según criterios estrictos, y del 91% para aquellos con más del 14% de espermatozoides normales.

Más aun, el análisis de los pacientes con menos del 14% de formas normales demostró que los hombres con menos del 4% de formas normales presentaban una tasa de fertilización del 7,6%, mientras que aquellos con un 4 a un 14% de formas normales ostentaban una tasa de fertilización del 63,9%. La mayoría pero no todos los estudios posteriores informó resultados similares (Coetzee y col., 1998).

La mayor parte de los ensayos con criterios estrictos modernos sobre la morfología del espermatozoide evaluó la relación entre la morfología y la FIV. Hay muy pocos estudios sobre la relación entre la morfología estricta y la concepción por IIU o coito (Matorras y col., 1995). **Aún no se sabe si en esta situación se aplican los mismos rangos de normalidad.**

Análisis computarizados de semen

Los análisis computarizados de semen (ACS) constituyen una técnica semiautomática empleada para individualizar y digitalizar las imágenes estáticas y dinámicas del espermatozoide mediante el análisis de imagen computarizado. La mayoría de los sistemas emplea video con marcos múltiples que, al rebobinarse, crea imágenes en movimiento. Los sistemas computarizados pueden determinar parámetros que no es factible medir en forma manual.

La velocidad curvilínea es la distancia promedio por unidad de tiempo entre posiciones sucesivas de un solo espermatozoide. La velocidad en línea recta es la veloci-



Cabeza

Longitud: 5-6 micrones
Ancho: 2,5-3,5 micrones

Acrosoma: 40-70% de la cabeza

Porción media

Ancho: = 1 micrón
Longitud: 1,5 × longitud de la cabeza

Cola

Alrededor de 45 micrones de longitud
Uniforme
Más delgada que la porción media
Desenrollada
Sin ángulos o rulos

Gotas citoplasmáticas
Menos de 1/2 del área de la cabeza
Solo en la porción media

Fig. 43-2. Criterios de morfología espermática normal, según criterios estrictos.

dad a la que se traslada un espermatozoide en línea recta. Ésta es una medición de progresión anterógrada y puede correlacionarse con métodos manuales de medición de progresión anterógrada (Yeung y col., 1997). La linearidad es el cociente entre las velocidades en línea recta y curvilínea.

Otras mediciones son el desplazamiento lateral de la cabeza, la frecuencia del latido flagelar y el análisis del movimiento circular. La hiperactivación es un estado de movilidad que el espermatozoide mantiene luego de su capacitación, en la que los movimientos de gran amplitud de la cabeza y la cola del espermatozoide se asocian con falta de movilidad o movilidad lenta (Yanagimachi, 1970).

Se hallaron muchas diferencias en estos parámetros en los hombres fértiles y los infértiles. Las ventajas del ACS son la capacidad para obtener datos cuantitativos objetivos y la posibilidad de estandarizar los procedimientos de análisis del semen. No obstante, la técnica aún no está estandarizada y los resultados pueden estar influidos por muchos factores. **Hasta el presente, no se informó que el ACS proporcione un diagnóstico más exacto o que afecte el tratamiento comparado con el análisis manual del semen** (Davis y Katz, 1993; Krause, 1995).

Otros parámetros seminales

El pH normal del semen es de 7,2 o más (Organización Mundial de la Salud, 1999). Está determinado por el equilibrio entre las secreciones ácidas prostáticas y las alcalinas de la vesícula seminal. Una eyaculación de volumen escaso con pH normal puede ser normal en algunos pacientes, pero también puede indicar recolección incompleta o eyaculación retrógrada, mientras que el volumen escaso y el pH ácido sugieren patología del conducto eyaculatorio o ausencia de vesículas seminales.

Las vesículas seminales producen fructosa mediante un proceso dependiente de andrógenos. Las concentraciones normales de fructosa en semen se encuentran entre los 120 y los 450 mg/dL. Las concentraciones de fructosa pueden descender por debajo de los 120 mg/dL en presencia de inflamación de la vesícula seminal, deficiencia androgénica, obstrucción parcial del conducto eyaculatorio o eyaculación incompleta. En el caso de ausencia de las vesículas seminales no se observa fructosa en el semen. Los pacientes con obstrucción o ausencia congénita de las vesículas seminales, asociadas con frecuencia con ABCCD, presentan un semen ácido y sin fructosa que no coagula. Además, el volumen de su eyaculación es escaso (< 1,0 mL). En el presente se emplea con mayor frecuencia la ecografía transrectal que las determinaciones de fructosa para diagnosticar la ausencia o la obstrucción de las vesículas seminales y de los conductos eyaculatorios.

Se efectuaron mediciones de otros componentes del plasma seminal, como citrato, carnitina, α-glucosidasa, fructosa, elastasa granulocítica, cinc, antígeno prostático específico, glucosa, pepsinógeno C, factor de crecimiento símil insulina, proteína ligadora 3 y sintasa de la prostaglandina D. Si bien los niveles de algunos componentes pueden correlacionarse con la actividad espermática, en la actualidad estas determinaciones no son útiles en la clínica (Diamandis y col., 1999; Chia y col., 2000; Zopfgen y col., 2000).

Interpretación del análisis del semen

Para interpretar en forma correcta un análisis de semen, el médico debe comprender la diferencia entre los parámetros promedio de semen de una población de hombres normales y los niveles mínimos de adecuación para la fertilidad normal. **Los estudios realizados en poblaciones de hombres fértiles o que se supone que son fértiles informan densidades promedio de espermatozoides de 70 a 100 millones/mL** (Irvine y col., 1996; Saidi y col., 1999; Jensen y col., 2000). Surgió mucha controversia a partir de la publicación de un metaanálisis de estudios previos sobre conteo de espermatozoides, que comunicó una disminución en los conteos de espermatozoides desde alrededor de 1950 (Carlsen y col., 1992). La evaluación posterior de los datos sugirió que estas diferencias pueden deberse a diferencias geográficas en la población estudiada (Fisch y Goluboff, 1996). En el análisis de los ensayos efectuados en los Estados Unidos no se halló evidencia sobre una disminución en la densidad espermática con el transcurso del tiempo. En otros estudios realizados en poblaciones europeas se encontró evidencia a favor (Auger y col., 1995; Irvine y col., 1996; Bonde y col., 1998) y en contra (Gyllenborg y col., 1999) de una disminución en los conteos de espermatozoides con el correr del tiempo. Dado que los estudios realizados hace más de 50 años pueden presentar

muchas variables que es factible que sean erróneas, deben realizarse más ensayos para determinar si los conteos de espermatozoides están, en efecto, disminuyendo en todo el mundo.

El rango normal de la mayoría de las pruebas diagnósticas está determinado por el uso del promedio de ± 2 desviaciones estándares (DS). Si bien es útil para diferenciar lo "normal" de lo "anormal", no sirve para separar los hombres fértiles de los infértiles. Cuando se comparan parámetros seminales de poblaciones de hombres fértiles e infértiles, hay una superposición casi completa entre los dos grupos. Esto se debe a que la fertilidad depende de más de uno de los parámetros seminales y de factores que afectan ambos miembros de la pareja.

Un conteo de 70 millones/mL se considera normal, no obstante, si el paciente presenta un conteo de 70 millones/mL pero sin movilidad será infértil. **En los estudios de las parejas con intención de concebir, las probabilidades son menores a medida que disminuyen los conteos de espermatozoides** (Smith y col., 1977; Schoysman y Gerris, 1983; Bonde y col., 1999). Smith y col. (1977) comunicaron una tasa de embarazo del 44% en las parejas en las que el hombre presentaba un conteo de 12,5 a 25 millones/mL, en comparación con la tasa de embarazo del 25% entre las que el hombre presentaba conteos por debajo de 12,5 millones/mL. Otros hallaron que la movilidad o la morfología espermáticas, o ambas, eran igualmente o más importantes que el conteo de espermatozoides (Mayaux y col., 1985; Bostofte y col., 1990). Además, la concepción depende de la fertilidad de ambos miembros de la pareja. **Si bien los pacientes azoospérmicos son estériles, la mayoría de los hombres infértiles presenta algo de movilidad espermática en el semen y por lo tanto debe considerarse subfértil en lugar de estéril.**

Los rangos de referencia empleados para interpretar los análisis del semen se definen mejor como niveles mínimos de adecuación. El hallazgo de parámetros por debajo de estos niveles sugiere infertilidad y los parámetros por encima de ellos indican fertilidad. Es importante tomar en cuenta que hay pacientes claramente fértiles con parámetros seminales por debajo de estos niveles y sujetos infértiles con parámetros por encima de estos niveles. **La Organización Mundial de la Salud (1999) define los siguientes valores de referencia:**

Volumen: 2,0 mL o más
pH: 7,2 o más
Concentración de espermatozoides: 20×10^6 o más espermatozoides/mL
Número total de espermatozoides: 40×10^6 o más espermatozoides por eyaculado
Motilidad: 50% o más con motilidad grado A+B o 25% o más con motilidad grado A
Morfología: 15% o más según criterios estrictos
Viabilidad: 75% o más de espermatozoides viables
Glóbulos blancos: menos de 1 millón/mL

Los niveles que pueden considerarse requerimientos para una concepción natural no se aplican a las TRA, en las que la fertilización puede presentarse con muestras de semen subóptimas. De manera similar, con el advenimiento de las inyecciones de espermatozoides individuales en óvulos individuales, resulta claro que la mayoría de los parámetros seminales no predice la fertilidad de cada espermatozoide.

Evaluación hormonal

El objetivo de la evaluación hormonal de un hombre infértil es identificar los trastornos que pueden afectar en forma adversa la reproducción masculina y obtener información pronóstica. **Si bien la función reproductiva masculina depende fundamentalmente del control endocrinológico, menos del 3% de los hombres infértiles presenta causas endocrinas primarias** (Sigman y Jarow, 1997). La alteración hormonal que se detecta con mayor frecuencia en los análisis de rutina de un hombre infértil es una elevación en el nivel sérico de FSH. Cuando la espermatogénesis es normal, la secreción de FSH está regulada por la inhibición por retroalimentación negativa de la inhibina, hormona producida por las células de Sertoli. En los pacientes con alteraciones en la espermatogénesis, la FSH se encuentra elevada a veces, no siempre (Turek y col., 1995). **Por lo tanto, los niveles elevados de FSH sérica son indicadores de un problema importante en la espermatogénesis, mientras que un nivel normal de FSH sérica no garantiza una espermatogénesis óptima.** Los pacientes con falla testicular absoluta presentan una disfunción de las células de Sertoli y de Leydig, que provoca un aumento en los niveles de gonadotrofina asociados con niveles normales o bajos de testosterona (cuadro 43-3). Los pacientes con disfunción hipotalámica o hipofisaria presentan niveles bajos de gonadotrofinas y testosterona; así como ausencia de espermatogénesis (hipogonadismo hipogonadotrófico).

La hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) se secreta por pulsos y, como resultado de ello, la hormona gonadotrófica se secreta en episodios, sobre todo la LH. Algunos médicos creen que una evaluación hormonal adecuada implica la medición rutinaria de muestras agrupadas, obtenidas con intervalos de 15 minutos. **A pesar de las imprecisiones de las determinaciones simples, es extraño que el estado clínico endocrinológico de un paciente no pueda evaluarse en forma adecuada con una sola determinación. Nosotros recomendamos una**

Cuadro 43-3. *Estado hormonal como una función de diagnóstico clínico*

Estado clínico	*FSH (mU/mL)*	*LH (mU/mL)*	*Testosterona (ng/dL)*
Hombres normales u obstrucción	Normal	Normal	Normal
Insuficiencia aislada de la espermatogénesis	↑	Normal	Normal
Insuficiencia testicular	↑	↑	Normal o ↓
Hipogonadismo hipogonadotrófico	↓	↓	↓

muestra de sangre agrupada solo cuando los resultados de una determinación hormonal no concuerda con el cuadro clínico (Bain y col., 1988).

Durante la primera infancia los niveles de gonadotrofinas y testosterona permanecen bajos. Los niveles de FSH y de LH comienzan a aumentar a alrededor de los 6 a 8 años (Conte y col., 1975). Los niveles de testosterona comienzan a incrementarse a los 10 a 12 años (Rifkind y col., 1967). Durante los años fértiles, los niveles de testosterona y gonadotrofinas se mantienen relativamente constantes. Más tarde los niveles de testosterona, en especial los de testosterona libre, descienden y aumentan las concentraciones de gonadotrofinas (Tenover y col., 1987).

No hay consenso sobre cuál debe ser la evaluación endocrina inicial de los hombres infértiles. **Nosotros recomendamos medir los niveles séricos de FSH y testosterona en todos los hombres con algún antecedente o hallazgo en el examen físico o una densidad espermática menor que 10 millones/mL, dado que rara vez se observan alteraciones endocrinas cuando la concentración de espermatozoides es mayor que 10 millones/mL** (Sigman y col., 1997). Si estas pruebas preliminares resultaran anormales, deben repetirse las de testosterona, prolactina y LH. No obstante, algunos autores sostienen que deben realizarse pruebas endocrinas a todos los hombres infértiles, mientras otros recomiendan una serie de pruebas más amplia, como la determinación de LH sérica, prolactina y pruebas de función tiroidea en el screening preliminar.

Si se observa un valor de testosterona sérica bajo aislado y no hay elevación del nivel de LH, recomendamos efectuar las pruebas de testosterona matinal y libre, porque los niveles matinales de testosterona son mayores y los de testosterona libre son útiles en los casos dudosos. Si estos niveles permanecen bajos, debe efectuarse una RM de hipófisis y determinar el nivel de prolactina sérica (véase más adelante). Las alteraciones del campo visual y las cefaleas graves sugieren un tumor del SNC. En estos pacientes deben medirse los niveles de prolactina. No obstante, no todos los tumores hipofisarios son funcionales y la concentración sérica de prolactina puede ser normal. La mayoría de los hombres con tumores secretores de prolactina tiene macroadenomas (tumores > 1 cm). En estos pacientes los niveles característicos de prolactina son mayores que 50 ng/mL y los de gonadotrofinas y testosterona están disminuidos. La elevación moderada de los niveles de prolactina (< 50 mg/mL) se observa con mayor frecuencia en pacientes infértiles, aunque su importancia clínica está en discusión. La evaluación del SNC por lo general no permite detectar tumores en estos pacientes, que con frecuencia presentan niveles normales de gonadotrofinas y testosterona. Las causas posibles de esta elevación moderada de los niveles de prolactina son estrés, insuficiencia renal, fármacos, irritación de la pared torácica y disfunción tiroidea. Nosotros no recomendamos el tratamiento de la hiperprolactinemia moderada por separado porque, en base a nuestra experiencia, no se comprobó que mejore la espermatogénesis. Sin embargo, en estos pacientes debe descartarse un tumor hipofisario.

Las pruebas de estimulación con GnRH pueden ser anormales en hombres cuya calidad seminal es subóptima, lo que demuestra una respuesta hipofisaria exagerada. No obstante, una prueba de GnRH anormal no modifica el tratamiento. Por lo tanto, no recomendamos la prueba de estimulación de GnRH de rutina. De manera similar, la prueba de estimulación con hormona gonadotrofina coriónica humana (hCG) empleada para evaluar la función de las células de Leydig rara vez proporciona información diagnóstica más allá de las pruebas hormonales de rutina y no está recomendada para la práctica clínica habitual.

La infertilidad masculina secundaria a hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es muy rara. Estos pacientes presentan antecedentes de pubertad precoz, antecedentes familiares de HSC, baja estatura debido al cierre prematuro de la placa epifisaria y agrandamiento testicular que puede sugerir tumores de restos suprarrenales en el testículo. En estos pacientes se observan niveles elevados de 17-hidroxiprogesterona plasmática. En los individuos con HSC, la infertilidad está causada por una retroalimentación negativa de la secreción de gonadotrofina por un exceso de andrógenos suprarrenales, que provoca la supresión de la función testicular. Es interesante observar que muchos pacientes varones con HSC son fértiles (Urban y col., 1978). En algunos casos de infertilidad masculina se observó la aparición tardía y parcial de HSC; sin embargo, esto es muy poco frecuente (Augarten y col., 1991). Nosotros no recomendamos el screening de rutina para HSC.

El exceso de estrógenos puede ser endógeno o exógeno. La medición del estradiol es dificultosa en los hombres, porque el análisis no resulta muy confiable, dado que en los hombres normales las concentraciones son bajas. Se propuso emplear las relaciones de testosterona-estradiol para detectar el exceso de estrógenos, pero aún no se establecieron los valores normales (Pavlovich y col., 2001). Los pacientes con exceso de estrógenos suelen presentar ginecomastia, disfunción eréctil y testículos atrofiados. Una de las causas más comunes de exceso de estrógenos es la obesidad mórbida, porque los adipocitos contienen la enzima aromatasa, que convierte la testosterona en estradiol (Schneider y col., 1979). En condiciones normales, el estradiol estimula la producción hepática de globulina ligadora de hormona sexual esteroidea (GLHSE), que disminuiría la cantidad de testosterona disponible. Aun así, muchos pacientes con obesidad mórbida presentan disfunción hepática y los niveles de GLHSE pueden estar disminuidos (Glass y col., 1977). Los individuos con niveles séricos de estradiol moderadamente elevados presentan niveles plasmáticos de FSH, LH y testosterona normales. No es necesario efectuar estudios de función tiroidea porque suelen ser normales, a menos que haya evidencia clínica de alteraciones tiroideas.

ALGORITMOS DIAGNÓSTICOS BASADOS EN LA EVALUACIÓN INICIAL

De acuerdo con los antecedentes iniciales, el examen físico y los estudios de laboratorio, pueden plantearse otros diagnósticos diferenciales (cuadro 43-4). Además, las pruebas diagnósticas más específicas permiten que el

Cuadro 43-4. *Clasificación del estado de infertilidad masculina según los criterios del análisis del semen*

I. Eyaculación de escaso volumen
  a. Fármacos
  b. Cirugía retroperitoneal o del cuello vesical
  c. Obstrucción del conducto eyaculatorio
  d. Diabetes mellitus
  e. Lesión de la médula espinal
  f. Alteraciones psicológicas
  g. Idiopática
  h. Recolección incompleta
II. Azoospermia
  a. Hipogonadismo hipogonadotrófico
    1. Síndrome de Kallmann
    2. Tumor hipofisario
  b. Alteraciones en la espermatogénesis
    1. Alteraciones cromosómicas
    2. Microdeleciones del cromosoma Y
    3. Gonadotoxinas
    4. Varicocele
    5. Orquitis virales
    6. Torsión
    7. Idiopática
  c. Obstrucción ductal
    1. Ausencia bilateral congénita del conducto deferente
    2. Obstrucción vasal
    3. Obstrucción epididimaria
    4. Obstrucción del conducto eyaculatorio
III. Oligoastenoteratospermia (OAT)
  a. Varicocele
  b. Criptorquidia
  c. Idiopática
  d. Fármacos, calor, toxinas
  e. Infección sistémica
  f. Endocrinopatía
IV. Normal pero infértil
  a. Alteración ginecológica
  b. Hábitos coitales anormales
  c. Defectos acrosómicos
  d. Anticuerpos antiespermatozoides
  e. Sin causa aparente
V. Astenospermia
  a. Defectos estructurales de los espermatozoides
  b. Abstinencia prolongada
  c. Idiopática
  d. Infección del tracto genital
  e. Anticuerpos antiespermatozoides
  f. Varicocele
  g. Obstrucción parcial

médico ubique al paciente dentro de alguna categoría etiológica. En los cuadros 43-5 y 43-6 se enumeran la frecuencia de las alteraciones del semen y las categorías etiológicas de algunos de nuestros pacientes.

Eyaculación ausente o de bajo volumen

La ausencia de eyaculación puede estar causada por eyaculación retrógrada o por emisión insuficiente (falta de expulsión de semen a través del conducto deferente en la uretra posterior) (fig. 43-3). La ausencia completa de líquido seminal se denomina *aspermia*. No debe confundirse esta alteración con la *azoospermia* (ausencia de espermatozoides en el líquido seminal). **La causa más frecuente de insuficiencia eyaculatoria es la lesión de la médula espinal.** Otras causas habituales son algunos trastornos neurológicos, como la diabetes mellitus y la esclerosis múltiple. Ciertos fármacos que solían emplearse en el tratamiento de la hipertensión (bloqueantes ganglionares) causaban eyaculación retrógrada. La cirugía retroperitoneal puede dañar los ganglios simpáticos que controlan la eyaculación, pero los métodos actuales de disección ganglionar retroperitoneal que preservan los nervios evitan esta complicación en la mayoría de los pacientes (Foster y col., 1993; Klein, 2000). Otra causa de aspermia son los trastornos psicológicos asociados con la incapacidad para alcanzar el orgasmo. La mayoría de los casos con eyaculación de escaso volumen en el paciente no azoospérmico está causada por problemas de recolección, que aseguran la recolección repetida. La otra causa principal es la eyaculación parcialmente retrógrada, que puede ser consecuencia de trastornos neurológicos, fármacos o cirugía del cuello vesical, o puede ser idiopática.

Cuadro 43-5. *Distribución de los pacientes que presentan infertilidad según los hallazgos en el análisis de semen*

Patrón de semen	*Pacientes (n)*	*%*
Normal	297	14
Azoospermia	299	14
Varios parámetros anormales	1.040	49
Un solo parámetro anormal		
Astenospermia	127	6
Teratospermia	85	4
Oligospermia	83	4
Escaso volumen	149	7
Piospermia	42	2

Cuadro 43-6. *Distribución de los pacientes según la categoría diagnóstica luego de una evaluación completa*

Categoría	*Pacientes (n)*	*%*
Varicocele	806	38
Idiopática	482	23
Obstrucción	271	13
Normal	197	9
Criptorquidia	73	3
Insuficiencia testicular	54	3
Anticuerpos antiespermatozoides	42	2
Disfunción eyaculatoria	49	2
Gonadotoxina*	43	2
Endocrinopatía	25	1
Piospermia	22	1
Genética/cromosómica†	11	0,5
Torsión	11	0,5
Disfunción eréctil	8	0,4
Cáncer testicular	9	0,4
Ultraestructural	7	0,3
Orquitis virales	7	0,3
Enfermedad sistémica	4	0,2
Hipospadias	1	0,05

* Incluye exposición a agentes quimioterápicos y radiación, calor, drogas, etc.

† Incluye anormalidades cromosómicas como síndrome de Klinefelter y anormalidades genéticas como mutaciones del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

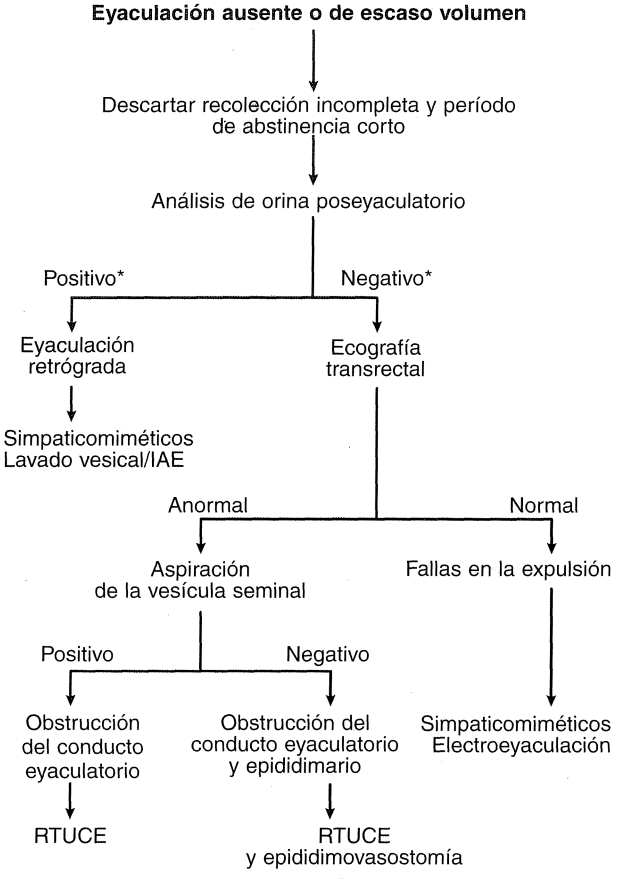


Fig. 43-3. Algoritmo para la evaluación del paciente con eyaculación de escaso volumen o ausente (aspermia). IAE, inseminación artificial con esperma del esposo; RTUCE, resección transuretral de los conductos eyaculatorios.
* Véase el texto.

Dado que la mayor parte del líquido seminal la aportan las vesículas seminales, en ausencia de eyaculación retrógrada, una eyaculación de escaso volumen sugiere falta de aporte por parte de las vesículas seminales. La obstrucción parcial o completa del conducto eyaculatorio también provocará eyaculación de escaso volumen. De manera similar, la agenesia del conducto, que por lo general –no siempre– se asocia con agenesia de las vesículas seminales, se presentará con azoospermia con eyaculación de escaso volumen. Por último, las secreciones provenientes de las vesículas seminales y la próstata se encuentran bajo control androgénico. Por lo tanto, la deficiencia androgénica provocará reducción del volumen seminal. No obstante, todas estas causas también generan azoospermia y se analizan en la sección siguiente. Algunos hombres producen eyaculados de escaso volumen al masturbarse en un recipiente, pero producen volúmenes normales durante la relación sexual. Estos casos pueden identificarse mediante la recolección de la muestra mediante un condón de recolección seminal durante el coito. Por último, debe descartarse una recoleción incompleta de la muestra y el acortamiento del período de abstinencia.

Todos los casos de eyaculación ausente o de escaso volumen (< 1,5 mL) deben evaluarse con análisis seminales repetidos y una muestra de orina poseyaculación. La muestra de orina poseyaculación se evalúa luego de centrifugar la orina durante 10 minutos a 300 g o más. A continuación debe examinarse el sedimento e interpretarlo de acuerdo con los hallazgos clínicos del paciente. En los sujetos con ausencia de eyaculación un conteo mayor que 10 a 15 espermatozoides por campo de alto poder indica eyaculación retrógrada. En los que presentan eyaculaciones de volumen escaso, el hallazgo de más espermatozoides en la orina que en la muestra anterógrada sugiere un componente significativo de eyaculación retrógrada. En los casos de azoospermia, el hallazgo de algún espermatozoide en la orina poseyaculación descarta la obstrucción bilateral ductal completa. En ausencia de espermatozoides en la orina poseyaculación debe sospecharse obstrucción del conducto eyaculatorio.

Tradicionalmente se empleó la determinación de fructosa para evaluar el aporte de la vesícula seminal a la eyaculación. pero en el presente se utiliza más la ecografía transrectal (ETR) (Belker y Steinbock, 1990). Los pacientes con ETR normal y azoospermia con eyaculación de escaso volumen deben evaluarse como cualquier otro sujeto con azoospermia (descrita más adelante).

Debe efectuarse una biopsia testicular en caso de que los valores séricos de FSH sean normales; si la espermatogénesis no se encuentra alterada es porque hay obstrucción ductal. Para identificar la localización de esta obstrucción debe efectuarse una exploración escrotal con un vasograma y recoger una muestra de líquido vasal durante una cirugía reconstructiva precisa. En los pacientes oligospérmicos con volumen escaso no suele haber muchas razones para efectuar una biopsia de testículo, porque debe haber espermatogénesis. En algunos de estos casos la evidencia de obstrucción del conducto eyaculatorio puede surgir por medio de la ETR, pero en el presente la obstrucción parcial del conducto eyaculatorio es diagnóstica del investigador. Los casos de obstrucción parcial real del conducto eyaculatorio son en extremo raros.

Azoospermia

La azoospermia puede deberse a una estimulación hormonal inadecuada (hipogonadismo hipogonadotrófico), alteraciones espermatogénicas u obstrucción. **La evaluación del paciente azoospérmico debe dirigirse a determinar si la azoospermia está causada por falta de espermatogénesis u obstrucción ductal** (fig. 43-4). El primer paso debe ser centrifugar la muestra de semen. La presencia de algún espermatozoide en el sedimento descarta obstrucción ductal bilateral, y el paciente debe evaluarse en busca de oligospermia. Si bien hay numerosos antecedentes y hallazgos en el examen físico que pueden orientar hacia la causa de la azoospermia, las manifestaciones principales empleadas para determinar la etiología de la azoospermia con volumen eyaculatorio normal son la presencia del conducto deferente, el tamaño testicular y la FSH sérica.

El primer paso es determinar si el conducto está presente, porque la ABCCD es una causa frecuente de azoospermia obstructiva. La ABCCD es un diagnóstico clínico basado en el examen físico y está causado por una alteración en el gen *RTFQ* (Anguiano y col., 1992; Oates y Amos, 1994).

Si bien un pequeño porcentaje de estos pacientes presenta alteraciones en el tracto superior, a quienes se les puede solicitar una ecografía abdominal, no se necesitan otros estudios radiológicos (Schlegel y col., 1996; de la Taille y col., 1998). La inmensa mayoría de estos pacientes tiene una espermatogénesis normal, de manera que, en presencia de un volumen testicular normal, la determinación de FSH sérica es suficiente. Puede efectuarse una biopsia testicular si la historia clínica, el examen físico o los estudios de laboratorio sugieren algún trastorno en la espermatogénesis.

Los pacientes con testículos de pequeño volumen presentan insuficiencia testicular primaria o secundaria. Las pruebas de hormonas en sangre, como testosterona, LH, FSH y prolactina se realizan para establecer el diagnóstico y para detectar tumores hipofisarios funcionantes y no funcionantes. **En los sujetos que presentan testículos pequeños y concentraciones de FSH 2 a 3 veces por encima de lo normal, hay insuficiencia severa en las células germinativas, cuyo pronóstico es ominoso. En estos individuos debe efectuarse una biopsia testicular solo si se considera la posibilidad de recuperación de espermatozoides testiculares combinada con FIV.** Los pacientes con azoospermia por insuficiencia testicular deben recibir asesoramiento genético para descartar alteraciones cromosómicas, como síndrome de Klinefelter, y microdeleciones en el cromosoma Y. Los individuos con insuficiencia testicular secundaria deben recibir tratamiento hormonal, mientras que la insuficiencia testicular primaria suele ser irreversible.

Por último, en los pacientes con conducto deferente presente, volumen testicular normal y niveles séricos de FSH normales está indicada la biopsia testicular para distinguir las alteraciones espermatogénicas de la obstrucción ductal (Jarow y col.,1989). La exploración escrotal por vasografía debe efectuarse en el momento de la cirugía reconstructiva y no durante la biopsia testicular. En los pacientes que presentan un testículo de tamaño normal y el otro atrófico o ausente se debe practicar una biopsia testicular aun si el valor de FSH está moderadamente elevado, porque pueden presentar espermatogénesis normal en el testículo más grande. En los casos típicos los sujetos con obstrucción ductal unilateral presentan un conteo de espermatozoides normal y posible fertilidad. No obstante, éste puede no ser el caso si se desarrollaron anticuerpos antiespermatozoides por la obstrucción. En ocasiones los pacientes con obstrucción unilateral presentan oligospermia o azoospermia porque el testículo contralateral no está obstruido pero no es normal (Matsuda y col., 1992).

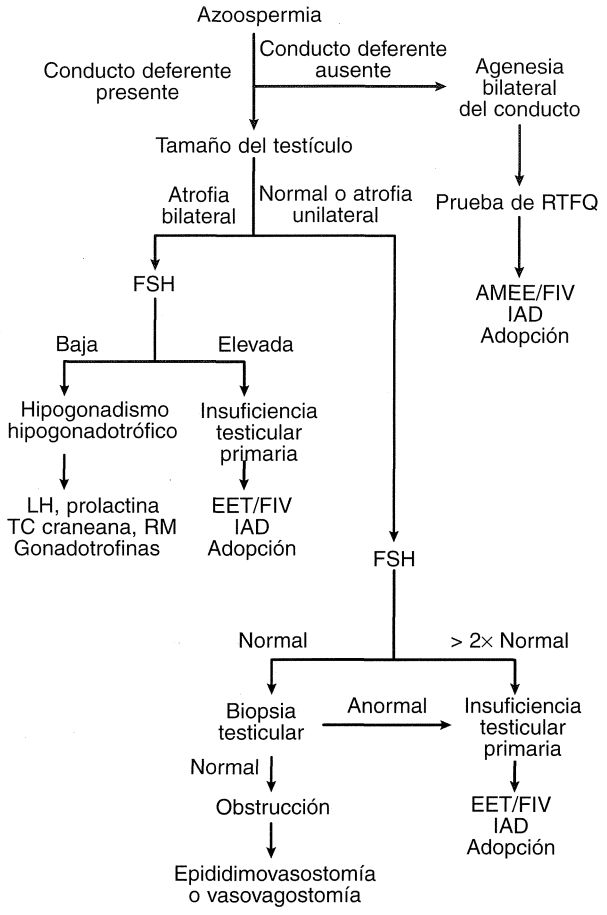


Fig. 43-4. Algoritmo para la evaluación del paciente con azoospermia. IAD, inseminación artificial con esperma de donante; RTFQ, gen regulador de la conductancia transmembrana de fibrosis quística; FSH, hormona foliculoestimulante; FIV, fertilización in vitro; LH, hormona luteinizante; AMEE, aspiración microquirúrgica de espermatozoides epididimarios; EET, extracción de espermatozoides testiculares.

Oligospermia

La oligospermia se refiere a densidades de espermatozoides menores que 20 millones/mL. La oligospermia aislada con movilidad y parámetros morfológicos normales es poco frecuente. En los casos en los que el conteo de espermatozoides es menor que 5 a 10 millones/mL, deben efectuarse estudios hormonales, como mínimo deben determinarse los niveles de testosterona y FSH. Si estos niveles son anormales, debe realizarse una evaluación endocrina completa, como se describió en la sección de evaluación hormonal. No obstante, en los pacientes oligospérmicos con un aumento aislado de los niveles de FSH, no se necesita una evaluación endocrina más compleja, porque ello indica la presencia de espermatogénesis anormal y no es una alteración endocrina verdadera. Las alteraciones endocrinas deben tratarse en forma apropiada como se describió en este capítulo. La oligospermia es un trastorno aislado en extremo raro y que la mayoría de las veces está causado por una deficiencia de andrógenos o es idiopática. Los varicoceles son la causa más frecuente de oligospermia, pero a menudo también hay alteraciones en otros parámetros seminales. La evaluación y el tratamiento de estos trastornos se analizan más adelante en la sección de defectos múltiples. Entre las opciones terapéuticas para los pacientes con oligospermia idiopática se incluyen el tratamiento médico empírico y las TRA.

Astenospermia

Los defectos en el movimiento de los espermatozoides (astenospermia) son niveles bajos de movilidad o

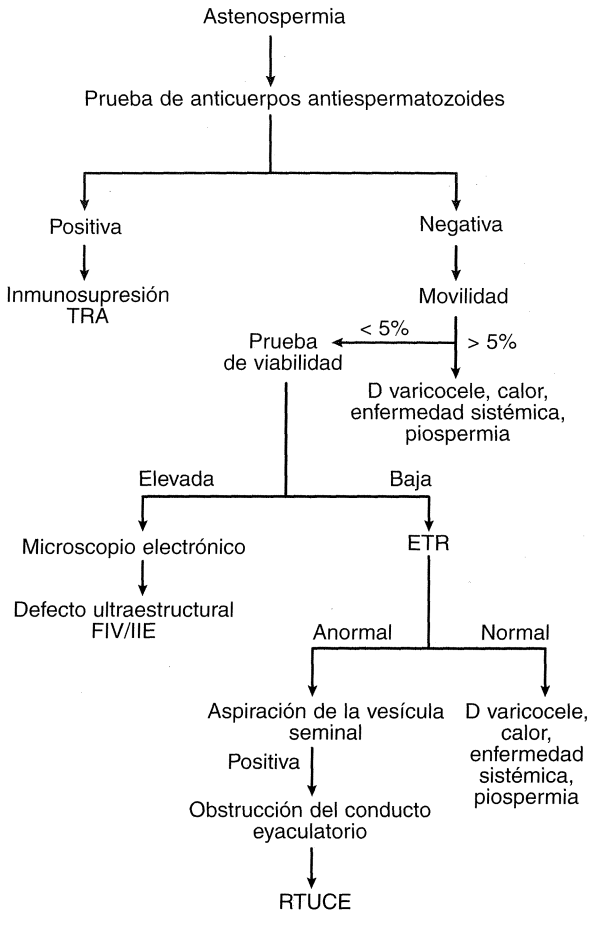


Fig. 43-5. Algoritmo para la evaluación del paciente con astenospermia. TRA; técnica de reproducción asistida; IIE, inyección intracitoplasmática de esperma; FIV, fertilización in vitro; D, descartar; ETR, ecografía transrectal; RTUCE, resección transuretral de los conductos eyaculatorios.

de progresión anterógrada, o ambos. Los defectos estructurales de los espermatozoides, los períodos prolongados de abstinencia, la infección del tracto genital, los anticuerpos antiespermatozoides, la obstrucción ductal parcial, los varicoceles y las causas idiopáticas pueden ser responsables por estos casos (véase el algoritmo en la fig. 43-5).

El hallazgo de astenospermia o de una aglutinación significativa de espermatozoides sugiere la posibilidad de infertilidad inmunitaria. Debe efectuarse una prueba de anticuerpos antiespermatozoides, preferentemente directa. Los pacientes con anticuerpos antiespermatozoides en general se derivan a TRA. Si bien se informó sobre el éxito de los tratamientos inmunosupresores su eficacia global es baja y hay riesgo de efectos colaterales graves, como necrosis aséptica de cadera. Los estudios hormonales no están indicados en casos de astenospermia aislada. Debe sospecharse la presencia de infecciones si se observa un aumento del número de células redondas en el análisis del semen. En estos casos debe considerarse la posibilidad de realizar un estudio con el objetivo de diferenciar las células germinativas inmaduras de los glóbulos blancos, como la prueba de Endtz o la tinción inmunohistoquímica. Pueden realizarse cultivos de semen o hisopados uretrales para detectar la presencia de *Mycoplasma* y *Chlamydia,* y evaluar la posibilidad de piospermia. Además, debe efectuarse un análisis de orina para descartar infección urinaria. Es preciso realizar cultivos de semen, pero suelen estar contaminados por microorganismos de la porción distal de la uretra (Kim y Goldstein, 1999).

El varicocele es la alteración reparable por cirugía más frecuente hallada en hombres infértiles, y puede ser responsable de los defectos de la movilidad espermática y de conteo y la forma de los espermatozoides. En los pacientes astenospérmicos debe sospecharse obstrucción parcial del conducto eyaculatorio, sobre todo en presencia de una eyaculación de escaso volumen y baja viabilidad. En estos casos debe realizarse una ETR y, de no ser normal, debe efectuarse una evaluación más precisa para detectar obstrucción del conducto eyaculatorio.

La ausencia total de movilidad espermática o una movilidad menor que el 5% obliga a evaluar la viabilidad espermática. El hallazgo de una fracción alta de espermatozoides viables en presencia de movilidad escasa o ausente sugiere una alteración ultraestructural, como las que se encuentran en el síndrome de la cilia inmóvil y el síndrome de Kartagener (síndrome de la cilia inmóvil asociado con situs inversus). Es característico que los pacientes con síndrome clásico de la cilia inmóvil presenten antecedentes de infecciones respiratorias crónicas. Esto se debe a la falta de brazos con dineína en el axonema de la cilia del tracto respiratorio y en los flagelos de los espermatozoides. El situs inversus se observa en alrededor del 50% de estos pacientes (véase la sección sobre alteraciones estructurales de los espermatozoides). La evaluación por microscopio electrónico de los espermatozoides permite detectar estos casos. En ocasiones, los períodos de abstinencia prolongados en exceso pueden provocar una disminución importante en la movilidad. Por último, ésta también puede disminuir por la presencia de contaminantes tóxicos en el frasco de recolección o por exposición de la muestra a ambientes cálidos o fríos.

Teratospermia

Los defectos en la morfología se denominan *teratospermia* y se encuentran con mayor frecuencia a medida que los criterios para la evaluación de la morfología del semen se tornan más rígidos. La teratospermia suele asociarse con oligospermia y astenospermia. Otras causas posibles son las alteraciones temporarias de la espermatogénesis y los varicoceles. En raras ocasiones los pacientes presentan espermatozoides de cabeza redondeada debido a la ausencia del acrosoma.

Numerosos defectos en los parámetros seminales

Los defectos combinados en la densidad, la movilidad y la morfología de los espermatozoides se conocen como oligoastenospermia y la mayoría de las veces son causados por un efecto varicocele. Los varicoceles se diagnostican en el examen físico y se clasifican en pequeños, medianos y grandes. Los estudios radiológicos para detectar

varicoceles no están indicados de rutina en los sujetos sin evidencia clínica de esta patología. No obstante, en los individuos cuyo examen físico o en quienes la detección de varicocele postratamiento son dificultosos, pueden efectuarse una ecografía o una venografía escrotales.

Otras causas de defectos variados de los espermatozoides son criptorquidia, alteraciones temporarias de la espermatogénesis por calor, fármacos o tóxicos ambientales, o trastornos idiopáticos. El efecto por calor puede ser de causa endógena o ambiental, como la fiebre. Si se sospecha la presencia de alteraciones temporarias, una vez eliminado el agente nocivo deben realizarse varios análisis del semen durante uno a dos ciclos espermatogénicos (3 a 6 meses).

Como se mencionó, la obstrucción parcial del conducto eyaculatorio puede ser causa de volumen seminal escaso asociado con defectos variados en los parámetros del semen (Meacham y col., 1993). Para diagnosticar este trastorno se recurre a la ETR y la aspiración del contenido de la vesícula seminal (Jarow y col., 1994). Sin embargo, este diagnóstico es muy difícil de establecer y muchos pacientes que parecen tener una obstrucción parcial es probable que sufran infertilidad idiopática. En la actualidad la obstrucción parcial del conducto eyaculatorio debe considerarse un diagnóstico de investigación.

Parámetros seminales normales

En las parejas infértiles los análisis de semen normales sugieren la posibilidad de un factor femenino, así como infertilidad inmune o hábitos coitales incorrectos. En estos casos debe realizarse una PPC. Si no se detectan espermatozoides, debe interrogarse a la pareja sobre su técnica para el coito. La presencia de movimientos temblorosos del espermatozoide en el moco cervical sugiere anticuerpos antiespermatozoides. Si la evaluación de ambos integrantes de la pareja es normal, se trata de un caso de infertilidad sin causa aparente. En estas situaciones debe evaluarse la presencia de anticuerpos antiespermatozoides en ambos miembros de la pareja. En el hombre es preferible una prueba directa, y en la mujer una indirecta. Debe evaluarse con cuidado a la mujer para descartar factores femeninos. En raras ocasiones, los hombres con parámetros seminales normales presentan defectos funcionales que evitan que su esperma fertilice óvulos in vivo e in vitro. Las pruebas de función espermática, tanto la de penetración del espermatozoide como la de reacción del acrosoma, deben realizarse en el componente masculino de una pareja con infertilidad sin causa aparente. Las pruebas de función espermática anormales obligan a una reevaluación del hombre en procura de alteraciones corregibles. Si no se detectan alteraciones, debe considerarse la posibilidad de FVI e IICE.

PRUEBAS ADICIONALES

De acuerdo con la evaluación inicial y los diagnósticos diferenciales sugeridos por esta evaluación, puede ser necesario realizar otras pruebas más específicas, como se menciona en los algoritmos descritos antes. El objetivo es descartar o confirmar causas específicas de infertilidad masculina. Es importante tener en cuenta que hay indicaciones específicas para cada una de estas pruebas y que no es necesario realizarlas de rutina.

Anticuerpos antiespermatozoides

A medida que la espermatogénesis comienza en el varón púber, se desarrollan uniones estrechas entre las células de Sertoli y los túbulos seminíferos, lo que sienta las bases de la barrera hematotesticular. Ésta evita que el sistema inmune entre en contacto con antígenos de superficie espermáticos presentes en las células germinativas posmeióticas. En esta supresión de la respuesta inmune a los antígenos espermáticos participan también las células T supresoras y otros factores inmunosupresores, como prostaglandina E_2 en el plasma seminal (el Demiry y col., 1988; Quayle y col., 1989).

Los factores de riesgo para el desarrollo de anticuerpos antiespermatozoides son los que pueden romper la barrera hematotesticular. Alrededor del 60% de los hombres desarrolla anticuerpos antiespermatozoides luego de una vasectomía (Ansbacher, 1971; Fuchs y Alexander, 1983), **mientras que cerca de un tercio de los pacientes con ABCCD presenta anticuerpos antiespermatozoides** en el momento de la recuperación desde el epidídimo (Patrizio y col., 1992). **Otras causas asociadas con la presencia de anticuerpos antiespermatozoides son epididimitis aguda, cirptorquidia y traumatismo genital** (Iqbal y col., 1989; Heidenreich y col., 1994; Urry y col., 1994).

Si bien hay evidencia que sugiere que la torsión testicular es un factor de riesgo para la presencia de anticuerpos antiespermatozoides (Sinisi y col., 1993a), en la mayoría de los estudios no se logró demostrar esta asociación (Henderson y col., 1985; Puri y col., 1985; Hagen y col., 1992). De manera similar, hay evidencia a favor (Gilbert y col., 1989; Knudson y col., 1994) y en contra (Oshinsky y col., 1993) de la asociación entre varicoceles y anticuerpos antiespermatozoides. Resulta interesante remarcar que en un informe se observó una incidencia elevada de anticuerpos antiespermatozoides séricos contra el esperma epididimario, mientras que la incidencia de anticuerpos antiespermatozoides contra esperma eyaculado en los pacientes con varicoceles era baja. Esto sugiere que los antígenos espermáticos epididimarios pueden cumplir alguna función en algunos casos de infertilidad inmune asociada con varicoceles (Fichorova y col., 1995). También se observaron correlaciones entre la presencia de anticuerpos antiespermatozoides y el coito homosexual rectal (Witkin y col., 1983; Mulhall y col.,1990), enfermedades de transmisión sexual (sobre todo infecciones previas por *Chlamydia*) (Close y col., 1987; Hargreave y col., 1984; Witkin y col., 1995), cáncer de testículo (Foster y col., 1991) y antecedentes de biopsia testicular (Hjort y col., 1974).

Las PPC anormales, sobre todo cuando se observan espermatozoides inmóviles con movimientos bruscos, sugieren en gran medida anticuerpos antiespermatozoides (Matson y col., 1988; Menge y col., 1989; Pretorius y Franken, 1989; Kremer y Jager, 1992). **Se comu-**

nicó una incidencia más elevada de anticuerpos antiespermatozoides en las parejas con infertilidad sin causa aparente y los casos con alteraciones de la movilidad espermática o aglutinación del esperma (Menge y col., 1989; Cimino y col., 1993; Omu y col., 1999). Las inmunoglobulinas pueden penetrar en el tracto genital a través de los túbulos seminíferos, el epidídimo o la próstata. La inmunoglobulina A (IgA) y la IgG se difunden en forma pasiva en el tracto genital; no obstante, la IgA también se secreta de manera activa. Dado que las inmunoglobulinas pueden secretarse en el nivel local en el tracto genital, no sorprende que haya anticuerpos antiespermatozoides en la superficie de los espermatozoides que no se encuentran en el suero. Hay varias pruebas para evaluar la presencia de anticuerpos antiespermatozoides. **Las directas los detectan en el esperma del paciente. Las indirectas los miden en el suero** y casi siempre necesitan esperma de un donante negativo para anticuerpos. No es el suero sino el espermatozoide el que ingresa en el tracto genital femenino, es por ello que las pruebas directas tienen la ventaja de detectar solo las inmunoglobulinas ligadas al espermatozoide. La presencia de anticuerpos antiespermatozoides en el suero no siempre se asocia con el hallazgo de estos anticuerpos en el esperma (Hellstrom y col., 1988). Además, los anticuerpos tipo IgM que pueden estar presentes en el suero no siempre se encuentran en el semen.

Por lo general, cuanto más alto es el título de anticuerpos en el suero, más probable es su presencia en el semen. La mayoría de los investigadores piensa que solo los anticuerpos presentes en la superficie del espermatozoide son clínicamente importantes. Por lo tanto, en la mayor parte de los estudios recientes se emplearon pruebas directas para determinar la presencia de anticuerpos ligados a los espermatozoides en lugar de la detección de anticuerpos antiespermatozoides por métodos indirectos (cuadro 43-7). La prueba de Inmunobead y la reacción de aglutinación mixta se emplean con frecuencia para la detección de anticuerpos antiespermatozoides. Estas pruebas utilizan cuentas o glóbulos rojos que se ligan a los anticuerpos de superficie del espermatozoide. El puntaje se basa en el porcentaje de espermatozoides móviles ligados a las esferas o a los glóbulos rojos (Ayvaliotis y col., 1985; Clarke y col., 1985a). La mayoría de los laboratorios considera que una muestra es positiva para anticuerpos antiespermatozoides cuando los espermatozoides ligados oscilan entre el 20 y el 50%. Puede efectuarse una prueba indirecta empleando suero del paciente con esperma de un donante. En el presente, las pruebas de anticuerpos antiespermatozoides empleadas en la clínica no discriminan entre anticuerpos dirigidos contra los antígenos de superficie espermáticos. Es probable que los efectos variables de los anticuerpos antiespermatozoides dependan, en parte, del antígeno al que esté dirigido el anticuerpo. Se espera que en el futuro las pruebas permitan diferenciar entre los anticuerpos antiespermatozoides que revisten importancia clínica de los que no la tienen.

Los anticuerpos antiespermatozoides pueden afectar la función espermática en varios niveles. **La penetración en el moco cervical puede verse alterada en los espermatozoides recubiertos por anticuerpos.** Parece haber cierta interacción entre el moco cervical y la región Fc de los anticuerpos IgA (Jager y col., 1980). **Los anticuerpos provocan inhibición de la capacitación espermática** (Benoff y col., 1993), **inducción prematura de la reacción acrosómica o alteración de la zona de unión en la fertilización del óvulo** (Clarke y col., 1985b; de Almeida y col., 1989; Mahony y col., 1991). Hay eviden-

Cuadro 43-7. *Pruebas de anticuerpos antiespermatozoides*

Prueba	*Tipo*	*Medición*	*Ventajas*	*Desventajas*
Reacción de antiglobulina mixta (RAM)	Directa o indirecta	Glóbulos rojos cubiertos por anti-Ig humana ligados a espermatozoides	Rápida: utiliza semen sin lavar; determina el % de espermatozoides cubiertos por Ig	No determina títulos; solo detecta IgG
RAM de esperma	Directa o indirecta	Partículas de látex cubiertas por anti-Ig humana ligadas a espermatozoides	Rápida: utiliza semen sin lavar; determina el % de espermatozoides cubiertos por Ig	No determina títulos; solo detecta IgG
Prueba de Inmunobead	Directa o indirecta	Esferas de poliacrilamida cubiertas por anti-Ig humana ligadas a espermatozoides	Determina el tipo de Ig (IgA, IgG, IgM) y su localización en el espermatozoide, así como el % de espermatozoides cubiertos por Ig	Implica lavado del esperma; no determina títulos
Prueba de aglutinación de espermatozoides (TAT Tray Agglutination Test)	Indirecta	Aglutinación de esperma	Determina el título	No determina la cantidad de AB en la superficie del espermatozoide o el tipo de Ig
Prueba de aglutinación de gelatina				
Prueba de inmovilización de esperma	Indirecta	Inmovilización de esperma	Determina el título	Solo detecta Ig fijadora de complemento
Prueba de inmunoanálisis ligado a enzimas (ELISA)	Directa o indirecta	Cambio de coloración de la solución	Puede determinar la cantidad y tipo de Ig	Utiliza esperma fijado, que expone agentes intracelulares clínicamente irrelevantes

cia que sostiene que los anticuerpos dirigidos contra las colas de los espermatozoides afectan de manera significativa el transporte del espermatozoide a través del moco cervical. Por el contrario, los anticuerpos IgG o IgA dirigidos contra las cabezas de los espermatozoides pueden no alterar el transporte, pero interfieren con la fertilización. No obstante, esta alteración no parece ser tan importante como la que se observa con el efecto de los IgA anticola sobre el transporte de espermatozoides.

Los anticuerpos antiespermatozoides se detectan en alrededor del 10% de los hombres con infertilidad, comparados con menos del 2% en los fértiles (Clarke y col., 1985b; Sinisi y col., 1993b). Cuanto mayor es la cantidad de anticuerpos antiespermatozoides, mayor es su efecto sobre la fertilidad. De manera similar, bajas concentraciones de anticuerpos parecen influir poco sobre la fertilidad (Rumke y col., 1974; Ayvaliotis y col., 1985). Si bien las pruebas como la de Inmunobead determina el porcentaje de espermatozoides que contiene anticuerpos ligados a su superficie, no porporcionan datos sobre la cantidad de anticuerpos ligados al espermatozoide. Son las pruebas indirectas las que ofrecen esta información y, por lo tanto, algunos autores sugirieron que se utilicen las pruebas directas como métodos de screening (dada su alta especificidad) seguidas por las indirectas para determinar los títulos séricos (Hjort, 1999).

La fertilidad también puede verse alterada en presencia de anticuerpos antiespermatozoides en la mujer. En caso de ser necesario deben realizarse pruebas indirectas en las mujeres, que en consecuencia son susceptibles a los mismos problemas que se observan en los hombres con estos análisis. Si bien resulta más sencillo trabajar con el suero, los anticuerpos antiespermatozoides en el moco cervical son clínicamente más importantes; sin embargo, resulta difícil trabajar con esta sustancia desde el punto de vista técnico.

Nosotros creemos que en los pacientes que presentan los factores de riesgo ya mencionados, aquellos con alteración en la movilidad espermática, algutinación espermática, hallazgos anormales en las PPC y las parejas con infertilidad sin causa aparente, debe determinarse la presencia de anticuerpos antiespermatozoides. Su hallazgo en suero no afecta la decisión de revertir una vasectomía, por lo tanto, no recomendamos realizar estas pruebas en estos pacientes en el período preoperatorio. Deben practicarse en los pacientes con anastomosis permeables luego de las reversiones que no logran embarazar a su pareja en el término de un año.

Tinción leucocitaria

En los preparados frescos el microscopio revela que las células germinativas inmaduras y los leucocitos son similares y se los conoce como células redondas. La presencia de más de 1 millón de leucocitos/mL se considera anormal y sugiere una infección o una inflamación en el tracto genital. Aun así, la concentración de leucocitos en poblaciones fértiles e infértiles se superpone mucho. Tanto la infección como la infertilidad se asociaron con piospermia (Caldamone y col., 1980; Berger y col., 1982; Maruyama y col., 1985).

La concentración de células germinativas inmaduras es proporcional a la de espermatozoides, aunque muchos hombres con semen de baja calidad presentan un porcentaje mayor de células inmaduras que los fértiles. No obstante, hay una gran variación entre pacientes y aún se desconoce su importancia (Wolff y col., 1990). En la mayoría de los estudios se sugirieron efectos perjudiciales de los leucocitos sobre la función espermática y los parámetros del semen (Yanushpolsky y col., 1996). Sin embargo, **muchos pacientes con piospermia no presentan infecciones del tracto genital. En alrededor de un tercio de los casos que presentan aumento del número de células redondas se observa piospermia, el resto presenta un incremento de la cantidad de células inmaduras** (Sigman y Lopes, 1993). Si bien las parejas infértiles tienden a presentar mayores concentraciones de leucocitos que la población fértil (Wolff y Anderson, 1988), no todos los estudios realizados en pacientes con aumento en el número de leucocitos en semen informan sobre algún descenso en las tasas de fertilidad (Tomlinson y col.,1993).

Para establecer la diferenciación morfológica de las células redondas se emplean las técnicas de tinción tradicionales, como la de Papanicolaou. No obstante, estos métodos precisan un observador muy entrenado. Se combinaron los anticuerpos monoclonales dirigidos contra los antígenos de superficie de los leucocitos con técnicas inmunohistoquímicas para lograr la diferenciación de las células redondas (Homyk y col., 1990). El patrón de tinción rojo-amarronado de los leucocitos permite diferenciarlos con claridad de las células germinativas inmaduras (Wolff y col., 1988). Las técnicas histológicas que se basan en la presencia de peroxidasa dentro de los leucocitos subestiman el número de leucocitos en el semen, porque hay algunas células que no contienen esta enzima (monocitos). Los leucocitos positivos para peroxidasa se tiñen de marrón oscuro con este procedimiento simple (Endtz, 1974). **Nosotros recomendamos cualquier tipo de tinción para leucocitos seminales en los pacientes con más de 10 a 15 células redondas por campo de alto poder o más de 1 millón de células redondas/mL. Si en un paciente la mayoría de las células son leucocitos y su concentración es mayor que 1 millón/mL, debe pesquisarse una infección del tracto genital.**

El manejo de la piospermia en ausencia de infección del tracto genital, implica medicación antiinflamatoria, tratamiento antibiótico empírico, eyaculaciones frecuentes y masaje prostático. No obstante, no se probó la eficacia de estos tratamientos (Yanushpolsky y col., 1995). En estos casos debe considerarse la posibilidad de manejo con TRA acompañado por la eliminación de los leucocitos.

Cultivos de semen

Las infecciones del tracto genital son causas poco frecuentes de infertilidad masculina. Se aislaron muchos microorganismos anaerobios y aerobios del semen humano, como *Mycoplasma* (Swenson y col., 1980; Lewis y col., 1981; Busolo y col., 1984b; Naessens y col., 1986; Upadhyaya y col., 1984). En algunos estudios se

halló que las bacterias pueden ser espermicidas (Paulson y Polakoski, 1977), pero en otros no se encontró que tuvieran un efecto importante sobre la fertilidad (Berger y col., 1982; Makler y col., 1981). **En presencia de infección genitourinaria con cultivos positivos, como cistitis, uretritis o prostatitis debe indicarse el tratamiento apropiado. No obstante, el cultivo bacteriano de rutina del tracto genital no está indicado en ausencia de síntomas clínicos o de piospermia documentada.**

Mycoplasma es una bacteria aerobia de la familia Mycoplasmataceae, que incluye al género *Mycoplasma* y *Ureaplasma.* Estas bacterias se ligan a la membrana bacteriana y no se colorean con la tinción de Gram. *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* se asociaron con uretritis gonocócica en seres humanos (Bowie y col., 1977). Hay estudios contradictorios con respecto a la relación entre la presencia de *Mycoplasma* en el tracto genital y los parámetros seminales (Upadhyaya y col., 1984; Soffer y col., 1990). En algunos estudios se demostró una disminución en la movilidad y alteraciones en la membrana en muestras de semen con *Ureaplasma*, que parece adherirse a la cabeza y la porción media de algunos espermatozoides (Nunez-Calonge y col., 1998). De manera similar ciertos investigadores hallaron evidencia de adherencia de *Mycoplasma* al espermatozoide (Lewis y col., 1981; Busolo y col., 1984a; Upadhyaya y col., 1984). En algunos estudios no controlados se informó una mejoría en las tasas de embarazo en parejas en las que el hombre se trató por estas infecciones (Kundsin y col., 1986), pero en otros ensayos controlados estos hallazgos no se confirmaron (Idriss y col., 1978).

Chlamydia, una bacteria común intracelular obligada, es causa frecuente de epididimitis y uretritis no gonocócica. Se documentó la presencia de *Chlamydia* en cultivos de semen, secreciones prostáticas y orina (Thompson y Washington, 1983). Se halló una mayor prevalencia de *Chlamydia* en pacientes asintomáticos con infertilidad sin causa aparente comparada con la de los sujetos fértiles (Greendale y col., 1993). Además, se observó que *Chlamydia* se liga a y penetra en los espermatozoides humanos.

Nuestra tendencia es evaluar a los pacientes con evidencia clínica de proceso inflamatorio o infeccioso por *Mycoplasma* y *Chlamydia*. Se pueden realizar cultivos de semen para microorganismos bacterianos; sin embargo, producen bajas concentraciones de numerosos microorganismos a causa de la contaminación en la uretra distal. La asepsia de la piel antes de la eyaculación disminuye la incidencia pero no elimina los cultivos falsos positivos (Kim y col., 1999). No recomendamos cultivos de rutina en pacientes sin evidencia de enfermedad. En los sujetos con evidencia de cistitis o uretritis deben obtenerse urocultivos.

Evaluación ultraestructural

El microscopio electrónico se emplea para evaluar la ultraestructura del espermatozoide. Mediante microscopio óptico se detectan alteraciones macroscópicas de la cola, como colas torcidas o enrolladas, y ausencia del acrosoma. El microscopio electrónico es útil para detectar alteraciones de la mitocondria, fibras externas densas o microtúbulos. Estos trastornos suelen causar movilidad extremadamente baja o incluso su ausencia. En estos casos debe realizarse una prueba de viabilidad espermática, que permitirá distinguir entre espermatozoides muertos o vivos inmóviles. El uso de microscopio electrónico solo debe considerarse en pacientes con movilidad baja o ausente y grados elevados de viabilidad. Por microscopio óptico, se observaron alteraciones ultraestructurales en presencia de espermatozoides normales en términos morfológicos, pero que presentan fallas sin causa aparente en la fertilización in vitro (Carlon y col., 1992). **El microscopio electrónico debe considerarse en los pacientes cuyas muestras de semen presentan muy baja movilidad pero una viabilidad razonablemente alta o en los casos raros de infertilidad sin causa aparente.**

Evaluación radiológica

El objetivo principal de la evaluación radiológica del sistema genital del hombre infértil es hallar evidencia de obstrucción ductal parcial o completa. Un paciente con obstrucción completa del sistema ductal excurrente en los casos típicos presenta azoospermia, mientras que los pacientes con obstrucción parcial tienen alteraciones seminales, como oligospermia, astenospermia o muerte temprana del espermatozoide luego de la eyaculación. **Resulta en extremo difícil distinguir entre obstrucción ductal parcial y otras causas de infertilidad masculina, inclusive la oligospermia idiopática.** Además, los estudios por imágenes radiológicos de los que se dispone en la actualidad no proporcionan un diagnóstico definitivo para la obstrucción parcial. Por lo tanto, el diagnóstico y el manejo de los pacientes en quienes se sospecha obstrucción ductal parcial es investigacional.

Vasografía

El estudio por imágenes radiológico empleado con más frecuencia para evaluar la permeabilidad ductal vasal y eyaculatoria es la vasografía. **La vasografía está indicada para determinar el sitio de obstrucción en pacientes azoospérmicos que presentan espermatogénesis activa confirmada por biopsia testicular.** Lo ideal es realizar la vasografía con la cirugía reconstructiva, porque este procedimiento conlleva un riesgo implícito de lesión vasal que puede complicar una cirugía reconstructiva posterior si se realizan por separado (Poore y col., 1997). Hay un método retrógrado que empleaba una canalización endoscópica de los conductos eyaculatorios, pero ya no se emplea debido a las dificultades técnicas que presentaba y al riesgo de epididimitis cuando se inyectaba el medio de contraste en el epidídimo.

La vasografía suele realizarse en el nivel del conducto deferente escrotal por punción o por medio de una vasotomía transversa. El sitio de obstrucción se determina mediante la inyección distal de un agente y la inspección microscópica del líquido intravasal para determinar la permeabilidad epididimaria. Al comienzo se emplea una inyección de solución salina sola o combinada con una

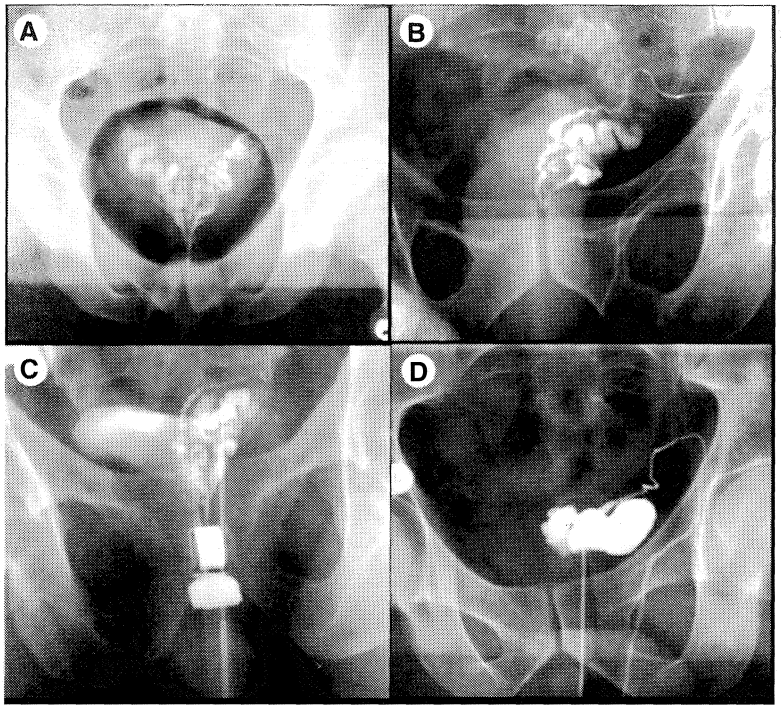


Fig. 43-6. Ejemplos de vasografía y vesiculografía seminal. **A.** Vasograma normal; nótese el agente de contraste en la vejiga. **B.** Vasograma que muestra la obstrucción del conducto eyaculatorio izquierdo. **C.** Vesiculograma seminal normal, nótese otra vez el agente de contraste en la vejiga. **D.** Vesiculograma seminal que muestra la obstrucción completa del conducto eyaculatorio izquierdo.

tinción coloreada para determinar la permeabilidad distal. No obstante, si la solución salina no pasa con facilidad, debe inyectarse un agente de contraste no iónico diluido o introducirse una sutura 2-0 monofilamento para determinar el sitio de la obstrucción.

Se considera que un vasograma es normal cuando es posible visualizar el agente de contraste en toda la longitud del conducto deferente, vesículas seminales, conducto eyaculatorio y vejiga (fig. 43-6A y B). **La permeabilidad proximal del epidídimo se confirma por visualización microscópica (×400) del esperma en el líquido intravasal.** Este procedimiento se detalla en el capítulo 44, Manejo quirúrgico de la infertilidad masculina y otros trastornos escrotales. La vasografía también puede estar indicada en el paciente con oligospermia severa cuando hay razones para sospechar obstrucción vasal unilateral (como puede suceder por reparación de una hernia) con un testículo contralateral anormal (Matsuda y col., 1992).

Un método alternativo para detectar una obstrucción en el conducto eyaculatorio es la vesiculografía seminal (véase fig. 43-6C y D). No obstante, hay un riesgo significativo de generar una infección en un sistema cerrado, sobre todo si la punción de la vesícula seminal se realiza vía transrectal y no transperineal. Por lo tanto, es mejor efectuar este procedimiento diagnóstico en el momento en el que se intenta aliviar la obstrucción.

La vesiculografía seminal también puede emplearse en pacientes en quienes se sospecha obstrucción de la porción inguinal del conducto deferente, pero no debe utilizarse para evaluar el conducto deferente escrotal dado el riesgo de epididimitis (Riedenklau y col., 1995). La vasografía no está indicada en el paciente oligospérmico sin antecedentes ni evidencia por examen físico de obstrucción vasal y testículos simétricos.

Ecografía transrectal

La ETR permite la visualización anatómica de la próstata, las vesículas seminales y la porción ampular del conducto deferente (fig. 43-7). **Está indicada en pacientes azoospérmicos en quienes se sospecha obstrucción en el conducto eyaculatorio.** Los hallazgos seminales característicos en los pacientes con obstrucción completa del conducto eyaculatorio son eyaculación de volumen escaso (< 1 mL), pH ácido, ausencia de fructosa e insuficiencia coagulatoria por falta de secreciones provenientes de la vesícula seminal. El diagnóstico diferencial de estos hallazgos seminales debe establecerse con la obstrucción del conducto eyaculatorio y agenesia vasal asociada con agenesia o hipoplasia de las vesículas seminales. Debe sospecharse obstrucción de los conductos eyaculatorios cuando se observan vesículas seminales dilatadas. **El diámetro normal de las vesículas seminales en una imagen transversal por detrás de la vejiga es de hasta 1,5 cm** (Carter y col., 1989). La hipoplasia o la ausencia de vesículas seminales son fáciles de diagnosticar, pero algunos pacientes con obstrucción completa del conducto eyaculatorio no presentan dilatación de las vesículas seminales (Jarow 1996a). En los sujetos con hallazgos dudosos por ecografía, es probable que deba recurrirse a la vasografía o la aspiración de la vesícula seminal para establecer el diagnóstico de obstrucción del conducto eyaculatorio.

La aspiración de la vesícula seminal se realiza bajo ETR empleando una aguja de 30 cm o de un calibre mayor que 20. La presencia de millones de espermatozoides en el aspirado de la vesícula seminal de un hombre azoospérmico es diagnóstica de obstrucción del conducto eyaculatorio (Jarow, 1996b). Además, en estos pacientes la presencia de espermatozoides evita la biopsia testi-

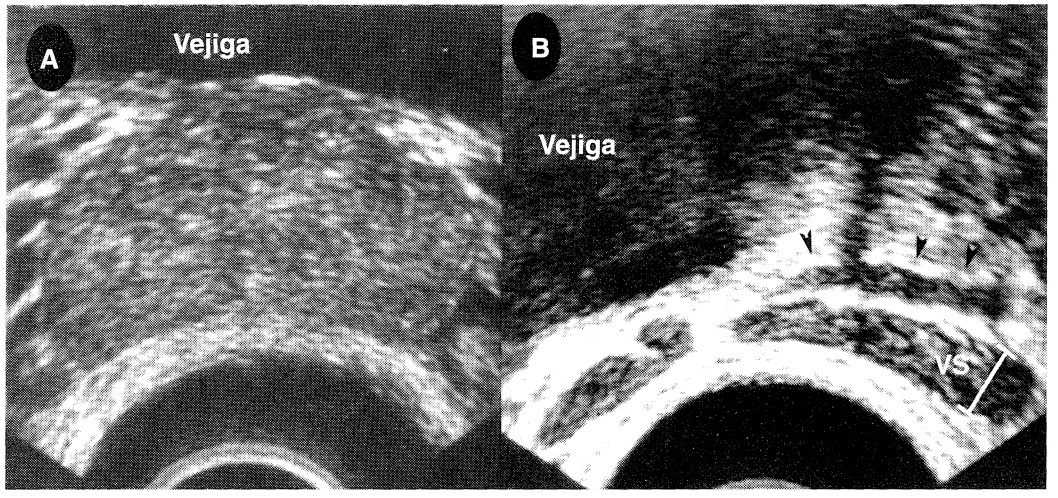


Fig. 43-7. Ecografía transrectal (ETR) normal de la próstata y las vesículas seminales. **A.** Corte transversal de la porción media de la próstata. **B**. Corte transversal de las vesículas seminales (VS) y conducto deferente (*puntas de flecha*). Se observa cómo se mide el diámetro anteroposterior de las vesículas seminales.

cular para confirmar espermatogénesis activa y descarta obstrucción epididimaria simultánea (Silber, 1980).

Algunos investigadores sugirieron que hay un número ínfimo de pacientes infértiles que presentan obstrucción parcial del conducto eyaculatorio (Hellerstein y col., 1992; Goluboff y col., 1995; Beiswanger y col., 1998). Los hallazgos clínicos que se piensa que corresponden a una obstrucción parcial del conducto eyaculatorio, en realidad indican un volumen de semen normal o algo disminuido, movilidad reducida y muerte temprana de los espermatozoides in vitro en pacientes con perfiles hormonales normales y testículos de tamaño normal (Hellerstein y col., 1992). El hallazgo de vesículas seminales con una dilatación mayor que 1,5 cm asociadas con un conducto eyaculatorio dilatado sugiere obstrucción del conducto eyaculatorio, pero no es diagnóstico. Además, se indicó una asociación entre los quistes intraprostáticos y las lesiones hiperecoicas en la próstata con la obstrucción del conducto eyaculatorio. Aun así, las lesiones de próstata hiperecoicas se observan con frecuencia en voluntarios fértiles y los quistes intraprostáticos pueden ser un hallazgo accidental (Jarow, 1993; Poore y Jarow, 1995). También se sugirió que la presencia de un gran número de espermatozoides móviles en un aspirado de vesícula seminal se correlaciona con una obstrucción parcial del conducto eyaculatorio, pero esta aseveración no se comprobó (Jarow, 1994). Aún hay controversia sobre las indicaciones para ETR en los pacientes en quienes se sospecha obstrucción parcial del conducto eyaculatorio y sobre los criterios ecográficos para diagnosticar este cuadro. El tratamiento de estos pacientes debe considerarse investigacional por el momento (Jarow y col., 1996a).

Venografía

La venografía de la vena espermática interna se emplea para detectar y quizá tratar varicoceles. Se efectúa con la técnica de Seldinger a través de la vena femoral derecha y la yugular interna derecha. Casi siempre se prefiere la vena femoral derecha pero la yugular interna es mejor si se planea realizar una embolización del varicocele bilateral. La venografía debe realizarse bajo presión baja y por el lado izquierdo con el extremo del catéter posicionado dentro de la vena renal lateral dirigido hacia la unión con la vena espermática interna (fig. 43-8).

Con la venografía se observan resultados falsos positivos y negativos por errores técnicos y por variaciones anatómicas. **Las válvulas de las venas espermáticas se localizan casi siempre muy cerca del orificio y puede obtenerse un resultado falso positivo si se canula la vena o se utilizan presiones altas durante la inyección de material de contraste** (Nadel y col., 1984). Además, en el nacimiento de las venas espermáticas internas suele haber numerosos orificios. En ambos casos se puede diagnosticar por error la presencia de un varicocele por venografía. Al contrario, es factible observar un resultado falso negativo si el paciente no se examina en posición de Trendelenburg inversa o si el reflujo es resultado de venas colaterales que no se visualizan con normalidad durante el estudio (Wishahi, 1991). Si bien hay gran controversia sobre la función de la venografía en el manejo de los varicoceles, la mayoría de los médicos la reserva para los pacientes con sospecha de recurrencia luego de una reparación de varicocele para confirmar el diagnóstico y embolizar las venas persistentes.

Ecografía escrotal

La aplicación más importante de la ecografía escrotal en infertilidad masculina es el diagnóstico de varicoceles. Los varicoceles suelen detectarse en el examen físico, pero en algunos pacientes el examen físico puede ser dificultoso o arrojar resultados erróneos. La ecografía escrotal dúplex color se empleó como una alternativa no invasiva a la venografía de la vena espermática interna para el diagnóstico objetivo de varicoceles. Otras pruebas no invasivas para varicoceles son el estetoscopio Doppler, la

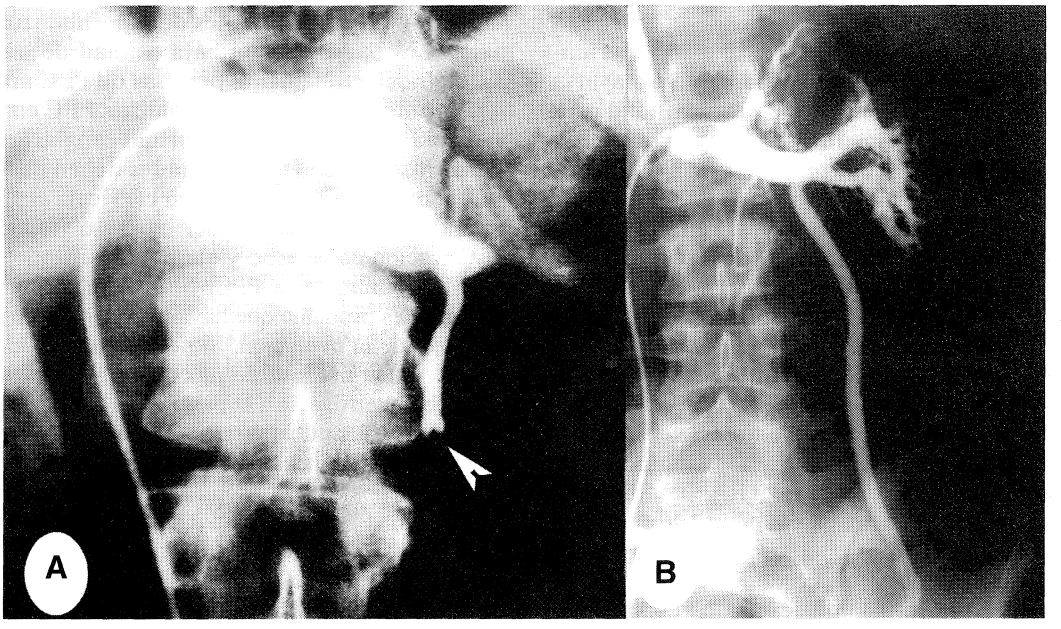


Fig. 43-8. Venografía percutánea empleada para la evaluación de varicoceles. **A.** Venograma izquierdo normal donde se observa una válvula venosa sana de la vena espermática interna izquierda (*punta de flecha*). **B.** Venograma donde se observa reflujo a través de válvulas venosas incompetentes de la vena espermática interna izquierda compatible con varicocele.

termografía y los estudios con radionucleótidos (Organización Mundial de la Salud, 1985).

Los criterios iniciales desarrollados para el diagnóstico de un varicocele son la presencia de varias venas grandes (> 3 mm) y reflujo sanguíneo con la maniobra de Valsalva (McClure y Hricak, 1986). No obstante, en otros estudios se mostró que la precisión de la ecografía dúplex color para diagnosticar varicoceles es de solo el 60% cuando se compara con el examen físico y la venografía (Eskew y col., 1993). Además, hay poca evidencia que sustente que la reparación de varicoceles subclínicos ejerce algún efecto positivo en la fertilidad masculina (Jarow y col., 1996; Yamamoto y col., 1996). Por lo tanto, el valor de la ecografía escrotal en la detección de varicoceles en hombres subfértiles es limitado.

Si el examen físico es normal y adecuado, no deben solicitarse estudios por imágenes en busca de varicoceles. La ecografía escrotal dúplex color debe reservarse para los pacientes cuyo examen físico es dificultoso debido a obesidad o dolor testicular. El criterio para diagnosticar un varicocele clínico en estos pacientes es un diámetro venoso de 3,5 mm o mayor (Eskew y col., 1993; Meacham y col., 1994). La otra indicación de la ecografía escrotal en el paciente subfértil es descartar la presencia de tumores testiculares. En ocasiones, la subfertilidad es el síntoma de presentación de una neoplasia testicular de células germinativas y la ecografía escrotal es el mejor método diagnóstico por imágenes para este problema (Honig y col., 1994). Además, los tumores de las células de Leydig no suelen ser palpables y deben sospecharse en hombres subfértiles con niveles séricos altos de testosterona o estradiol o ambos, o ginecomastia (Horstman y col., 1994; Lemack y col., 1995). **La ecografía escrotal para detectar tumores testiculares debe restringirse a los pacientes con antecedentes sospechosos, examen físico o valores hormonales sugestivos. No debe emplearse como un método diagnóstico de rutina para evaluar a todos los hombres infértiles.**

Ecografía abdominal

La ecografía abdominal se emplea para evaluar los riñones en los pacientes con ausencia del conducto deferente. El conducto deferente y el uréter comparten su origen embriológico en el conducto mesonéfrico. Es por ello que los pacientes con ausencia congénita del conducto deferente también presentan riesgo de agenesia renal. **Las alteraciones renales homolaterales están presentes en casi el 80% de los pacientes con ausencia unilateral del conducto deferente, y la agenesia renal es la anomalía más frecuente** (Donohue y Fauver, 1989). Por el contrario, la ABCCD parece estar mediada por un mecanismo diferente y el riesgo de anomalías renales es mucho menor (Schlegel y col., 1996). Por lo tanto, **la ecografía abdominal debe realizarse para descartar agenesia renal en los sujetos con un conducto deferente no palpable.**

Pruebas de función espermática

Interacción espermatozoides-moco cervical

Para que la concepción tenga lugar luego del coito, el espermatozoide debe viajar a través del moco cervical. La PPC evalúa esta interacción. El examen debe realizarse justo después de la ovulación, punto en el cual el moco cervical es claro y escaso. Se examina una gota de moco cervical bajo microscopio (Moghissi, 1976). Si bien esta prueba se empleó desde la década de 1940, no hay consenso sobre cómo debe realizarse, el tiempo que debe durar o el sistema de clasificación.

Se considera que esta prueba presenta un resultado normal cuando logran identificarse 10 a 20 espermatozoides por campo de alto poder (×400). La mayoría de los espermatozoides debe presentar movilidad progresiva. Gran parte de los investigadores concuerda en que, si en la PPC los hallazgos son normales, la infertilidad de la pareja no está causada por un factor cervical o una alteración en la deposición del semen. No obstante, la PPC anormal puede observarse en varios casos. La realización de la PPC en el momento inadecuado es la causa más frecuente de un resultado anormal. Otras causas son las alteraciones anatómicas, la presencia de anticuerpos antiespermatozoides en semen y moco cervical, un acto sexual llevado a cabo en forma incorrecta y alteraciones del semen.

Dada la falta de estandarización, la reproducibilidad y el aumento de la popularidad de las TRA, la utilidad de la PPC en la evaluación de la pareja infértil se cuestionó (Glatstein y col., 1995). Los estudios prospectivos en los que se examina el valor pronosticador de la PPC para la fertilidad futura solo brindaron resultados contradictorios, y son pocos los estudios que avalan este valor (Jette y Glass, 1972; Lyon y col., 1982; Collins y col., 1984).

Se desarrollaron pruebas in vitro del moco cervical con la intención de estandarizar la interacción del moco cervical. En la prueba del portaobjeto se coloca una gota de semen junto al moco cervical bajo el microscopio. A continuación se examina la capacidad del espermatozoide para penetrar en el moco. Esta prueba es sencilla; sin embargo, su reproducción es dificultosa y no es cuantificable. Para cuantificar la interacción del moco cervical con más facilidad éste debe colocarse en un tubo capilar, que luego entra en contacto con la muestra de semen. Recién entonces pueden determinarse la distancia migratoria, la densidad de penetración y la calidad del movimiento progresivo.

Por último, para identificar la causa de un resultado anormal de PPC en cualquiera de los miembros de la pareja, se pueden realizar pruebas de hostilidad cruzada de moco. Este procedimiento consiste en colocar moco cervical de la mujer en contacto con esperma de un donante y de su pareja. Del mismo modo, el esperma de la pareja y el del donante se pasan en contacto con el moco de una donante (Morgan y col., 1977). La limitación de esta prueba está dada por la disponibilidad de esperma y moco cervical de donantes. Se empleó moco cervical bovino con el objetivo de eliminar el factor femenino de la prueba en experimentos in vitro (Gaddum-Rosse y col., 1980; Alexander, 1981; Mangione y col., 1981; Moghissi y col., 1982). Estas pruebas pueden proporcionar información adicional, pero no son las más utilizadas en la mayoría de las parejas.

La calidad de la muestra de semen (sobre todo los parámetros de movilidad) se correlaciona con las pruebas de calidad de penetración del moco cervical. No obstante, se observaron resultados anormales en las pruebas de interacción de moco cervical en algunos pacientes con parámetros seminales normales (Takemoto y col., 1985; Keel y col., 1987). **La prueba de PPC está indicada en casos de hiperviscosidad del semen, infertilidad sin causa aparente y muestras de semen de escaso o gran volumen con conteos totales de espermatozoides normales. Los pacientes con baja calidad de semen presentan indefectiblemente pruebas de PPC anormales, por lo tanto, no es necesario realizar PPC en este grupo. Una PPC que persiste anormal con parámetros de semen razonablemente adecuados deben hacer sospechar sobre la calidad del moco cervical.**

Para evaluar la calidad del moco se inspecciona su cristalización en helecho y elasticidad. Esto lo realiza el ginecólogo durante la PPC. Si la calidad del moco es buena, no es probable que haya alteraciones en cuanto al momento de la ovulación. Si no se observan espermatozoides en una muestra de moco cervical de buena calidad, debe interrogarse a la pareja sobre su técnica para el coito y el médico debe asegurarse de que el paciente no presenta hipospadias, que pueden provocar inconvenientes en la deposición del semen. El hallazgo de moco de buena calidad y la presencia de espermatozoides escasos o espermatozoides inmóviles o inmovilizados con movimientos de sacudida impone la evaluación de ambos miembros de la pareja en procura de anticuerpos antiespermatozoides. De obtenerse una PPC anormal, debe realizarse una prueba de interacción de moco cervical in vitro para localizar la causa de esta alteración. En el presente, muchos médicos prefieren realizar directamente IIU antes que continuar con otras pruebas diagnósticas.

Reacción acrosómica

La fertilización requiere que el espermatozoide atraviese las etapas de capacitación y reacción acrosómica. La visualización del acrosoma humano requiere una tinción específica para distinguir entre el espermatozoide con reacción acrosómica y el que presenta acrosoma intacto. La transmisión por microscopio electrónico define con claridad el estado del acrosoma, pero es un procedimiento costoso y dificultoso, no apto para uso clínico de rutina. Se desarrollaron técnicas tradicionales de tinción tisular para examinar el acrosoma (Talbot y Chacon, 1981). En un ensayo reciente se combinó la prueba de tumefacción hiposmótica con pruebas acrosómicas con el objetivo de simplificar el procedimiento (Ohashi y col., 1995; Glazier y col., 2000). Se emplearon muchas otras técnicas (Talbot y Chacon, 1981; Kallajoki y col., 1986; Lee y col., 1987; Mortimer y col., 1987; Cross y Meizel, 1989).

El espermatozoide debe presentar capacitación antes de la reacción acrosómica. Si bien la capacitación in vivo ocurre normalmente luego de 4 a 6 horas en el tracto reproductor femenino, tarda alrededor de 3 horas bajo condiciones de capacitación in vitro. Luego de la capacitación, el espermatozoide puede ser inducido a sufrir la reacción acrosómica exponiéndolo a agentes inductores acrosómicos. Los estudios de reacción acrosómica pueden determinar el porcentaje de células en la muestra de semen que presentaron reacción acrosómica al exponerlo luego de la capacitación y exposición a un agente inductor.

Por lo general las muestras seminales normales presentan una tasa de reacción acrosómica espontánea menor que el 5% y una tasa de reacción acrosómica inducida del 15 al 40%. Se demostró que las muestras obteni-

das de poblaciones infértiles tienen tasas elevadas de espermatozoides con reacción acrosómica y baja inducibilidad de esta reacción (Fenichel y col., 1991). Las pruebas de reacción acrosómica no están ampliamente disponibles; sin embargo, pueden realizarse en pacientes con tasas de fertilización bajas sin causa aparente obtenidas mediante FIV o en casos de infertilidad sin causa aparente. Si se logra identificar el defecto en la reacción acrosómica, está indicada la FIV combinada con IIE. Dado que en una prueba de penetración de espermatozoides (PPE) la penetración normal requiere que el espermatozoide sufra la reacción acrosómica, puede efectuarse este examen si no se dispone de una prueba de reacción acrosómica.

Prueba de penetración de espermatozoides

La zona pelúcida impide la fertilización cruzada entre especies. Esta capa glucoproteica rodea el óvulo de la mayoría de las especies. La eliminación de esta capa permite que el espermatozoide humano se fusione con los ovocitos del hamster. Para que se produzca la penetración, el espermatozoide debe capacitarse in vitro. La clasificación se realiza determinando el porcentaje de óvulos que fueron penetrados o calculando el número de espermatozoides que penetró cada óvulo. Por lo tanto, esta prueba requiere espermatozoides que logren 1) la capacitación, 2) la reacción acrosómica, 3) la fusión con el ovolema y 4) la incorporación dentro del ovoplasma. Dado que se eliminó la zona pelúcida, esta prueba no detecta alteraciones de la interacción esperma-zona pelúcida.

Por lo general se considera que una muestra es normal si el esperma penetró el 10 al 30% de los óvulos. Lamentablemente esta prueba es un bioensayo, con resultados variables y no está estandarizada. Por lo tanto, hay resultados contradictorios y grandes controversias con respecto a su interpretación. Se puede lograr la penetración de la mayoría de los ovocitos mediante modificaciones en el procedimiento de PPE, como la incubación de los espermatozoides en un medio capacitante más potente. La clasificación de estas pruebas se basa en el número de penetraciones por óvulo. Con esta técnica los resultados de PPE se correlacionaron de manera adecuada con embarazos luego del coito en parejas cuyo hombre era infértil, con un valor predictivo positivo del 77,8% y valor predictivo negativo del 92,3% (Gattuccio y col., 1988). Otros autores hallaron correlaciones similares entre los resultados de las PPE y las tasas de fertilización y embarazo por FIV convencional (Smith y col., 1987; Shibahara y col., 1998). Para interpretar en forma correcta la PPE, el médico debe estar familiarizado con el laboratorio que realiza la prueba y debe conocer las correlaciones halladas entre los resultados de la prueba y la fertilización humana actual.

Creemos que debe obtenerse una PPE en los hombres con bajo número de espermatozoides morfológicamente normales para descartar un defecto en la fertilización. Algunos médicos también realizan PPE en parejas con infertilidad sin causa aparente. Las parejas con resultados anormales en las PPE deben considerar la posibilidad de FIV con IIE en lugar de IIU o FIV convencional (Shibahara y col., 1998).

Otras pruebas de función espermática

Prueba de la hemizona

En la prueba de la hemizona, la zona pelúcida del ser humano se divide microscópicamente por la mitad. Luego se incuba cada mitad con esperma del paciente o de un donante fértil. Se calcula un índice de hemizona, para lo que se cuenta el número de espermatozoides ligados a cada hemizona y se divide el número de espermatozoides ligados del paciente por el de los ligados del donante. La mayoría de los pacientes masculinos que no logran fertilizar un óvulo in vitro presenta un índice de hemizona menor que 0,60 (Burkman y col., 1988). Como esta prueba requiere una fuente de óvulos humana y mucha habilidad en cuanto a la manipulación, no se utilizó con amplitud. Se empleó zona pelúcida derivada tanto de cadáveres como de ciclos fallidos de FIV para aumentar la disponibilidad de zona pelúcida para esta prueba (Franken, 1998; Henkel y col., 1999). Mediante este examen se determina si hay un defecto en la interacción zona-esperma en los casos en los que la FIV no produjo fertilización en presencia de PPE normal. Los pacientes que presentan defectos en la prueba de hemizona deben derivarse para FIV con IIE. No obstante, con la disponibilidad de la IIE, esta prueba ya no es necesaria y casi no se la emplea.

Pruebas de viabilidad espermática

El espermatozoide inmóvil puede ser viable pero no tiene capacidad para moverse, o puede estar muerto. El hallazgo de un predominio de espermatozoides viables inmóviles sugiere la presencia de defectos ultraestructurales. Para distinguir estos dos cuadros se emplean pruebas de viabilidad espermática. Las pruebas de viabilidad espermática tradicionales exponen al espermatozoide a tinciones que pueden penetrar en espermatozoides muertos pero que no ingresan en los vivos con membranas celulares intactas. Las tinciones más empleadas son eosina Y y azul trípano. Los espermatozoides muertos se tiñen, los vivos no. Esta prueba está indicada en muestras con falta de motilidad o motilidad muy escasa (>10%).

La prueba de tumefacción hiposmótica de espermatozoides se basa en el principio que establece que el espermatozoide vivo con sus membranas celulares intactas será capaz de mantener un gradiente osmótico. Cuando se la coloca en una solución hiposmótica, el agua fluye hacia el interior de las células viables, y provoca destrucción de la membrana, lo que es evidente sobre todo en la cola de los espermatozoides. El espermatozoide inviable no mantiene un gradiente osmótico y por lo tanto no se hincha (Jeyendran y col., 1984). Los resultados de estas pruebas suelen correlacionarse en forma adecuada con los resultados de la tinción estándar de viabilidad espermática (Avey y col., 1990; Jeyendran y col., 1992).

Hay informes contradictorios sobre el empleo de esta prueba para el pronóstico de tasas de FIV y la correlación de esta prueba con otros análisis de fertilidad (Chan y col., 1990). En consecuencia, esta prueba no se utiliza con amplitud como examen diagnóstico de infertilidad masculina.

En época reciente la prueba de tumefacción hiposmótica de espermatozoide fue útil en la detección y la selección de espermatozoides viables para inyectarlos durante la FIV con IIE cuando son inmóviles. En estas circunstancias el espermatozoide que se hincha bajo condiciones hiposmóticas son viables y pueden emplearse para IIE (Casper y col., 1996; Barros y col., 1997; Liu y col., 1997).

Prueba de especies reactivas al oxígeno

Bajo condiciones de aerobia, las células humanas producen muchas especies reactivas al oxígeno (ERO), como los radicales superóxidos (O_2^-), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo (OH^-). Si bien estos metabolitos cumplen una función fisiológica normal en algunos procesos, como hiperactivación y capacitación espermática (de Lamirande y Gagnon, 1993), también pueden resultar tóxicos para el espermatozoide. Estas ERO inducen lesión peróxida a las membranas lipídicas celulares. Se describieron efectos nocivos sobre el metabolismo, la morfología, la movilidad y la capacidad de fertilización de los espermatozoides (Alvarez y Storey, 1982; Aitken y Clarkson, 1987; Aitken y col., 1989; Rao y col., 1989). Los espermatozoides y los leucocitos del semen producen ERO, mucho más los leucocitos que los espermatozoides. Una proporción mayor de hombres infértiles presentó niveles elevados de ERO seminal comparada con poblaciones de hombres fértiles (Iwasaki y Gagnon, 1992; Mazzilli y col., 1994). Hay evidencia que indica que las ERO son nocivas para la función espermática, pero las indicaciones para la realización de pruebas de ERO aún no son claras. Algunos autores creen que los niveles anormales de ERO son la causa de algunas formas de infertilidad sin causa aparente, pero a menudo pueden ser resultado de la infertilidad (Conte y col., 1999). En la actualidad las pruebas de ERO no se realizan en forma rutinaria.

Pruebas genéticas

Las causas genéticas de la infertilidad masculina son las alteraciones del cariotipo (alteraciones estructurales o numéricas de los cromosomas), microdeleciones del cromosoma Y y mutaciones genéticas autosómicas. Las alteraciones cromosómicas pueden afectar cantidades pequeñas o grandes de cromatina. El análisis del cariotipo detecta alteraciones estructurales y numéricas del cromosoma, que afectan grandes cantidades de DNA. Esta técnica no permite detectar deleciones muy pequeñas, que pueden detectarse mediante análisis de microdeleciones. **Alrededor del 6% de los hombres infértiles presenta alteraciones cromosómicas detectadas por análisis del cariotipo. La prevalencia de estas alteraciones aumenta a medida que disminuye el conteo de espermatozoides. Los pacientes azoospérmicos son quienes presentan la prevalencia más alta, el 10 al 15% de los pacientes presenta alteraciones cariotípicas** (Hendry y col., 1975; Chandley, 1979; Retief y col., 1984; Bourrouillou y col., 1985, 1992). **La prevalencia cae al 4 a 5% en los sujetos oligospérmicos y al 1% en los normospérmicos** (Matsuda y col., 1992). Ésta es significativamente más alta que la prevalencia de cerca del 0,4% de alteraciones cromosómicas en neonatos. Las alteraciones del cromosoma sexual predominan en los hombres oligospérmicos.

Se observaron microdeleciones de secciones del brazo largo del cromosoma Y en alrededor del 13% de los hombres azoospérmicos y en el 3 al 7% de los oligospérmicos (Reijo y col., 1995; Nakahori y col., 1996; Seifer y col., 1999). Las microdeleciones del cromosoma Y se observaron en un 7% de hombres infértiles escogidos al azar (Girardi y col., 1997; Pryor y col., 1997; Kleiman y col., 1999). Hasta el presente el análisis de microdeleciones del cromosoma Y no se encuentra disponible con amplitud, tampoco una técnica estandarizada. En la actualidad las causas genéticas de infertilidad masculina no son curables; sin embargo, muchos de estos pacientes son candidatos a la FIV combinada con IIE. Es por ello que **los que se consideran candidatos para TRA y presentan oligospermia severa (> 5 millones de espermatozoides/mL) o azoospermia no obstructiva, deben realizar un screening genético con análisis del cariotipo y de microdeleciones del cromosoma Y.**

Biopsia testicular

La biopsia testicular diagnóstica está indicada solo en pacientes azoospérmicos. La mayoría de los médicos realiza biopsia testicular bilateral, pero en los sujetos con testículos de volumen discrepante, algunos médicos realizan la biopsia solo en el más grande. El objetivo de la biopsia testicular diagnóstica es diferenciar entre la azoospermia obstructiva y la no obstructiva. Los pacientes con signos clínicos patognomónicos de cualquier tipo de obstrucción, como ABCCD o insuficiencia testicular, no necesitan una biopsia testicular para establecer la causa de la azoospermia. Los signos clínicos patognomónicos de insuficiencia testicular son ambos testículos pequeños y un aumento marcado en los niveles séricos de FSH. Por lo tanto, la biopsia testicular diagnóstica solo se necesita en los pacientes en quienes se sospecha obstrucción ductal con niveles séricos de FSH y volumen testicular relativamente normales (Jarow y col., 1989).

La función testicular es útil también en el manejo de los pacientes con azoospermia no obstructiva considerados candidatos para la recuperación de espermatozoides y FIV. En estas circunstancias puede realizarse una biopsia testicular para obtener información pronóstica o recolectar espermatozoides para la criopreservación. Muchos pacientes con azoospermia no obstructiva presentan un número limitado de espermatozoides que pueden recolectarse desde el testículo y emplearse in vitro para fertilizar óvulos (Devroey y col., 1995). En consecuencia, en pacientes en los que se practica biopsia testicular puede considerarse la posibilidad de criopreservar espermatozoides para su uso posterior en FIV. La biopsia testicular no está indicada en sujetos con oligospermia, porque los resultados no modifican el tratamiento. Rara vez se efectúa una biopsia para descartar obstrucción ductal parcial en pacientes con oligospermia severa, testículos de tamaño normal y valores normales de FSH. En estos casos la presencia de espermatogénesis normal en la muestra de biopsia sugiere obstrucción ductal parcial.

En el capítulo 44, Manejo quirúrgico de la infertilidad masculina y otros trastornos escrotales, se analizan en profundidad los detalles de la técnica de biopsia testicular.

La interpretación de las biopsias testiculares es subjetiva y carece de uniformidad en el sistema de clasificación. Los métodos objetivos para cuantificar la espermatogénesis son reproducibles, pero rara vez se suman al manejo clínico y por ende se utilizan principalmente en estudios de investigación (Johnsen, 1970; Silber y Rodríguez-Rigau, 1981). Los patrones de clasificación que se emplean con más frecuencia se basan en las características de la espermatogénesis, que pueden ser desde normales hasta con células de Sertoli únicamente, con situaciones intermedias de hipoespermatogénesis y detención de la maduración. En el examen debe evaluarse el tamaño y el número de los túbulos seminíferos, el grosor de la membrana basal de los túbulos seminíferos, el número relativo y tipos de células germinativas presentes en los túbulos seminíferos, el grado de fibrosis en el intersticio y la presencia y la condición de las células de Leydig. Lo más frecuente es que se identifique más de un patrón en una sola muestra de biopsia. Ello contribuyó con la aparición de algunas variaciones en los sistemas de clasificación. A continuación se presenta un esquema de clasificación clínicamente práctico y empleado con frecuencia.

Pruebas normales

La mayor parte del volumen del testículo normal la aportan los túbulos seminíferos, separados por una capa fina de intersticio libre que contiene células de Leydig, vasos sanguíneos y linfáticos, y tejido conectivo (fig. 43-9). Las células de Leydig son acidófilas, de forma redonda a poligonal, agrupadas y contienen cristaloides de Reinke. Las células de Sertoli y las espermatogonias forman la membrana basal del túbulo seminífero. La espermatogénesis se divide en diferentes etapas: la división mitótica de las células (espermatocitos primarios y secundarios) y la espermiogénesis o desarrollo del espermatozoide (espermátides). En el túbulo seminífero debe haber células germinativas en todas las etapas de la espermatogénesis. No obstante, no todos los túbulos contienen células en todos los estadios de la espermatogénesis. Los testículos de la mayoría de los mamíferos presentan los estadios de la espermatogénesis en forma de onda a lo largo del túbulo, en el ser humano se observa un patrón en parches. En pacientes azoospérmicos con obstrucción ductal las muestras de biopsia testicular pueden ser normales. No obstante, antes de una obstrucción distal se observa superpoblación de la luz tubular y desorganización (Levin, 1979). Además, en presencia de una obstrucción, se observa dilatación de los túbulos seminíferos y adelgazamiento de la pared tubular (Jarow y col., 1985).

Hipoespermatogénesis

En algunos casos de espermatogénesis se observa una reducción en el número de todos los elementos germinales presentes en el túbulo seminífero. Por lo tanto, el análisis anatomopatológico revela adelgazamiento de las ca-

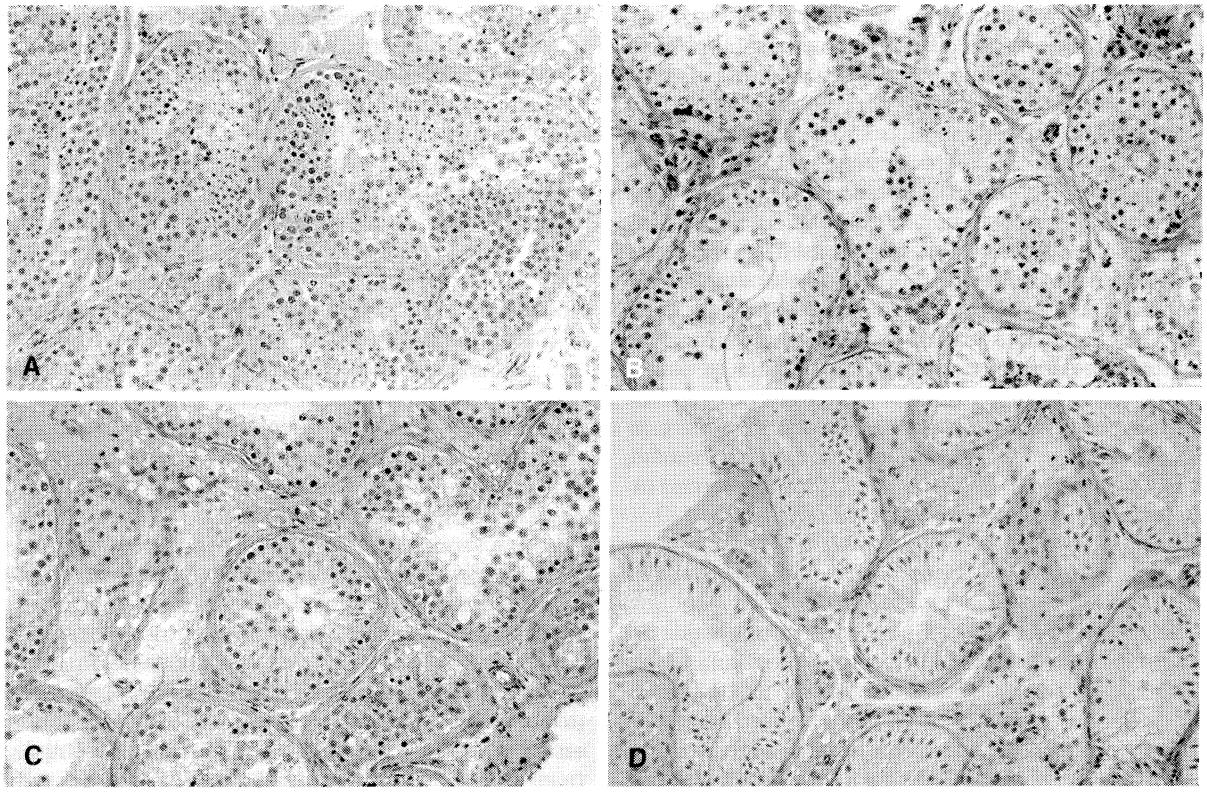


Fig. 43-9. Patrones de espermatogénesis observados en una biopsia testicular. **A.** Normal. **B.** Hipoespermatogénesis. **C.** Detención completa temprana de la maduración. **D.** Células de Sertoli solas.

pas de células germinativas en los túbulos seminíferos. La organización del epitelio germinal puede estar alterada y en algunos casos es posible encontrar células germinativas inmaduras en la luz. El intersticio y las células de Leydig son normales. Los pacientes con hipoespermatogénesis suelen presentar oligospermia, pero en casos severos pueden ser azoospérmicos. Para que los espermatozoides puedan ser visibles en la eyaculación deben alcanzar cierto nivel de producción espermática.

Detención de la maduración

El análisis anatomopatológico de estos testículos revela que la espermatogénesis es normal hasta determinado estadio, punto en el cual se observa una detención en la maduración de las células germinativas. La detención puede producirse en el nivel del espermatocito primario o secundario en el estadio de espermátide. En determinados pacientes, todos se encuentran en el mismo estadio. Resulta difícil diferenciar entre casos de detención tardía de la maduración y espermatogénesis normal sin el uso de un preparado testicular por contacto (Kim y col., 1996). Es posible encontrar espermatozoides maduros en un preparado testicular por contacto en pacientes con espermatogénesis normal, pero están ausentes en casos de detención completa tardía de la maduración. Los sujetos con detención completa de la maduración en cualquier estadio presentan varios grados de oligospermia. Es frecuente observar una mezcla de detención de la maduración e hipoespermatogénesis en el mismo testículo.

Aplasia germinal

La aplasia germinal se conoce también con el nombre de síndrome de células de Sertoli solas (Sertol cell-only syndrome). La anatomía patológica del testículo revela túbulos seminíferos con células de Sertoli y ausencia completa de todas las células germinativas. El diámetro de los túbulos seminíferos está reducido y el intersticio presenta alteraciones mínimas. **Los pacientes con síndrome de células de Sertoli solas presentan testículos de tamaño pequeño asociados con niveles normales o elevados de FSH** (Turek y col., 1995). No hay un tratamiento efectivo para este trastorno. No obstante, muchos pacientes con patrones de síndrome de célula de Sertoli solas en la biopsia diagnóstica presentan niveles bajos de espermatogénesis en otras áreas del testículo. Este cuadro debe distinguirse del testículo en estadio terminal, que es esclerótico con algunos túbulos que contienen solamente células de Sertoli.

Testículo en estadio terminal

La esclerosis tubular y peritubular es característica del testículo en estadio terminal. En los túbulos seminíferos escleróticos no se observan células germinativas. Las células de Sertoli pueden estar presentes o no. Las células de Leydig pueden estar ausentes o en número reducido en el intersticio esclerótico. Clínicamente se observa atrofia y testículos de consistencia firme. El descenso gradual en la actividad espermatogénica lleva a reducción y desaparición de todas las células de Sertoli y germinativas en el testículo de los pacientes con síndrome de Klinefelter. Suelen observarse esclerosis tubular y hianilización. Puede observarse agrupamiento de las células de Leydig.

Otros patrones

En los casos de hipogonadismo hipogonadotrófico, los túbulos seminíferos permanecen muy pequeños, lo que demuestra la ausencia de células germinativas y de Leydig, similar al patrón que presenta un feto de 7 meses. En casos de deficiencia aislada de LH (eunucos fértiles), puede observarse espermatogénesis normal o hipoespermatogénesis. No obstante, la cantidad de células de Leydig puede estar reducida. En los varones adultos hipofisectomizados con maduración sexual en el momento de la depleción gonadotrófica se observa atrofia testicular, con túbulos seminíferos de tamaño normal y depleción de las células germinativas. En estas muestras puede haber depleción o ausencia de las células de Leydig.

La biopsia testicular rara vez es patognomónica de una sola etiología. Las alteraciones más frecuentes en los hombres infértiles son hipoespermatogénesis y detención de la maduración. Además, pueden coexistir numerosos patrones en una sola muestra de biopsia. Por lo tanto, en la mayoría de los casos la biopsia testicular no logra identificar un factor etiológico específico de la infertilidad del paciente.

El análisis citológico por aspiración percutánea con aguja fina se emplea para determinar la presencia de espermatogénesis (Cohen y col., 1984). Esta técnica puede practicarse en el consultorio sin anestesia, pero requiere un citólogo muy entrenado. La interpretación es similar a la del preparado testicular por contacto. La citometría de flujo puede combinarse con aspiración con aguja fina y los patrones de ploidía se correlacionan con el estadio de la espermatogénesis (Chan y col., 1984; Kaufman y Nagler, 1987). Si bien se publicaron estudios que describen la eficacia de estas técnicas, su popularidad se vio limitada por la necesidad de entrenamiento o equipamiento.

REVISIÓN DEL TRATAMIENTO

Basados en los resultados obtenidos de los antecedentes, el examen físico y los estudios de laboratorio, el médico debe clasificar al paciente dentro de una categoría etiológica. El médico enfrenta entonces dos opciones terapéuticas. El paciente puede tratarse con terapias específicas o inespecíficas con el objetivo de mejorar los parámetros seminales y la fertilidad posterior luego de la relación sexual. El manejo terapéutico alternativo implica solucionar el problema del paciente empleando sus espermatozoides con TRA o esquivar el inconveniente mediante la inseminación con esperma donante o recurriendo a la adopción. **Creemos que, como regla general, es preferible tratar al hombre y resolver su infertilidad en lugar de ignorar su problema y utilizar TRA de alto costo y tecnología avanzada, que hace sufrir todo el peso del tratamiento y sus riesgos a la mujer por un problema del hombre.**

Por otro lado, a menudo no es posible mejorar la espermatogénesis. Además, puede haber un factor femenino que requiera tratamiento con TRA. En estas instancias, resulta muy apropiado realizar TRA. Estos dos enfoques de manejo no se excluyen entre sí y en algunas parejas debe intentarse tratar al hombre al mismo tiempo que se efectúa una TRA en la mujer. Este enfoque más agresivo puede utilizarse en parejas de mayor edad, cuando el potencial reproductor de la mujer disminuye. En última instancia, la adopción y la inseminación deben mencionarse como alternativas en los casos que corresponda.

CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS

Los resultados obtenidos por anamnesis, examen físico y pruebas de laboratorio permiten categorizar al paciente en una clasificación diagnóstica. Estas categorías pueden significar una causa de subfertilidad, aunque un gran porcentaje de pacientes se encuentra dentro de la categoría idiopática.

Causas endocrinas

Las causas endocrinas de infertilidad masculina se conocen como *causas pretesticulares*. En estos casos la alteración de la fertilidad es secundaria a una deficiencia o a un exceso hormonal.

Enfermedad hipofisaria

La función hipofisaria puede verse afectada en casos de intervenciones quirúrgicas, infartos, tumores, radiación o enfermedades infecciosas hipofisarias. En los pacientes cuya enfermedad hipofisaria se manifiesta en la etapa prepuberal a menudo el diagnóstico se establece antes de una evaluación de la fertilidad por presentar retardo del crecimiento, retraso puberal o deficiencia suprarrenal o tiroidea. El hombre adulto con tumores hipofisarios puede presentar infertilidad, disfunción eréctil, alteraciones del campo visual y cefaleas severas como signos de presentación.

Los pacientes con enfermedad hipofisaria adquirida en la etapa pospuberal suelen presentar caracteres sexuales secundarios masculinos normales. Los pacientes con enfermedad hipofisaria congénita sufrirán adrenarca y presentarán vello pubiano ralo, a menos que presenten una insuficiencia suprarrenal simultánea. En el examen físico se pueden observar testículos pequeños y *blandos*. Esto contrasta con los casos de insuficiencia testicular primaria con esclerosis tubular y peritubular, en cuyo caso los testículos son pequeños pero *firmes* a la palpación.

En la mayoría de los pacientes con enfermedad hipofisaria, los niveles plasmáticos de testosterona están disminuidos o levemente reducidos, como los de gonadotrofinas. No obstante, el rango normal para las gonadotrofinas, en especial la LH, está algo descendido. Por lo tanto, la presencia de un valor normal de LH asociado con niveles séricos de testosterona muy bajos deben hacer sospechar la presencia de enfermedad hipofisaria y requiere la evaluación del eje hipofisario-gonadal. No obstante, es probable que un nivel sérico de testosterona en el límite asociado con niveles de LH normales o bajos se deba a que la testosterona se secreta por pulsos y este valor bajo puede presentar el nadir. Deben evaluarse otras hormonas hipofisarias y funciones endocrinas como la suprarrenal y la tiroidea solo si hay evidencia clínica de una endocrinopatía específica.

Hipogonadismo hipogonadotrófico aislado

La deficiencia de gonadotrofina puede hallarse en presencia de función hipofisaria normal. **Este cuadro puede ser consecuencia del síndrome de Kallmann (hipogonadismo hipogonadotrófico congénito asociado con anosmia).** El síndrome de Kallmann es un trastorno genético heterogéneo que puede heredarse por un patrón autosómico dominante o recesivo ligado al X (Duke y col., 1995; Maya-Nunez y col., 1998). La forma prevalente es la ligada al X, que mapea el gen *KAL1*, que codifica una molécula de adhesión neuronal, en apariencia responsable por guiar la migración de la hormona liberadora de LH secretando neuronas hacia el hipotálamo medio basal (Dacou-Voutetakis, 1992; Lutz y col., 1993). La anosmia parcial o completa es un hallazgo constante en estos pacientes. La criptorquidia y la ginecomastia son frecuentes, se observa micropene en alrededor del 50% de los pacientes. El defecto hormonal principal es una falla en la secreción hipotalámica de GnRH, lo que provoca insuficiencia testicular secundaria (Hoffman y Crowley, 1982).

Hay muchas otras anomalías asociadas con este síndrome, como asimetría craneofacial, paladar hendido, labio leporino, daltonismo, sordera congénita y anomalías renales (Danish y col., 1980). El retraso en el desarrollo puberal es la característica distintiva de este síndrome y es el motivo de consulta más frecuente. A veces el diagnóstico se establece durante la infancia por la presencia de criptorquidia o micropene. La longitud de los brazos y las piernas puede ser mayor que la del tronco como resultado de un retraso en el cierre –dependiente del andrógeno– de las placas epifisarias. Además, los testículos son prepuberales, en general con un diámetro inferior a los 2 cm. En el varón prepúber el diagnóstico diferencial entre el síndrome de Kallmann y un retraso en la maduración sexual puede resultar dificultoso (Whitcomb y Crowley, 1993). La presencia de antecedentes familiares de síndrome de Kallmann o de defectos somáticos de la línea media o anosmia pueden ser útiles en el diagnóstico prepuberal.

El primer signo de pubertad es el crecimiento testicular. En consecuencia, si los testículos están agrandados, el paciente sufre retraso puberal y no hipogonadismo hipogonadotrófico. Los varones normales con retraso puberal presentan pulsos de LH en muestras seriadas de sangre. Éstos no están presentes en sujetos con síndrome de Kallmann (Boyar y col., 1972). La prueba de estimulación de GnRH de estos pacientes provoca un aumento ínfimo o nulo en las gonadotrofinas. Sin embargo, las inyecciones repetidas de GnRH ceban la hipófisis lo que genera aumentos en los niveles de ambas gonadotrofinas. Este patrón de respuesta se observa también en los niños

prepúberes (Snyder y col., 1979). En última instancia, luego de recibir dosis de 5.000 UI de hCG, los niños púberes y prepúberes presentan un aumento en los niveles de testosterona mayor que los pacientes con síndrome de Kallmann. **El tratamiento adecuado para la virilización de adolescentes con síndrome de Kallmann es la reposición de andrógenos con testosterona. No obstante, el tratamiento con andrógenos exógenos provoca supresión de la producción intratesticular de testosterona. En consecuencia, esta terapéutica no estimula la espermatogénesis ni el crecimiento testicular.** El tratamiento previo con andrógenos no altera la respuesta testicular posterior a la terapia con gonadotrofinas (Ley y Leonard, 1985).

La terapia con andrógenos se administró por vía parenteral como enantato o cipionato de testosterona. Las inyecciones por vía intramuscular de 200 mg semana por medio suelen ser suficientes para inducir una virilización completa en la mayoría de los pacientes. Si bien andrógenos orales como fluoximesterona y 17-metiltestosterona están disponibles son menos potentes debido a su absorción errática y metabolismo hepático, lo que aumenta la incidencia de alteraciones hepáticas. Puede observarse colestasis intrahepática reversible que causa aumento en los niveles plasmáticos de transaminasas, lactato deshidrogenasa y bilirrubina. Una alternativa eficaz puede ser el tratamiento con parches transdérmicos de testosterona, pero tiene un costo mucho mayor. Además, se observó un riesgo significativo de dermatitis con algunos de los parches. Este riesgo es significativamente menor con el gel tópico. La ventaja de las preparaciones con testosterona transdérmica es que mantienen niveles séricos de testosterona constantes en comparación con el patrón cíclico que se observa con las inyecciones de depósito semana por medio. Además, en los pacientes que reciben preparaciones transdérmicas se observa una tasa de policitemia más baja.

Para la iniciación de la espermatogénesis se requiere el tratamiento con gonadotrofina. En la mayoría de los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico adquirido, la hCG inicia la espermatogénesis cuando se la administra en dosis de 2.000 UI por vía subcutánea tres veces por semana. **No obstante, para que los pacientes con formas congénitas de hipogonadismo hipogonadotrófico puedan normalizar su espermatogénesis, es necesario agregar FSH.** Ésta puede administrarse en forma de gonadotrofina humana menopáusica (hMG), que contiene 75 UI de FSH y 75 UI de LH por cada frasco ampolla. La alternativa a la hMG es la FSH recombinante humana, que tiene solo actividad de FSH (Kliesch y col., 1995; Liu y col., 1999). La administración por vía IM de FSH en dosis de 37,5 UI (½ frasco ampolla) a 75 UI (1 frasco ampolla) tres veces por semana se comienza en general luego de 3 a 6 meses de tratamiento con hCG y suele completar la espermatogénesis (Finkel y col., 1985). La estimulación de los testículos con FSH y LH causa crecimiento testicular, aunque el tamaño final del testículo suele permanecer por debajo de lo normal. La motilidad y los parámetros morfológicos seminales suelen ser los adecuados, puede observarse oligospermia con conteos de espermatozoides por debajo de los 10 millones/mL. No obstante, al contrario de lo que sucede con los pacientes con oligospermia idiopática, que suelen ser infértiles y presentar densidades espermáticas por debajo de los 20 millones/mL, muchos sujetos con hipogonadismo hipogonadotrófico tratados son capaces de concebir a pesar de presentar densidades espermáticas muy bajas (Burris y col., 1988a).

Los individuos con hipogonadismo hipogonadotrófico sin alteraciones en la glándula hipófisis se tratan con gonadotrofinas. Para estos pacientes una alternativa terapéutica son las inyecciones subcutáneas intermitentes de GnRH o mediante una bomba de infusión con pulsos cada 90 minutos. **El tratamiento con GnRH es efectivo solo en pacientes que no presentan alteraciones en la glándula hipófisis, porque en definitiva depende de la secreción hipofisaria de gonadotrofinas.** Por lo tanto, el tratamiento con GnRH está contraindicado en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico adquirido, causado por tumores o intervenciones quirúrgicas hipofisarios o traumatismo de cráneo. En algunos estudios se demostró que la infusión pulsátil es superior a las inyecciones intermitentes de GnRH (Shargil, 1987). No obstante, la comparación directa entre el tratamiento con infusión continua de GnRH y la terapia con gonadotrofinas no se mostró una diferencia significativa que justifique el costo elevado y la inconveniencia del tratamiento con GnRH (Liu y col., 1988). La terapéutica previa con testosterona no afecta la respuesta posterior al tratamiento (Ley y col., 1985) y el mejor factor pronóstico es el volumen basal de los testículos (Burris y col., 1988b). **Nosotros empleamos hCG seguida por FSH recombinante humana como tratamiento inicial y reservamos la bomba de infusión para los pacientes que no responden en forma adecuada.**

Síndrome del eunuco fértil

La deficiencia aislada de LH se presenta rara vez en pacientes con niveles normales de FSH. Estos hombres presentan un hábito eunucoide variable, testículos grandes y eyaculaciones de escaso volumen que pueden contener unos pocos espermatozoides (Faiman y col., 1968). Los niveles plasmáticos de testosterona y LH son bajos, pero los niveles de FSH se encuentran dentro del rango normal. La biopsia testicular muestra maduración del epitelio germinal. No obstante, las células de Leydig pueden no ser visibles debido a la estimulación insuficiente de LH. El aumento en la testosterona sérica luego del tratamiento con hCG corrobora la función normal de las células de Leydig en estos pacientes. Hay producción suficiente de testosterona intratesticular como para garantizar un grado mínimo de espermatogénesis. Sin embargo, los bajos niveles periféricos de andrógenos provocan falta de virilización.

Deficiencia aislada de hormona foliculoestimulante

Los pacientes con esta rara enfermedad presentan virilización normal, niveles normales de testosterona y LH y testículos de tamaño normal. Se observa oligospermia o azoospermia debido a la falta de FSH. **Se demostró que**

la administración de hMG es efectiva para la estimulación de la espermatogénesis en estos pacientes (Al Ansari, 1984). En el presente se prefiere el tratamiento con FSH recombinante humana.

Otros síndromes congénitos

El síndrome de Prader-Willi se caracteriza por la presencia de obesidad, hipotonía muscular, retraso mental, manos y pies pequeños, baja estatura e hipogonadismo. Hay una tendencia familiar y el locus del síndrome de Prader-Willi se localizó en el cromosoma 15q11-q13. La causa del síndrome es una deleción o disomía uniparental. El diagnóstico puede establecerse mediante una sonda de DNA PW71 (Lerer y col., 1994). Los pacientes con síndrome de Prader-Willi presentan deficiencia de LH y FSH debido a la falta de secreción de GnRH. El tratamiento es idéntico al indicado en el síndrome de Kallmann. Sin embargo, como resultado de estas numerosas anomalías, estos pacientes no suelen presentar infertilidad (Bray y col., 1983). Los pacientes con síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl presentan un cuadro clínico similar, con hipogonadismo hipogonadotrófico, retinitis pigmentosa, polidactilia e hipomnesia.

Exceso de andrógenos

La producción de gonadotrofinas se inhibe por retroalimentación negativa por estrógenos y andrógenos en el nivel del hipotálamo y la hipófisis. En consecuencia, el exceso de andrógenos puede inducir un cuadro hipogonadal, ya sea debido a fuentes exógenas, como los anabólicos esteroides utilizados por los atletas, o a la producción endógena, como una alteración metabólica o un tumor productor de andrógenos. **La concentración de testosterona intratesticular es 50 a 100 veces mayor que los niveles séricos alcanzados por producción local** (Turner y col., 1984). Por lo tanto, cuando la síntesis de andrógenos tiene lugar en las células de Leydig, los túbulos seminíferos están normalmente expuestos a niveles en extremo elevados de testosterona.

La introducción de esteroides sexuales en la circulación a partir de una fuente extratesticular tiene un efecto inhibidor en la espermatogénesis, debido a la disminución de la testosterona intratesticular y la FSH mediante retroalimentación negativa en la hipófisis. **Por lo tanto, la administración de testosterona exógena actúa como un anticonceptivo masculino; los anabólicos esteroides tienen un efecto similar.**

La HSC es la causa más frecuente de exceso de andrógenos endógenos. La deficiencia congénita de 21-hidroxilasa es el más común de los 5 defectos enzimáticos responsables por este síndrome. El diagnóstico puede establecerse durante el primer trimestre del embarazo con el análisis de DNA de las muestras obtenidas por biopsia de las vellosidades coriónicas (New, 1994). La deficiencia de 21-hidroxilasa provoca una disminución en la síntesis de cortisona, lo que lleva a un aumento en la producción hipofisaria de ACTH. Los niveles elevados de ACTH causan hiperestimulación de la glándula suprarrenal y un aumento en la producción de andrógenos suprarrenales. El consiguiente exceso de andrógeno suprarrenal en sangre ejerce una retroalimentación negativa sobre la secreción de gonadotrofinas hipofisarias.

Estos pacientes suelen presentar baja estatura y pueden sufrir pubertad precoz. Puede aparecer agrandamiento precoz del pene como resultado de la estimulación con andrógenos; no obstante, debido a la falta de estimulación gonadotrófica, los testículos permanecen pequeños. Los niveles plasmáticos basales de 17-hidroxiprogesterona están casi siempre elevados, 50 a 200 veces por encima de los niveles normales. Además, puede observarse un aumento en los niveles urinarios de 17-cetosteroides y pregnanetriol.

No todos los pacientes con este síndrome presentan alteraciones en la fertilidad. Urban y col. (1978) estudiaron 20 sujetos con HSC. Casi todos presentaron niveles séricos normales de gonadotrofinas y testosterona. Dos no recibieron tratamiento y 3 de ellos habían recibido terapéutica inadecuada; sin embargo, 4 tenían hijos. De los 15 pacientes tratados, 8 resultaron ser fértiles. En algunos la producción suprarrenal de andrógenos puede no ser suficiente para interferir con el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal normal, lo que explica la fertilidad.

El tratamiento con glucocorticoides provoca disminución en los niveles de ACTH, que induce un descenso en los andrógenos suprarrenales periféricos, lo que estimula así la secreción endógena de gonadotrofinas y esteroidogénesis testicular. Este enfoque se aplicó con éxito en hombres con infertilidad secundaria a HSC (Augarten y col., 1991). Algunos pacientes con síndrome de HSC pueden presentar tumores testiculares de restos suprarrenales bilaterales. Estos tumores suelen responder al tratamiento hormonal (Cutfield y col., 1983). No obstante, los pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa complicada con tumores de restos suprarrenales pueden sufrir infertilidad permanente debido a fibrosis testicular. Los hombres con deficiencia parcial de 21-hidroxilasa pueden permanecer sin diagnóstico hasta la adultez debido a que una elevación moderada de los andrógenos suprarrenales puede no ser evidente en los varones, y se registra una producción adecuada de glucocorticoides. Se comunicaron casos de hombres infértiles con deficiencia parcial de 21-hidroxilasa; no obstante, la mayoría debería ser fértil.

La producción excesiva de andrógenos puede deberse a tumores suprarrenales o testiculares. Esto provoca fallas en el desarrollo testicular cuando se presenta en pacientes prepúberes. Puede haber casos de esclerosis tubular y peritubular en pacientes pospúberes, que pueden ser irreversibles. Los tumores de células de Leydig no siempre son evidentes en el examen físico. Por lo tanto, la evaluación de los pacientes con exceso de andrógenos debe incluir una ecografía testicular.

Exceso de estrógenos

En condiciones normales, los estrógenos periféricos inhiben la secreción hipofisaria de gonadotrofinas. Los tumores de la corteza suprarrenal o del testículo secretores de estrógenos pueden provocar un cuadro de insuficiencia testicular secundaria. Los tumores testiculares de células de Sertoli o los de células intersticiales (células

de Leydig) pueden producir estrógenos. El exceso de estrógenos periféricos también puede deberse a una disfunción hepática u obesidad. **El tejido adiposo periférico contiene aromatasa, la enzima que convierte el andrógeno en estrógeno.** Los pacientes con obesidad mórbida presentan niveles elevados de estrógenos; no obstante, no todos los investigadores confirmaron este hallazgo (Hargreave y col., 1988; Jarow y col., 1993). **Los pacientes con exceso de estrógenos pueden presentar disfunción eréctil, ginecomastia y atrofia testicular.** Los estudios hormonales muestran niveles bajos de FSH, LH y testosterona en presencia de niveles elevados de estrógenos. Los niveles urinarios de 17-cetoesteroides también pueden estar aumentados. El tratamiento está dirigido a la enfermedad de base.

Exceso de prolactina

La hiperprolactinemia puede estar causada por un tumor hipofisario, estrés, fármacos, enfermedades clínicas o causas idiopáticas. **La hiperprolactinemia se asocia con disfunción eréctil e infertilidad masculina.** No se demostró que el screening de rutina en infertilidad masculina deba incluir la detección de hiperprolactinemia (Eggert-Kruse y col., 1991; Sigman y Jarow, 1997). Los pacientes con adenomas hipofisarios secretores de prolactina presentan una disminución en los niveles de gonadotrofinas y testosterona, mientras que los niveles de prolactina se encuentran marcadamente elevados. Un pequeño porcentaje de los hombres con adenomas hipofisarios secretores de prolactina presenta niveles séricos de testosterona en el límite (Carter y col., 1978; Spark y col., 1982). Entre los pacientes con adenomas hipofisarios secretores de prolactina, el diagnóstico es más tardío en los hombres que en las mujeres y tienen tumores más grandes con niveles de prolactina más altos. Los pacientes con niveles elevados de prolactina deben evaluarse con estudios por imágenes de la hipófisis, preferentemente por RM con contraste con gadolinio. Además, debe descartarse el hipotiroidismo, porque la hormona liberadora de tirotrofina estimula la secreción de prolactina.

En el pasado, a los pacientes con tumores hipofisarios secretores de prolactina se los trataba con cirugía o radioterapia, pero la gran mayoría de los pacientes responde al tratamiento médico. En el presente los dos agentes empleados con más frecuencia son bromocriptina y cabergolina. Esta última tiene la ventaja de poseer menos efectos adversos y mayores intervalos entre dosis. Los pacientes con hiperprolactinemia idiopática también reciben tratamiento médico, que puede interrumpirse una vez por año para evaluar la persistencia de la hiperprolactinemia (Dollar y Blackwell, 1986; Wang y col., 1987). Nosotros no recomendamos tratar a los pacientes con hiperprolactinemia leve aislada porque, según nuestra experiencia, no induce mejoría en la espermatogénesis.

Alteraciones tiroideas

Si bien se asoció hipertiroidismo con infertilidad masculina, los pacientes con alteraciones tiroideas rara vez se presentan con infertilidad como motivo de consulta (Clyde y col., 1976; Kidd y col., 1979). Los pacientes con hipertiroidismo pueden presentar alteraciones testiculares e hipofisarias, y niveles elevados de estradiol circulante. Además, se identificaron patrones de detención madurativa en las muestras de biopsia testicular.

Exceso de glucocorticoides

El exceso de glucocorticoides puede inhibir la secreción de LH, y provocar una deficiencia de andrógenos y disfunción testicular. El exceso de glucocorticoides puede ser secundario a la producción endógena, como en el síndrome de Cushing, o a la ingestión exógena por tratamiento médico. Se describieron patrones de hipoespermatogénesis y detención madurativa en las muestras de biopsia testicular en pacientes con síndrome de Cushing (Gabrilove y col., 1974). No obstante, esto no es frecuente en sujetos que reciben dosis terapéuticas de esteroides. El tratamiento está dirigido a la corrección de la alteración glucocorticoidea subyacente.

Alteraciones de la acción de los andrógenos

Las alteraciones de los andrógenos pueden ser una deficiencia en la síntesis de andrógenos, una deficiencia en la conversión de testosterona a dihidrotestosterona (deficiencia de 5α-reductasa) o alteraciones en los receptores de andrógenos. Los defectos en la síntesis de andrógenos y la deficiencia de la 5α-reductasa a menudo causan genitales ambiguos y se analizan más adelante en el capítulo 68, Diferenciación sexual: normal y anormal.

Los defectos de los receptores de andrógenos provocan síndromes de resistencia a los andrógenos. La testosterona es el principal andrógeno circulante en el hombre. **La mayor parte de la testosterona circulante está ligada a la GLHS y la albúmina. Una vez que la testosterona alcanza la célula blanco, se difunde dentro del citoplasma, donde puede metabolizarse a un andrógeno más activo (dihidrotestosterona) aromatizado a estradiol o uno más débil.** Los esteroides sexuales, como testosterona, dihidrotestosterona o estrógeno, se ligan después a sus respectivos receptores, ya sea al receptor de andrógenos o al de estrógenos. El complejo esteroide-receptor interactúa así con el DNA y la matriz nuclear para alterar la transcripción de DNA a RNA mensajero.

Las alteraciones en el receptor de andrógenos provoca resistencia a los andrógenos proporcional a la severidad del defecto, a pesar de los niveles elevados de testosterona. **Estos pacientes son varones 46,XY con fenotipos que varían entre el seudohermafroditismo y un fenotipo masculino normal con infertilidad.** Se observaron síndromes de resistencia a los andrógenos en hombres fenotípicamente normales con azoospermia u oligospermia severa. **Los pacientes con resistencia parcial a los andrógenos presentan niveles elevados de testosterona y LH.** Los niveles de FSH suelen ser normales o estar algo aumentados.

En algunas series se documentó resistencia parcial a los andrógenos en hombres infértiles fenotípicamente normales con el patrón hormonal característico descrito (Aiman y col., 1979; Schulster y col., 1983), pero este

cuadro no se encuentra con frecuencia en una población de pacientes infértiles no seleccionada (Griffin y Wilson, 1980). Además, en algunos estudios moleculares recientes sobre el gen del receptor de andrógenos no se halló una gran incidencia de mutaciones en hombres infértiles (Puscheck y col., 1994). **Dado que el gen del receptor de andrógenos se encuentra en el cromosoma X en Xq11-12, este síndrome se hereda como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X.** Algunos investigadores observaron una expansión en la repetición polimorfa CAG localizada en el exón 1 en los hombres infértiles, que se supone que disminuye la actividad del receptor de andrógenos (Dowsing y col., 1999; Yoshida y col., 1999). No obstante, otros investigadores no comparten estos hallazgos (Dadze y col., 2000). **En los pacientes con niveles séricos elevados de testosterona y LH debe sospecharse la presencia de alteraciones en el receptor andrógeno que provocan una resistencia andrógena parcial, pero son en extremo raras.**

Trastornos de la espermatogénesis

Alteraciones cromosómicas

Síndrome de Klinefelter

La presencia de un cromosoma X extra es la característica distintiva del síndrome de Klinefelter. En su forma pura es consecuencia de la falta de disyunción de los cromosomas meióticos de los gametos de cualquiera de los padres, mientras que la falta de disyunción durante la división celular mitótica del embrión en desarrollo lleva a un mosaicismo. Este síndrome se observa en uno de cada 600 varones nacidos (Paulsen y col.,1968; Nielsen y Wohlert, 1991). **La forma clásica del síndrome de Klinefelter se caracteriza por fenotipo masculino, testículos pequeños y firmes, ginecomastia y niveles elevados de gonadotrofinas** (Klinefelter y col., 1942). En algunos estudios recientes se confirmó la presencia de atrofia testicular en la inmensa mayoría de los pacientes; sin embargo, en menos de la mitad puede observarse ginecomastia y un patrón perineal femenino (Okada y col., 1999). Además, hasta el 50% de los pacientes puede presentar concentraciones normales de testosterona, aunque en estos casos suele observarse un aumento de las gonadotrofinas (Okada y col., 1999). Los caracteres sexuales secundarios comienzan a desarrollarse en el momento adecuado, pero suele retrasarse la terminación de la pubertad, que es el momento en el que pueden observarse eunuquismo, ginecomastia o disfunción sexual o eréctil. La virilización puede ser completa en algunos pacientes y el diagnóstico puede retrasarse hasta la adultez, cuando el paciente presenta infertilidad con ginecomastia asociada y testículos pequeños y duros. En algunos de estos sujetos se observó retraso mental y ciertos trastornos psiquiátricos (Becker y col., 1996; Theilgaard, 1984).

La azoospermia es un hallazgo constante. En la biopsia testicular suele observarse esclerosis de los túbulos seminíferos. No obstante, en ocasiones pueden hallarse células de Sertoli o espermatozoides. Los niveles plasmáticos de FSH están casi siempre marcadamente elevados como resultado de la lesión severa de los túbulos seminíferos, mientras que los niveles de LH son elevados o normales. Los niveles totales de testosterona plasmática están disminuidos en el 50 al 60% de los pacientes (Paulsen y col., 1968; Okada y col., 1999). Las concentraciones de testosterona libre fisiológicamente activa suelen estar reducidas. Además, los niveles plasmáticos de estradiol por lo general están elevados, lo que estimula el aumento de los niveles de globulina ligadora de testosterona y provoca una disminución en la relación testosterona-estrógenos, que se cree es responsable de la ginecomastia (Chopra y col., 1973; Wang y col., 1975).

El diagnóstico se establece mediante un frotis de saliva positivo para cromatina, que indica la presencia de un cromosoma X extra; no obstante, **por lo general se realizan los cariotipos, que muestran 47,XXY o, con menor asiduidad, un patrón mosaico de 46,XY/47,XXY.** Los pacientes portadores de la forma mosaico del síndrome del Klinefelter presentan alteraciones más leves, y algunos pueden ser fértiles (Foss y Lewis, 1971; Laron y col., 1982). Además, si bien es poco frecuente, en este síndrome puede haber más de un cromosoma X extra. Hay numerosos estudios que informan sobre el desarrollo de cáncer en pacientes con síndrome de Klinefelter. En estos pacientes hay un riesgo 50 veces mayor para cáncer de mama (Hultborn y col., 1997). Sin embargo, no todos los estudios informan sobre un aumento global del desarrollo de cáncer (Hasle y col., 1995).

No hay tratamiento alguno que mejore la espermatogénesis en los pacientes con síndrome de Klinefelter. Para los que lo presentan en forma de mosaico y oligospermia severa, la IIE combinada con FIV constituye una posibilidad (Harari y col., 1995). **En época reciente se extrajo esperma testicular de pacientes con azoospermia y síndrome de Klinefelter no mosaico.** Se empleó en forma satisfactoria la recuperación de espermatozoides para la FIV con IIE, que generó el nacimiento de niños normales (Palermo y col., 1998; Reubinoff y col., 1998; Ron-El y col., 1999). Hay cierta preocupación sobre que el empleo de espermatozoides de estos pacientes pueda provocar la transmisión de esta alteración del cariotipo a sus hijos. Hay estudios en los que se evaluó el complemento cromosómico de las células espermáticas de pacientes con síndrome de Klinefelter mosaico y no mosaico. En ellos se observa un aumento de la prevalencia de complementos cromosómicos anormales en el esperma de estos pacientes. A pesar de ello, es interesante observar que la mayoría de los espermatozoides presenta complementos cromosómicos normales, lo cual puede explicar por qué los pocos nacidos vivos presentan cariotipos normales (Cozzi y col., 1994; Estop y col., 1998; Foresta y col., 1998). **Estos datos sugieren con firmeza que las células 47,XXY son capaces de sufrir meiosis y formar espermatozoides. Ésta es la razón por la que es imperativo el asesoramiento genético a estos pacientes antes de proceder con las TRA.**

Hombre XX

Los pacientes con síndrome del hombre XX (síndrome de inversión sexual) presentan hallazgos similares a los

de los sujetos con síndrome de Klinefelter. **Estos pacientes presentan testículos pequeños y firmes, ginecomastia frecuente, penes de tamaño pequeño a normal y azoospermia.** La biopsia testicular puede revelar esclerosis de los túbulos seminíferos, que provoca un aumento en los niveles de gonadotrofinas y descenso en los niveles de testosterona (Perez-Palacios y col., 1981). Al contrario de lo que se observa en los pacientes típicos con síndrome de Klinefelter, estos individuos tienen estaturas por debajo de lo normal, no presentan aumento en la incidencia de retraso mental y ostentan un incremento en la prevalencia de hipospadias (de la Chapelle, 1981).

Los cariotipos revelan complemento cromosómico 46,XX. Antes se pensaba que había porciones del cromosoma Y, pero esto no siempre se comprobó por estudios moleculares. Algunos pacientes presentan el gen determinante del testículo (*SRY*), pero esto no se demostró en todos (López y col., 1995). En época reciente se comprobó la duplicación de otro gen del cromosoma Y en uno autosómico en un hombre XX *SRY*-negativo (Huang y col., 1999). Esto demuestra que los hombres XX son genéticamente heterogéneos. Dado que estos pacientes no presentan ninguna de las regiones FAZ, es poco probable que puedan recuperarse espermatozoides del tejido testicular. Aún no se ha informado que se hayan aislado espermatozoides de estos pacientes.

Síndrome XYY

En los casos típicos los pacientes con síndrome XYY son altos, y el análisis del semen revela oligospermia severa o azoospermia. Este cariotipo se relacionó con comportamiento criminal y agresivo (Jacobs y col., 1965; Walzer y Gerald, 1975; Freyne y col., 1992), pero la causa de este hallazgo aún genera controversia. Algunos autores creen que estos comportamientos se deben a la alta estatura (Hook, 1973), mientras que otros sugieren que puede estar relacionado con niveles inferiores de inteligencia (Gotz y col., 1999). El cariotipo XYY está presente en el 0,1 al 0,4% de los recién nacidos (Balodimos y col., 1996; Price y col., 1966; Walzer y Gerald, 1975).

En el esperma de estos pacientes se halló un aumento en la prevalencia de alteraciones cromosómicas que involucran los cromosoma sexuales, como ocurre con el síndrome de Klinefelter (Han y col., 1994; Blanco y col., 1997; Lim y col., 1999). Las muestras de biopsia testicular revelan patrones que van desde detención de la maduración hasta aplasia germinal completa, como también casos aislados de esclerosis de túbulos seminíferos (Santen y col., 1970; Shakkebaek y col, 1973a; Baghdassarian y col., 1975). Algunos pacientes son fértiles (Stenchever y Macintire,1969). Estos sujetos suelen presentar niveles plasmáticos de testosterona y gonadotrofinas dentro del rango normal (Lundberg y Wahlstroom, 1970). Puede observarse un aumento en los niveles plasmáticos de FSH asociados con patrones más severos de disfunción testicular. Si bien no hay tratamientos que mejoren la espermatogénesis, estos pacientes son candidatos para TRA. Debe ofrecerse asesoramiento genético antes de comenzar con este tipo de tratamiento.

Síndrome de Noonan

El fenotipo de los pacientes con síndrome de Noonan es similar al del síndrome de Turner (X0). En consecuencia, estos pacientes presentan baja estatura, hipertelorismo, cuello alado, orejas de implantación baja, cúbito valgo, ptosis palpebral y anomalías cardiovasculares (Collins y Turner, 1973). El análisis cromosómico revela cariotipo 46,XY. La criptorquidia y la atrofia testicular suelen presentarse asociados con gonadotrofinas elevadas. Es interesante observar que las mujeres pueden sufrir este síndrome, con un cariotipo XX y a menudo son fértiles. Aunque la mayor parte de los casos de síndrome de Noonan es esporádica, se ha informado sobre la transmisión familiar. Además, un gen del cromosoma 12 se asoció con este defecto (Ogata y col., 1998). Si bien pueden administrarse andrógenos para completar la virilización, no hay tratamiento para los trastornos de fertilidad en estos pacientes.

Microdeleciones del cromosoma Y

La mayoría de las microdeleciones del cromosoma Y que se asoció con azoospermia u oligospermia severa se presenta en una de tres regiones superpuestas del brazo largo del cromosoma Y designadas como FAZa (proximal), FAZb (media) y FAZc (distal) (Vogt y col., 1996). La inmensa mayoría de estas deleciones se produce de novo y no se hereda de los padres. Rara vez se informó sobre transmisión vertical de padre a hijo (Stuppia y col., 1996; Chang y col., 1999). En la mayoría de los estudios se examinaron pacientes con azoospermia u oligospermia severa, pero en los individuos con un factor de infertilidad masculino severo no idiopático se observó una prevalencia del 7% de microdeleciones del cromosoma Y (Krausz y col., 1999). **Los pacientes con estas microdeleciones son fenotípicamente normales, y la única alteración aparente es un defecto en la espermatogénesis.** No hay una correlación estricta entre la deleción y el fenotipo histológico en la biopsia testicular. Los pacientes que presentan lo que parecen ser intervalos delecionados similares pueden presentar diferentes patrones histológicos testiculares. Esto puede deberse a la cantidad de genes involucrados en estos intervalos y a que muchos de estos genes están presentes en numerosas copias.

Las delecciones en la FAZc son las microdeleciones observadas con más frecuencia en hombres azoospérmicos y con oligospermia severa. El gen delecionado en la azoospermia (*DAZ*) es uno de los genes que puede ser responsable por los defectos en la espermatogénesis en pacientes con deleciones en este intervalo. El *DAZ* está expresado con exclusividad en los testículos y produce una proteína ligadora de RNA (Menke y col., 1997; Habermann y col., 1998). Se informó sobre una recuperación de espermatozoide en el 50% de los hombres con azoospermia y microdeleciones del cromosoma Y limitadas a FAZc durante la extracción testicular de espermatozoides (Brandell y col., 1998; Silber y col., 1998).

Se piensa que un gen llamado *MLRY* (motivo ligador de RNA del cromosoma Y; también llamado *MLR*

por motivo ligador de RNA) es el gen espermatogénico candidato en la región FAZb. Hay numerosas copias de este gen, que es específico para células germinativas (Ma y col., 1993; Elliott y col., 1997). Produce una proteína ligadora de RNA localizada en los núcleos de la célula germinativa. Algunos autores comunicaron que es poco probable hallar espermatozoides en la recuperación testicular en pacientes con deleciones de FAZb (Brandell y col., 1998), pero no todos los autores lo comparten (Ferlin y col., 1999).

Las deleciones más extensas, que comprometen más de una región FAZ, parecen presentar con mayor frecuencia un patrón histológico compatible con células de Sertoli únicamente y una menor probabilidad de recuperación espermática (Silber y col., 1998; Ferlin y col., 1999). Las deleciones en FAZa son menos frecuentes que las otras. Se identificaron por lo menos tres genes en esta región: *USP9Y* (también conocido como *DFFRY*), *DBY* y *UTY*. Hay evidencia obtenida en época reciente que indica que el *DBY* participa en la mayoría de las deleciones en esta región que afectan la espermatogénesis, con un número menor en el que participa el *USP9Y*. Las deleciones limitadas al *UTY* pueden no afectar la espermatogénesis (Foresta y col., 2000). En fecha reciente se sugirió que hay cuarta región del cromosoma Y, llamada *FAZd* que afecta la morfología. Esta región, que tiene lugar entre FAZb y FAZc, no se investigó en profundidad (Kent-First y col., 1999). **En el presente no hay tratamiento para mejorar la espermatogénesis en los pacientes con microdeleciones del cromosoma Y; sin embargo, estos pacientes son candidatos para FIV con IIE.** Los espermatozoides del semen pueden utilizarse en sujetos oligospérmicos, mientras que en los azoospérmicos puede intentarse la extracción testicular de espermatozoides. **Es importante tener en cuenta que estas deleciones serán transmitidas a los hijos varones** (Jiang y col., 1999; Page y col., 1999). **Antes de optar por las TRA, estos individuos deben recibir asesoramiento genético.**

Otras alteraciones cromosómicas

Se identificaron otras alteraciones cromosómicas en los pacientes infértiles. Algunos casos de oligospermia se asociaron con traslocaciones de cromosomas somáticos (Plymate y col., 1976; Sarto y Therman, 1976; Chandley, 1979). Además, las muestras de biopsia testicular de hombres oligospérmicos presentaron alteraciones meióticas de las células germinativas pero con cariotipos periféricos normales (Hulten y col., 1970; Pearson y col., 1970; Skakkebaek y col., 1973b; Koulischer y col., 1974). Se observaron alteraciones cariotípicas en las parejas masculinas de mujeres que sufren abortos recurrentes (Blumberg y col., 1982; Fortuny y col., 1988). Por lo tanto, **debe sugerirse el análisis de cariotipo a las parejas masculinas de mujeres con abortos recurrentes**. La infertilidad masculina se asoció con muchos síndromes con componente genético. El síndrome de ciruela pasa se caracteriza por ausencia de la pared muscular abdominal, criptorquidia y anomalías del tracto urogenital; se sugiere un patrón de herencia autosómico dominante (Riccardi y Grum, 1977). Los síndromes de Prader-Willi y Laurence-Moon-Biedl también poseen bases genéticas y se asocian con infertilidad.

Anorquidia bilateral

También conocida como síndrome del testículo desaparecido, la anorquidia bilateral se encuentra en hombres genéticamente XY con testículos no palpables. Los pacientes presentan fenotipos masculinos prepuberales, lo que indica que el tejido testicular, que secreta andrógenos y sustancia inhibitoria müllheriana, debe haber estado presente en el útero. Se cree que los testículos pueden haberse perdido en el intraútero en forma secundaria a una infección, una lesión vascular o una torsión testicular. El análisis molecular de DNA en estos pacientes no revela alteraciones en las regiones determinantes del testículo (*SRY* gen) (Lobaccaro y col., 1993). En estos hombres se observan bajos niveles plasmáticos de testosterona y niveles elevados de gonadotrofinas (Aynsley-Green y col., 1976). Debe inducirse la virilización administrando testosterona durante la pubertad; estos pacientes requieren suplementación con testosterona de por vida. No obstante, en ausencia total de tejido testicular, su infertilidad no es tratable.

Criptorquidia

La criptorquidia se presenta en el 3 al 4% de los recién nacidos a término (Scorer y Farrington, 1971; John Radcliffe Hospital Cryptorchidism Study Group, 1992). Al año de vida, el 1 al 1,6% de los niños presenta testículos no descendidos (Scorer y Farrington, 1971; John Radcliffe Hospital Crytorchidism Study Group, 1992). Luego de los 6 meses de edad es poco probable que el testículo descienda por sí solo. En dos tercios de los casos es unilateral y en un tercio de los casos es bilateral. **En el 50% de los pacientes con criptorquidia bilateral y en alrededor del 25% de los pacientes con criptorquidia unilateral hay concentraciones de espermatozoides por debajo de los 12 a 20 millones/mL** (Lipschultz, 1976; Lipschultz y col., 1976; Okuyama y col., 1989). La biopsia testicular del testículo criptorquídico revela una disminución en el número de células de Leydig. El número de células de Leydig permanece dentro de un rango normal durante los primeros 6 meses de vida; sin embargo, no se observa el aumento de células germinativas que suele producirse en la primera infancia. A los 2 años de edad, el 38% de los testículos criptorquídicos unilateral y bilateralmente perdieron las células germinativas. En los casos de criptorquidia unilateral, el testículo descendido también puede presentar alteraciones con números más bajos de células germinativas.

En líneas generales hay una relación directa entre la posición del testículo y la posible fertilidad; cuanto más alto está el testículo, más severa es la disfunción testicular. Se observa ausencia de células germinativas en el 20 al 40% de los testículos inguinales, lo que contrasta con el 90% de los testículos intraabdominales (Hadziselimovic, 1983). Se sugirieron factores etiológicos mecánicos y hormonales para explicar el mecanismo de la criptorquidia. Hay cada vez más evidencia que indica la presencia de un defecto en el eje hipotálamo-hi-

pofisario-gonadal en pacientes con criptorquidia (Canlorbe y col., 1974), pero con frecuencia se observan alteraciones testiculares subyacentes tanto en los testículos criptorquídicos como en el testículo contralateral descendido con normalidad.

Es importante establecer la diferencia entre el *testículo cirptorquídico* y el *testículo retráctil* –causado por hiperactividad del reflejo cremasteriano– y el *testículo ectópico*. En los casos típicos estos dos últimos no se asocian con disfunción testicular. El hallazgo de cambios histológicos en los testículos criptorquídicos durante el primer año de vida ha llevado a dirigir el tratamiento hacia la corrección de la criptorquidia al año o 2 años de vida (Hadziselimovic y col., 1984; Huff y col., 1987). Hay estudios retrospectivos en los que se comunicaron tasas de fertilidad del 78 al 92% en pacientes con criptorquidia unilateral corregida por cirugía (Puri y O'Donnell, 1988; Cendron y col., 1989; Kumar y col., 1989). La tasa de fertilidad para el hombre con criptorquidia corregida en forma quirúrgica es significativamente más baja, entre el 30 y el 50% (Chilvers y col., 1986).

Torsión testicular

La torsión testicular es más frecuente durante la adolescencia, con una incidencia estimada de 1 por cada 4.000 hombres menores de 25 años (Barada y col., 1989). Se cree que es consecuencia de una alteración anatómica consistente en una fijación mesentérica entre el cordón espermático y el testículo. No obstante, se cree que también hay una alteración subyacente de estos testículos. **En los niños con torsión testicular unilateral, las biopsias de los testículos contralaterales sanos sugieren la presencia de una alteración testicular subyacente que puede afectar la fertilidad** (Hadziselimovic y col., 1986, 1998; Domínguez y col., 1994). En realidad, en la mayoría de los estudios de seguimiento de pacientes con torsión se reveló una disminución en la función testicular exocrina aun en el testículo no torsionado, (Thomas y col., 1984; Anderson y col., 1992). Varios investigadores han informado anormalidades en el testículo contralateral en animales en quienes se provocó una torsión en forma experimental, lo que sugiere la presencia de un factor humoral (Nagler y White, 1982; Heindel y col., 1990). Otros investigadores no lograron identificar alguna alteración en el testículo contralateral sano aun luego de una torsión prolongada (Turner, 1987). En realidad, la fertilidad de los adultos con torsión testicular prepuberal no parece estar afectada (Puri y col., 1985).

La incidencia de torsión testicular es tan baja y el momento para preocuparse por la paternidad tan lejano que el estudio de este trastorno fue casi imposible. Por lo tanto, no se dispone de conclusiones firmes con respecto al papel que cumple la torsión testicular unilateral en la fertilidad; sin embargo, la forma bilateral es, definitivamente, una causa de insuficiencia testicular.

Varicocele

Un varicocele es una tortuosidad y una dilatación anormal de las venas testiculares dentro del cordón espermático. Hay varicocele clínico cuando estas venas dilatadas son palpables en el examen físico. Se denomina varicocele subclínico cuando las venas dilatadas pueden detectarse solo mediante técnicas auxiliares. Rara vez se detectan varicoceles antes de los 10 años de vida, la prevalencia aumenta hasta alrededor del 15% en los primeros años de la adultez. En contraste con ello, la prevalencia de varicoceles en hombres con infertilidad es del 20 al 40% (Dubin y Amelar, 1977; Cockett y col., 1979; Aafjes y van der Vijver, 1985; Marks y col., 1986).

El varicocele es la causa de infertilidad masculina corregible más frecuente. Cerca del 90% de los varicoceles se observa en el lado izquierdo. En la mayoría de los estudios se informó una prevalencia de alrededor del 10% de varicoceles bilaterales, si bien en algunos ensayos recientes se comunicó una prevalencia de bilateralidad mayor. En ciertos estudios se informó sobre una prevalencia significativamente mayor de varicoceles en pacientes con infertilidad secundaria comparados con infertilidad primaria (Gorelick y Goldstein, 1993; Witt y Lipshultz, 1993; Jarow y col., 1996). La predominancia por el lado izquierdo puede explicarse por las diferencias en los patrones de drenaje de las venas testiculares izquierdas y derechas. En condiciones normales, la vena testicular izquierda desemboca directamente en la vena renal izquierda, la vena testicular derecha desemboca en la vena cava inferior. Además, en el lado izquierdo se observa ausencia de válvulas venosas con más frecuencia que en el lado derecho (Ahlberg y col., 1996). En última instancia, la vena renal izquierda puede quedar comprimida entre la arteria mesentérica superior y la aorta. Este fenómeno de "cascanueces" puede provocar un aumento de la presión en el sistema venoso testicular izquierdo (Coolsaet, 1980). Los varicoceles unilaterales derechos son poco frecuentes y aumentan la probabilidad de trombosis u oclusión de la vena cava (como ocurre con la trombosis de la vena cava por un tumor renal derecho) o situs inversus (Grillo-López, 1971).

Aún se desconoce el mecanismo por el que los varicoceles afectan la función testicular (Howards, 1995). Las temperaturas intratesticulares disminuyen 0,5°C en los hombres sin varicocele cuando se ponen de pie desde una posición supina, al contrario de lo que sucede en los que presentan varicocele, en quienes se observa un aumento de 0,78°C (Yamaguchi y col., 1989). Además, los pacientes oligospérmicos con varicoceles presentan temperaturas intraescrotales 0,6°C más altas que los que no presentan varicoceles (Zorgniotti y MacLeod, 1973). En otros estudios se halló que las temperaturas intratesticulares elevadas son comunes en pacientes oligospérmicos no importa cuál sea la causa del defecto espermatogénico (Mieusset y col., 1989). No todos los investigadores hallaron una asociación entre la elevación de la temperatura intratesticular y los varicoceles (Tessler y Krahn, 1966; Stephenson y col., 1968).

Otros autores sugirieron que entre las causas del efecto perjudicial de los varicoceles se encuentran el reflujo de metabolitos renales y suprarrenales desde la vena renal (Comhaire y Vermeulen, 1974), disminución del flujo sanguíneo (Saypol y col., 1981) y la hipoxia (Chakraborty y col., 1985). Mediante modelos animales de experimen-

tación sse demostró que luego de la producción de varicocele unilateral se observan aumentos bilaterales del flujo sanguíneo testicular y de la temperatura. Por lo tanto, es probable que un incremento en el flujo sanguíneo provoque un aumento secundario en la temperatura testicular, y genere alteraciones en la espermatogénesis (Saypol y col., 1981). La reparación posterior de estos varicoceles experimentales permitió la normalización del flujo sanguíneo y la tempertura (Green y col., 1984). Estos datos pueden explicar el efecto bilateral de los varicoceles unilaterales. Hay otros factores que pueden influir sobre el efecto de los varicoceles en la espermatogénesis. En varios estudios se demostró que el tabaquismo asociado con varicocele presenta un efecto adverso mayor que cada factor por separado (Klaiber y col., 1987; Peng y col., 1990).

Los varicoceles se asocian con testículos homolaterales más pequeños en adolescentes y en adultos. Además, el crecimiento del testículo homolateral suele estar afectado en adolescentes con varicoceles (Lyon y col., 1982; Organización Mundial de la Salud, 1992). **Las muestras de semen de hombres con varicoceles mostraron una disminución de la movilidad en el 90% de los pacientes y concentraciones espermáticas menores que 20 millones/mL en el 65%.** Además, se describieron alteraciones específicas en la morfología del espermatozoide, un patrón de estrés caracterizado por un aumento en el número de células amorfas y germinativas inmaduras, y más de un 15% de formas ahusadas (MacLeod, 1965). Este patrón no es patognomónico del varicocele y se describió en pacientes infértiles sin varicocele (Rodríguez-Rigau y col., 1981; Portuondo y col., 1983; Ayodeji y Baker, 1986). En consecuencia, la presencia de formas ahusadas no es útil para establecer el diagnóstico de varicocele. Cabe resaltar que, con el empleo actual de morfología estricta, la presencia de formas ahusadas puede no observarse en los informes de análisis de semen.

Se demostró que la reparación del varicocele provoca una mejoría en el crecimiento en adolescentes con varicoceles y pérdida de volumen del testículo homolateral (Kass y Belman, 1987). **Además, se describió una mejoría en los parámetros del semen y el volumen testicular luego de la reparación del varicocele en adolescentes** (Okuyama y col., 1988). Los pacientes infértiles con varicoceles y atrofia testicular presentan parámetros seminales peores que los con varicoceles sin atrofia (Sigman y col., 1997). **Debe considerarse la reparación en los adolescentes con varicoceles grados II o III asociados con retraso del crecimiento testicular bilateral.** Los hombres con varicoceles voluminosos tienden a presentar recuentos de espermatozoides más bajos que aquellos con formas pequeñas (Steckel y col., 1993; Sigman y col., 1997). No todos los investigadores hallaron una relación entre el tamaño del varicocele y la calidad del semen (Dubin y Amelar, 1977).

Resulta claro que los varicoceles afectan el crecimiento testicular y la espermatogénesis. No obstante, la mayoría de los hombres con varicocele es fértil porque este efecto es moderado o porque comenzaron con un alto potencial de espermatogénesis y permanecieron dentro de un rango fértil a pesar del efecto adverso del varicocele. Los estudios hormonales revelan niveles normales de gonadotrofinas y testosterona, mientras que algunos pacientes pueden presentar niveles elevados de FSH (Swerdloff y Walsh, 1975). Los adolescentes y los hombres subfértiles con varicoceles pueden presentar resultados anormales en las pruebas de estimulación con GnRH (Hudson y col., 1981).

El tratamiento está dirigido a la ligadura o la oclusión de las venas testiculares dilatadas. Se emplearon técnicas quirúrgicas, radiológicas y laparoscópicas con este fin, que se analizan en el capítulo 44, Manejo quirúrgico de la infertilidad masculina y otros trastornos escrotales. Si bien se propuso el tratamiento médico, no hay estudios bien diseñados que demuestren la eficacia de este enfoque terapéutico (Netto Junior y col., 1984). **Se ha demostrado una mejoría en los parámetros seminales en aproximadamente el 70% de los pacientes luego de la reparación quirúrgica del varicocele.** Las más comunes son la mejoría en la motilidad, que se observa en el 70% de los pacientes, el 51% de los sujetos presenta mejoría de las densidades espermáticas y el 44% en la morfología. **Las tasas de concepción promedian el 40 al 50%** (Tulloch, 1955; Brown, 1976; Glezerman y col., 1976; Dubin y Amelar, 1977; Cockett y col., 1979; Marks y col., 1986; Marmar y Kim, 1994).

La mayoría de los estudios en los que se evalúa el efecto del varicocele sobre la fertilidad no es controlada. En una revisión sobre estudios controlados aleatorizados y no aleatorizados se informó una tasa de embarazos promedio del 33% en el grupo con reparación del varicocele comparada con el 16% del grupo control (Schlegel, 1997). Uno de los primeros estudios de Nilsson y col. (1979) informó que la reparación del varicocele no tenía ningún efecto; sin embargo, en este estudio se informó sobre tasas de embarazo en extremo bajas en ambos grupos, de pacientes tratados y no tratados, lo que sugiere la presencia de factores femeninos importantes no tratados.

En otro estudio negativo se informó una tasa de embarazo del 29% en el grupo de tratamiento y del 25,4% en el grupo no tratado durante un período de observación de 12 meses (Nieschlag y col., 1988). Cabe señalar que el grupo sin tratamiento no funcionó como un control verdadero, dado que se solicitó al médico ginecólogo de la esposa que optimizara las funciones reproductivas femeninas y las parejas recibieron asesoramiento en base regular. En otros dos estudios prospectivos aleatorizados se informó sobre un efecto positivo significativo de la reparación del varicocele sobre la fertilidad. Madgar y col. (1995) comunicaron una tasa de embarazo del 60% luego de 1 año en el grupo de tratamiento contra la tasa del 10% del grupo sin tratamiento. Luego de 1 año de observación, se reparó el varicocele en los pacientes del grupo sin tratamiento cuyas parejas no habían concebido. En este grupo, se informó una tasa de embarazo del 44% durante los 12 meses posteriores a la reparación del varicocele. En un estudio importante realizado por la Organización Mundial de la Salud se comunicó una tasa de embarazo del 34,8% en el grupo de tratamiento comparada con una del 16,7% en el grupo control (Hargreave, 1997).

La presencia de varicocele aislado no constituye una indicación para su reparación, porque la mayoría

de los hombres con varicocele es fértil. La presencia de un varicocele clínicamente detectable asociado con análisis del semen anormal en una pareja infértil es una indicación apropiada para el tratamiento luego de evaluar a la mujer. Los pacientes azoospérmicos no suelen presentar parámetros seminales normales después de la reparación del varicocele. No obstante, gran cantidad de estos pacientes puede presentar densidades espermáticas bajas en sus muestras de semen, lo que permite que inicien la FIV con IIE luego de la reparación del varicocele (Mehan, 1976; Matthews y col., 1998; Kim y col., 1999).

Síndrome de células de Sertoli solas

El síndrome de células de Sertoli solas (Sertoli Cell-Only Syndrome) es un diagnóstico histológico. Es probable que la causa sea multifactorial; algunos pacientes presentan microdeleciones definidas del cromosoma Y y otros evaluaciones genéticas normales. Los individuos suelen presentar testículos pequeños o de tamaño normal y muestras de semen azoospérmicas. Desde el punto de vista fenotípico, estos pacientes son hombres normales virilizados. **Las células de Sertoli forman los túbulos seminíferos con ausencia completa de células germinativas e intersticio normal** (Rothman y col., 1982). Los niveles plasmáticos de FSH por lo general, pero no siempre son elevados dada la ausencia de células germinativas, mientras que los niveles plasmáticos de testosterona y LH son normales. A pesar de la ausencia aparente de células germinativas en el análisis anatomopatológico estándar, pueden recuperarse espermatozoides testiculares en casi el 50% de los pacientes (Tournaye y col., 1997).

Orquitis

Las paperas pospuberales causan orquitis en alrededor del 30% de los pacientes con compromiso bilateral en el 10 al 30% de los casos (Beard y col., 1977). **La atrofia testicular permanente puede desarrollarse varios meses o incluso años después de la infección.** En la anatomía patológica se observan edema intersticial e infiltrado mononuclear (McKendrick y Nishtar, 1966), lo que puede provocar atrofia de los túbulos seminíferos. La orquitis severa bilateral puede causar hipogonadismo hipogonadotrófico y ginecomastia. Esta entidad es cada vez menos frecuente desde el advenimiento de la vacuna contra las paperas, si bien se observaron muchos casos en pacientes no vacunados (Casella y col., 1997). En un estudio aleatorizado se demostró una recuperación rápida y ausencia de atrofia testicular permanente con el tratamiento con interferón alfa 2b durante la orquitis (Ku y col., 1999). El tratamiento con el análogo de la GnRH de acción prolongada también resultó eficaz (Vicari y Mongioi, 1995). Puede intentarse la recuperación testicular de espermatozoides combinada con FIV e IIE en los pacientes que padecen azoospermia causada por la orquitis por paperas (Lin y col., 1999). Los pacientes con sífilis, gonorrea, lepra y mononucleosis también pueden desarrollar orquitis.

Distrofia miotónica

La distrofia miotónica causa miotonía, un cuadro de lentificación de la relajación muscular luego de la contracción. Los pacientes también presentan cataratas subcapsulares posteriores, defectos en la conducción cardíaca, alopecia frontal prematura y retraso mental. Durante la adultez, el 80% de los pacientes desarrolla atrofia testicular (Drucker WD y col., 1963). Las células de Leydig nunca están desarrolladas, las muestras de biopsia presentan esclerosis tubular severa. Los niveles séricos de FSH se encuentran elevados (Mahler y Parizel, 1982). Es interesante destacar que antes de desarrollar atrofia testicular, los pacientes con parámetros seminales en apariencia normales son estériles. En un estudio reciente se sugirió que hay defectos en la capacitación espermática y en la reacción acrosómica (Hortas y col., 2000). La enfermedad se transmite como un rasgo autosómico dominante con penetrancia variable. La distrofia miotónica se debe a una secuencia CTG inestable en un gen de la proteincinasa del cromosoma 19 (Buxton y col., 1992; Jansen y col., 1994). No hay tratamiento para evitar la atrofia testicular en estos pacientes. No se ha informado sobre TRA en las que se emplee espermatozoides de pacientes con distrofia miotónica.

Gonadotoxinas

Quimioterapia

La mayoría de los agentes quimioterapéuticos afectan de forma adversa la espermatogénesis (Parvinen y col., 1984). Las células más susceptibles son las que se dividen de manera más activa: las espermatogonias y los espermatocitos hasta el estadio de preleptoteno. La combinación específica de fármacos utilizados para el tratamiento, la dosis administrada y la edad del paciente en el momento de la terapéutica son factores determinantes del efecto específico sobre las gónadas.

En estudios realizados en grandes grupos de pacientes que sobrevivieron a cánceres en la infancia se demostró que las tasas de fertilidad de los tratados con agentes alquilantes eran 60% más bajas que las de los controles no tratados. Cuando se los emplea solos, los agentes alquilantes y la procarbacina provocan el mayor daño testicular (Waxman, 1983). Cuando se usan regímenes con numerosos agentes quimioterapéuticos es difícil identificar qué agente específico es responsable de qué defecto determinado. La esterilidad permanente se presenta en el 80 al 100% de los pacientes con enfermedad de Hodgkin tratados con regímenes de MOPP (mecloretamina, vincristina [Oncovin®], procarbacina, prednisona) y COPP (ciclofosfamida, vincristina [Oncovin®], procarbacina, prednisona) (Roeser y col., 1978; Kreuser y col., 1987). Algunos protocolos más recientes, como el NOVP (mitoxantrona [Novantrone®], vincristina [Oncovin®], vinblastina y prednisona), preservan la fertilidad, alcanzando los niveles pretratamiento en los pacientes con enfermedad de Hodgkin (Meistrich y col., 1997). También se observaron efectos menos severos sobre la fertilidad luego del tratamiento de linfoma no Hodgkin y leucemia,

enfermedades en las que se emplean agentes quimioterapéuticos menos tóxicos (Bokemeyer y col., 1994).

Durante la quimioterapia, la mayoría de los pacientes presenta elevaciones en los niveles séricos de FSH que se correlacionan con la aparición de azoospermia. Los sujetos en quienes se observa un descenso en los niveles de FSH presentan un restablecimiento de la espermatogénesis, mientras que aquellos en quienes los niveles de FSH permanecen elevados no es probable que muestran espermatogénesis (Kader y col., 1991). Cabe señalar que los pacientes con leucemia y linfoma suelen presentar algún grado de deterioro de la espermatogénesis antes del tratamiento; los individuos con linfoma de Hodgkin son quienes presentan los parámetros de calidad de semen pretratamiento más bajos (Lass y col., 1998; Hallak y col., 1999). **Se ven alteraciones preexistentes en la espermatogénesis del testículo contralateral en el 25% de los pacientes con cáncer testicular** (Berthelsen y Skakkebaek, 1983). Estas alteraciones tienden a ser peores que en los casos de cáncer no testicular (Lass y col., 1998). **En el 50 al 60% de estos pacientes se observa reanudación de la espermatogénesis cuando se usan regímenes quimioterapéuticos como PVB (cisplatino, vinblastina, bleomicina), PVP-16 (cisplatino, etopósido) y POMB/ACE (cisplatino, vincristina [Oncovin®], metotrexato, bleomicina/actinomicina, ciclofosfamida, etopósido)** (Drasga y col., 1983; Hendry y col., 1983; Fossa y col., 1985; Kreuser y col., 1987; Nijman y col., 1987; Rustin y col., 1987). La dosis acumulativa del cisplatino determina si la quimioterapia alterará irreversiblemente la espermatogénesis (Pont y Albrecht, 1997). **Con la quimioterapia basada en el cisplatino, la mayoría de los pacientes se convierte en azoospérmica; sin embargo, la mayoría recuperará la espermatogénesis dentro de los 4 años posteriores** (Ohl y Sonksen, 1996).

No parece haber un aumento del riesgo de defectos congénitos en los niños que nacen de pacientes que recibieron quimioterapia (Senturia y col., 1985). Se observó aneuploidía autosómica y del cromosoma sexual en el semen humano durante la quimioterapia (Robbins y col., 1997). En consecuencia, **los pacientes deben almacenar esperma antes y no durante la quimioterapia. Además, deben utilizarse métodos anticonceptivos durante la quimioterapia y durante los 3 a 24 meses posteriores.** Los intentos por proteger la espermatogénesis durante la quimioterapia han sido desalentadores. La regulación negativa de la espermatogénesis con GnRH no dio buenos resultados (Johnson y col., 1985, Waxman, 1987). Los próximos enfoques deben dirigirse hacia la criopreservación y el cultivo in vitro de tejido testicular antes de la terapia, y al trasplante de células germinativas (Avarbock y col., 1996).

Exposición a la radiación

Dada la tasa elevada de división celular, el epitelio germinal es muy radiosensible. Las espermátides son más resistentes que las espermatogonias o los espermatocitos. **Las células de Leydig son bastante radiorresistentes; por lo tanto, los niveles de testosterona suelen permanecer normales luego de la exposición a la radiación.** Los niveles séricos de FSH aumentan después de la radiación pero pueden volver a los niveles normales luego del restablecimiento de la espermatogénesis. La azoospermia suele observarse luego de dosis mayores que 65 cGy (Hahn y col., 1982; Sandeman, 1966). Luego de dosis menores que 100 cGy, la recuperación lleva entre 9 y 18 meses; con dosis de 200 a 300 cGy la recuperación puede llevar hasta 30 meses, y con dosis de 400 a 600 cGy, la espermatogénesis puede tardar hasta 5 años en restablecerse (Rowley y col., 1974). Dado que la radiación dirigida al abdomen se dispersa y afecta los testículos, la mayoría de los centros utiliza protección gonadal. Hahn y col. (1092) estimaron que la exposición gonadal, usando escudo gonadal, era de 78 cGy. Los recuentos de espermatozoides disminuyeron hasta el rango oligospérmico 1 a 4 meses luego de la irradiación. La mayoría de los hombres era azoospérmica entre los 2,5 y los 7,5 meses luego de la irradiación.

La calidad del semen recupera su nivel basal dentro de los 2 años posteriores a la radioterapia por seminoma (Ohl y Sonksen, 1996). **Alrededor de un cuarto de los pacientes puede sufrir infertilidad permanente a causa de ese tratamiento** (Fossa y col., 1989). **Luego de la radioterapia, se aconseja a la mayoría de los pacientes que evite la concepción durante 2 años hasta contar con un pronóstico más preciso. Los embarazos luego del tratamiento no mostraron evidencia de un aumento en la prevalencia de anomalías congénitas en los hijos de estos pacientes** (Senturia y col., 1985; Nygaard y col., 1991).

Calor

Hay evidencia experimental que indica que la exposición al calor puede afectar la espermatogénesis. Se efectuó un metaanálisis sobre ocupaciones en las que había exposición al calor, en el que se informó sobre el efecto perjudicial del calor sobre la morfología de los espermatozoides y del tiempo para lograr la concepción (Thonneau y col., 1998). En un estudio muy pequeño prospectivo aleatorizado se hallaron conteos de espermatozoides más bajos en los hombres que usaban ropa interior ajustada comparados con aquellos que la usaban holgada (Tiemessen y col., 1996). No obstante, en un estudio más amplio no se demostró diferencia alguna (Wang y col., 1997). **Nosotros recomendamos siempre que vistan cualquier ropa interior con la que se sientan cómodos.**

Toxinas ambientales y exposiciones ocupacionales

Se demostró que la exposición a plomo, arsénico, hidrocarburos, cadmio, fumigantes amebicidas y 2-bromopropano –un sustituto introducido en época reciente para los clorofluorocarbonos– afectan de manera negativa la espermatogénesis (Lancranjan y col., 1975; Toth, 1979; Van Thiel y col., 1979; Lipshultz y col., 1980; Kim y col., 1999; De Celis y col., 2000; Telisman y col., 2000). La teoría más controversial es la que sostiene que los conteos de espermatozoides disminuyen en los hombres

a través del tiempo y que la razón para esta reducción es la exposición prenatal a tóxicos ambientales que tienen efectos estrogénicos sobre el embrión (Sharpe y Skakkebaek, 1993). Los datos de los que se disponen son insuficientes para avalar o refutar esta teoría.

Otras gonadotoxinas, fármacos y drogas

Drogas. Los pacientes que consumen marihuana en exceso presentan niveles séricos de testosterona más bajos, ginecomastia y una disminución en la concentración de espermatozoides (Harmon y Aliapooulios, 1972; Hembree y col., 1976). El uso de cocaína se correlacionó con descenso en los conteos de espematozoides (Bracken y col., 1990).

Fármacos. Se observó una mayor prevalencia de quistes epididimarios y criptorquidia en los pacientes con exposición prenatal a DES (dietilestilbestrol) (Coscrove y col., 1977). Es importante mencionar que los estudios de seguimiento de los hombres con exposición prenatal a DES no presentan alteraciones en la fertilidad o la función sexual (Wilcox y col., 1995). La detención temprana de la maduración en el estadio espermatogénico primario puede inducirse con dosis elevadas de nitrofurantoína (Nelson y Steinburger, 1952; Nelson y Bunge, 1957). El tratamiento con sulfasalacina para la colitis ulcerosa induce efectos reversibles en la concentración y movilidad de los espermatozoides (Birnie y col., 1981; Toovey y col., 1981). Los pacientes con colitis ulcerosa deben tratarse con ácido 5-aminosalicílico, que no afecta los parámetros del semen (Riley y col., 1987). Hay evidencia que indica que los bloqueantes de los canales del calcio pueden inducir un defecto funcional reversible en el esperma, interfiriendo con la capacidad del espermatozoide para fertilizar óvulos, pero no interfieren con la producción de espermatozoides o con los parámetros seminales estándar (Benoff y col., 1994). Si bien este efecto puede revertirse luego de la suspensión del tratamiento (Hershlag y col., 1995), no todos los investigadores hallaron efectos perjudiciales con los bloqueantes de los canales del calcio (Katsoff y Check, 1997).

Alcohol. Los testículos y el hígado se ven afectados en forma directa por el etanol. Los alcohólicos crónicos a menudo presentan atrofia testicular. Las muestras testiculares presentan fibrosis tubular y una reducción en el número de células germinativas. Los niveles de testosterona libre suelen estar disminuidos, mientras que los niveles de testosterona total pueden encontrarse dentro del rango normal como consecuencia de los niveles elevados de globulina ligadora de testosterona y estradiol. Por lo tanto, los pacientes pueden sufrir disfunción eréctil y ginecomastia, y una disminución generalizada de la virilización (Mendelson y col., 1977). Los niveles de gonadotrofinas pueden estar aumentados o no, dado que la función hipofisaria puede estar inhibida. Los estudios realizados sobre el consumo agudo de alcohol en pacientes no alcohólicos muestran una caída en los niveles de testosterona con la ingestión de alcohol (Gordon y col., 1976). **No se halló ninguna correlación entre el conteo de espermatozoides o su movilidad y el nivel de consumo de etanol en grupos de hombres infértiles** (Marshburn y col., 1989; Dunphy y col., 1991). **Además, no se encontró una asociación entre la probabilidad de concepción de las parejas (fecundidad) y el consumo de alcohol en los hombres** (Goverde y col., 1995; Curtis y col., 1997; Olsen y col., 1997). Cabe señalar que en un estudio se halló una asociación entre el consumo de alcohol de la mujer y la fecundidad, aunque no ocurrió lo mismo en la mayoría de los otros ensayos (Jensen y col., 1998a).

Tabaquismo. Los datos sobre el efecto del cigarrillo en los parámetros del semen y la fertilidad son controversiales. Hay estudios en los que se estableció una correlación entre el tabaquismo y efectos adversos sobre parámetros como volumen seminal, conteo de espermatozoides, movilidad, morfología y un aumento en el número de glóbulos blancos en el semen (Evans y col., 1981; Marshburn y col., 1989; Close y col., 1990; Vine y col., 1996; Merino y col., 1998; Chia y col., 2000). Sin embargo, en otros estudios no se halló influencia alguna del cigarrillo sobre los parámetros seminales (Rodríguez-Rigau y col., 1982; Dikshit y col., 1987; Dunphy y col., 1991; Osser y col., 1992; Goverde y col., 1995). **Se observó que el tabaquismo tiene un efecto adverso sobre la fecundidad femenina, pero en la mayoría de los estudios no se demostró un efecto significativo sobre la fecundidad masculina** (Goverde y col., 1995; Bolumar y col., 1996; Jensen y col., 1998b). En un estudio realizado por Jensen se demostró que la exposición prenatal al cigarrillo tenía un efecto adverso sobre la fertilidad masculina en el hijo en el futuro, pero no se demostró que la fertilidad masculina se viera afectada por la exposición habitual al cigarrillo en el adulto (Jensen y col., 1998b).

Cafeína. Se sugirió que la cafeína afecta la densidad y la forma del esperma; pero esto no se confirmó (Fraser, 1984). En los estudios sobre fecundidad no se comprobó un efecto directo de la cafeína (Jensen y col., 1998c). El contacto in vitro de la cafeína con el esperma provoca un aumento de la movilidad espermática. **No recomendamos a nuestros pacientes que eliminen el café de sus dietas.**

Infertilidad idiopática

A pesar de los avances logrados en la metodología diagnóstica, casi el 25% de los pacientes presenta análisis de semen anormales para los que no se puede identificar ninguna causa. A este cuadro se lo conoce como infertilidad masculina idiopática y es probable que se asocie con numerosas causas. Es esperable que estos pacientes presenten un rango amplio de alteraciones en los parámetros seminales. Si bien se la conoce tradicionalmente como oligospermia idiopática, la inmensa mayoría de estos pacientes presenta alteraciones de todos los parámetros seminales, u oligoastenoteratospermia. Las alteraciones aisladas de la concentración, la movilidad y la morfología del espermatozoide son mucho menos frecuentes (véase cuadro 43-5). La anamnesis y el examen físico no suelen dar datos importantes y las determinaciones hormonales son normales. No obstante, también hay pacientes con niveles de FSH moderada-

mente elevados, y esta alteración hormonal es el resultado, más que la causa, de la espermatogénesis anormal.

Dada la falta de un factor etiológico identificable o corregible, los pacientes con infertilidad masculina idiopática se manejan con tratamiento médico empírico o TRA. Se recomendaron varios tratamientos médicos para este grupo de pacientes. No obstante, a excepción de unos pocos casos, no se demostró que alguna de estas terapéuticas sea efectiva en estudios controlados repetidos. **En un metaanálisis de todos los estudios controlados realizados sobre infertilidad masculina idiopática, no se comprobó que los tratamientos disponibles fueran eficaces** (O'Donovan y col., 1993). Aun así, dado que según informes aislados y series pequeñas de pacientes se demostró que algunos de estos agentes son eficaces, hay esperanza de que puedan resultar efectivos en subpoblaciones seleccionadas de hombres con infertilidad idiopática. **Sin embargo, hay antecedentes de una tasa de embarazo significativa (26%) para parejas con parámetros seminales normales no tratadas** (Collins y col., 1983). Dada la variabilidad en los análisis de semen y la presencia de embarazos en algunas parejas más allá del tratamiento, es necesario efectuar estudios controlados con placebo, aleatorizados, doble ciego y cruzados para determinar la eficacia terapéutica de los tratamientos médicos empíricos.

Los TRA ofrecen alguna esperanza a estos pacientes y se analizan más adelante en esta sección. Estas técnicas incluyen el procesamiento del semen asociado con IIU, FIV, tecnologías afines y micromanipulación del espermatozoide o del ovocito o de ambos. Para la mayoría de los pacientes los primeros intentos están dirigidos a mejorar la calidad del semen mediante el tratamiento de alteraciones específicas. **Si la intención es emplear un tratamiento farmacológico empírico, debe administrarse durante un período mínimo de 3 a 6 meses, de manera que abarque por lo menos un ciclo espermatogénico completo.** Si no se observan resultados, están indicadas los TRA. No obstante, en vista de la eficacia limitada del tratamiento empírico, muchas parejas deciden recurrir solo a los TRA o comenzar con ambos tratamientos en forma simultánea, lo que pone de manifiesto la necesidad del tratamiento personalizado. A continuación se analizan los agentes farmacológicos empleados en el tratamiento empírico de la infertilidad masculina idiopática.

Tratamiento de rebote con testosterona

El tratamiento de rebote con testosterona implica la administración de dosis elevadas de testosterona exógena por vía parenteral para inhibir la actividad de la hipófisis del paciente. La supresión de la liberación hipofisaria de LH reduce los niveles intratesticulares de testosterona. A continuación se suspende el tratamiento con andrógenos con la esperanza de que el sistema rebote y se observe una mejoría en la espermatogénesis. Se realizó solo un estudio controlado sobre este enfoque terapéutico y resultó negativo (Wang y col., 1983). En el presente no hay indicación alguna para el tratamiento de rebote con testosterona, porque se cuenta con otros métodos tan eficaces o aun mejores, y porque algunos pacientes presentan azoospermia permanente luego del tratamiento.

Hormona liberadora de gonadotrofina

Algunos investigadores realizaron pruebas con GnRH para la oligospermia idiopática con resultados decepcionantes. En condiciones normales, la LH es secretada por la glándula hipófisis en forma de pulsos. En un estudio no controlado Aulitzky y col. (1988) seleccionaron 14 hombres con infertilidad idiopática cuya secreción de LH presentaba un patrón anormal. Estos autores observaron una mejoría en el conteo de espermatozoides en 8 de estos hombres, las parejas de 3 de ellos se embarazaron. Si bien la terapia con GnRH es eficaz en el tratamiento de los pacientes con síndrome de Kallmann, en dos estudios controlados no se logró determinar su eficacia en casos de infertilidad idiopática (Badenoch y col., 1988; Crottaz y col., 1992). En consecuencia, no recomendamos el tratamiento con GnRH en sujetos con infertilidad idiopática debido a su costo elevado y su falta de eficacia.

Gonadotrofinas

Las dos gonadotrofinas, FSH y LH, estimulan la espermatogénesis y la esteroidogénesis, respectivamente. En épocas anteriores, estas hormonas estaban disponibles como hMG y hCG, que se purificaban de la orina de mujeres menopáusicas y embarazadas, respectivamente. En el presente se encuentran disponibles formas más purificadas y recombinantes de estas gonadotrofinas. Se realizaron muchos estudios no controlados con hCG y menos con hMG en hombres con oligospermia idiopática. En ellos se reveló una eficacia limitada, mientras que en el único ensayo controlado publicado no se encontró eficacia alguna sobre el placebo (Knuth y col., 1987). Como ocurre con la GnRH, estos tratamientos son costosos y su eficacia es limitada. No recomendamos estas terapias en hombres que no presenten evidencia de alteración hormonal.

Citrato de clomifeno y tamoxifeno

Los agentes antiestrógenos son los más empleados en los Estados Unidos para el tratamiento médico de la oligospermia idiopática. Aumentan la secreción hipofisaria de gonadotrofinas al bloquear la inhibición por retroalimentación; así se elevan los niveles séricos de FSH y LH y la producción testicular de testosterona. El citrato de clomifeno (25 mg/día) es el tratamiento estándar recomendado. Dosis mayores pueden causar una regulación negativa del sistema, aunque en algunas ocasiones pueden estar indicadas. Hay muchos estudios no controlados en los que se comunicó un porcentaje elevado de pacientes con una calidad de semen mejorada y tasas de embarazo muy altas entre sus parejas. **No obstante, la mayoría de los investigadores informó tasas de embarazo menores que el 30%.**

Desde comienzos de la década de 1970 se publicaron nueve estudios sobre citrato de clomifeno, sin que en ninguno de ellos se pudiera comprobar una eficacia mayor

que la del placebo (Foss y col., 1973; Paulson, 1979; Rönnberg, 1980; Abel y col., 1982; Micic y Dotlic, 1985; Sokol y col., 1988; Organización Mundial de la Salud, 1992). No obstante, en dos estudios se comunicó un efecto positivo sobre los conteos de espermatozoides y las tasas de embarazo (Wang y col., 1983; Check y col., 1989). Los ensayos controlados que emplearon tamoxifeno (10 a 20 mg/día) presentaron todos resultados negativos (Willis y col., 1977; Török, 1985; AinMelk y col., 1987; Krause y col., 1992). Los antiestrógenos son fármacos orales seguros y tienen un costo relativamente bajo para el tratamiento de la infertilidad masculina idiopática, lo que explica su popularidad. Su eficacia es dudosa, por ello no deben indicarse tratamientos empíricos prolongados como sustitutos más efectivos.

Testolactona

La testolactona es un inhibidor de la aromatasa que tiene un efecto similar al antiestrogénico porque bloquea la conversión de testosterona a estradiol. Este agente oral es muy costoso y no se estudió con amplitud. Hubo un solo estudio controlado que no logró demostrar un efecto importante sobre la fertilidad que supere al placebo (Clark y col., 1989). La base para la recomendación de este agente o de los antiestrógenos en hombres con cocientes bajos de testosterona-estradiol (como los obesos) es teórica, pero nunca se analizó formalmente.

Andrógenos

Se emplearon varios andrógenos en el tratamiento de la infertilidad masculina idiopática. No obstante, en presencia de un eje hipotálamo-hipofisario-gonadal indemne, el objetivo de la administración de andrógenos es disminuir la concentración de testosterona en los testículos. La mesterolona es un andrógeno sintético ampliamente utilizado en Europa para tratar la infertilidad masculina idiopática. Se lo administra en dosis tan bajas como 2 mg/día hasta 150 mg/día. La Organización Mundial de la Salud (1989) patrocinó un estudio doble ciego en hombres que recibieron placebo o 75 a 150 mg de mesterolona a diario. En éste y otros cuatro estudios no se logró demostrar un efecto positivo de este fármaco sobre la fertilidad (Aafjes y col., 1983; Wang y col., 1983; Comhaire, 1990; Gerris y col., 1991). **La administración continua de andrógenos posee un efecto anticonceptivo en los hombres al disminuir la concentración de testosterona intratesticular y nunca debe emplearse en el tratamiento de la infertilidad.**

Otras terapéuticas

Se emplearon una serie de vitaminas, suplementos nutricionales y agentes antiinflamatorios en el tratamiento empírico de los hombres infértiles. Tiroxina, arginina, corticosteroides, antibióticos, cinc, metilxantinas, bromocriptina y vitaminas A, E y C tuvieron efecto escaso o nulo en el tratamiento de los hombres infértiles sin evidencia de una deficiencia específica. En los estudios controlados con calicreína, indometacina y glutatión se mostraron resultados mixtos, pero ninguno que aliente su uso (Barkay y col., 1984; Glezerman y col., 1993; Lenzi y col., 1993). La L-carnitina es un componente conocido de las secreciones epididimarias y en el presente se encuentra disponible como suplemento nutricional de venta libre para el tratamiento de la infertilidad masculina idiopática. En los ensayos no se demostró una relación directa entre los niveles seminales de L-carnitina y la fertilidad, o que la carnitina administrada por vía oral aumente los niveles en el epidídimo (Soufir y col., 1984). En algunos estudios no controlados se demostró una mejoría en los parámetros del semen pero no en la fertilidad; no se efectuaron ensayos controlados (Vitali y col., 1995).

Trastornos en la emisión de esperma

Obstrucción ductal

La obstrucción del conducto genital es una causa de infertilidad masculina potencialmente curable con cirugía. La obstrucción del sistema ductal está presente en el 7 al 12% del total de hombres infértiles y es mucho más frecuente en sujetos azoospérmicos (Dubin y Amelar, 1971; Greenberg y col., 1978; Jarow y col., 1989a). La obstrucción puede ser bilateral o unilateral y puede ocurrir en múltiples lugares. Por ejemplo, puede haber obstrucción epididimaria simultánea en pacientes con obstrucción de los conductos deferente o eyaculatorio, causada quizá por un fenómeno de presión retrógrada (Silber, 1979; 1980). La obstrucción ductal unilateral no debe afectar la fertilidad de manera negativa, excepto cuando hay alguna patología en el testículo contralateral, como torsión, varicocele o criptorquidia. No obstante, la obstrucción unilateral puede constituir un factor de riesgo para el desarrollo de anticuerpos antiespermatozoides. La detección de una obstrucción ductal unilateral requiere de un grado elevado de sospecha clínica (Matsuda y col., 1992). La causa de la obstrucción ductal puede ser congénita, por alguna malformación o ausencia de estructuras ductales, como la ABCCD, o adquirida en forma secundaria a una infección, una estrechez o una vasectomía.

La ABCCD es la causa más común de azoospermia obstructiva en pacientes que no sufrieron una esterilización electiva (Jarow y col., 1989b). El examen físico minucioso revela una serie de hallazgos epididimarios; el más común es la presencia de la cabeza del epidídimo sola, con ausencia del resto del conducto o del conducto deferente. En estos pacientes las vesículas seminales pueden estar presentes, ausentes o ser hipoplásicas (Goldstein y Schlossberg, 1988). También se describió agenesia renal unilateral en pacientes con ABCCD, pero es mucho más frecuente cuando el defecto vasal es unilateral (Mickle y col., 1995; Schlegel y col., 1996). Como se mencionó, las eyaculaciones azoospérmicas de escaso volumen son características de estos pacientes. Las biopsias testiculares suelen presentar espermatogénesis normal. El tratamiento quirúrgico, ya sea con espermatoceles aloplásticos (Belker y col., 1986) o naturales (Wen y col., 1993) generó tasas de embarazo en extremo bajas, entre el 0 y el 4%, y no es recomendable.

El desarrollo de IIE para FIV mejoró mucho el tratamiento de parejas con infertilidad debido a este cuadro. Temple-Smith y col. (1985) fueron los primeros en comunicar un embarazo luego de FIV empleando espermatozoides aspirados del epidídimo de un paciente con azoospermia obstructiva (Temple-Smith y col., 1985). En algunas comunicaciones posteriores se demostró que esta misma técnica podría emplearse en hombres con azoospermia obstructiva por ausencia congénita del conducto deferente (Silber y col., 1990). No obstante, las tasas bajas de fertilización logradas mediante FIV estándar con espermatozoides epididimarios limitaron el éxito global de este tratamiento hasta la introducción de la IIE (Schlegel y col., 1995). El epidídimo no es la única fuente posible de espermatozoides en estos pacientes. La recuperación de espermatozoides puede realizarse por aspiración por cirugía abierta o por aspiración desde el testículo o desde el epidídimo. Si éste se encuentra ausente o no se logra aislar espermatozoides epididimarios viables, puede emplearse la biopsia testicular con extracción de espermatozoides. **El manejo más recomendado de las parejas con infertilidad por ABCCD es la recuperación de espermatozoides combinada con FIV empleando IIE luego de una evaluación genética apropiada y asesoramiento a la pareja con respecto al riesgo de fibrosis quística.**

La obstrucción bilateral completa del conducto eyaculatorio tiene como signo patognomónico la azoospermia con eyaculación de escaso volumen, ácida y negativa para fructosa. El diagnóstico diferencial principal de estos hallazgos es la ABCCD, que se distingue con facilidad por la presencia del conducto deferente al examen físico. Por el contrario, el diagnóstico de obstrucción parcial del conducto eyaculatorio es mucho más difícil de diagnosticar. Algunos autores creen que la obstrucción parcial de las vesículas seminales puede causar motilidad escasa, progresión anterógrada mínima y un descenso en el conteo de espermatozoides. No obstante, aún constituye un diagnóstico controversial que requiere mayor investigación (Jarow, 1996). Si se sospecha obstrucción parcial o unilateral en un paciente oligospérmico con eyaculación de escaso volumen o volumen normal con movilidad y progresión anterógrada mínimas, debe emplearse ETR para detectar dilatación de las vesículas seminales. El diagnóstico de obstrucción del conducto eyaculatorio se establece con una combinación de biopsia testicular y vasografía. No obstante, la ETR aún es el estudio por imágenes de elección para la evaluación de los pacientes en los que se sospecha obstrucción del conducto eyaculatorio (Belker y Steinbock, 1990).

La presencia de vesículas seminales dilatadas sugiere obstrucción del conducto eyaculatorio, que puede confirmarse con el hallazgo de numerosos espermatozoides en las vesículas seminales (Jarow, 1994). El tratamiento estándar actual para la obstrucción del conducto eyaculatorio es la resección transuretral de los conductos. Se describió la dilatación con balón, pero aún se encuentra bajo investigación (Jarow y Zagoria, 1995).

La obstrucción ductal puede estar presente en el epidídimo o en el conducto deferente. La causa más común es la esterilización electiva. El volumen de semen es normal en estos pacientes porque los testículos y el epidídimo contribuyen con menos del 5% de la eyaculación. Se empleó con resultados muy poco auspiciosos, una serie de pruebas bioquímicas para detectar enzimas epididimarias, como carnitina, en la eyaculación (Zopfgen y col., 2000). El diagnóstico de obstrucción vasal o epididimaria se establece en el momento de la exploración del escroto para su reconstrucción en pacientes azoospérmicos que presentan espermatogénesis normal según una biopsia testicular previa. El manejo puede incluir la reconstrucción quirúrgica o la recuperación de espermatozoides combinada con FIV mediante IIE.

Problemas eyaculatorios

Cualquier proceso que interfiere con la función peristáltica del conducto deferente y el cierre del cuello vesical puede provocar una falla en la emisión o eyaculación retrógrada. Debe sospecharse disfunción eyaculatoria en todo paciente con eyaculación de escaso volumen (< 1,0 mL) o ausente, y debe efectuarse el diagnóstico diferencial con la anorgasmia. La eyaculación retrógrada se diagnostica al examinar la orina poseyaculatoria en procura de espermatozoides. Si bien áun no se establecieron criterios definitivos para el uroanálisis poseyaculatorio positivo, la presencia de más de 10 a 15 espermatozoides por campo de alto poder confirma la eyaculación retrógrada. Por el contrario, no se hallarán espermatozoides en la orina de un paciente con fallas en la emisión, que debe diagnosticarse sobre la base de la sospecha clínica.

Las causas de disfunción eyaculatoria se dividen en anatómicas y funcionales, para permitir un manejo eficaz. Los pacientes con eyaculación retrógrada por causas anatómicas, como cirugía del cuello vesical y resección transuretral de la próstata, no responden al tratamiento médico. Al contrario, los pacientes con disfunción eyaculatoria por alteraciones neurológicas, como diabetes mellitus, esclerosis múltiple y cirugía retroperitoneal pueden responder a la terapéutica.

El tratamiento farmacológico para la eyaculación retrógrada tal vez resulte efectivo solo en los sujetos que no sufren cambios posquirúrgicos en el cuello vesical y para los que presentan fallas en la emisión. El sulfato de efedrina (25 a 50 mg cuatro veces por día), la seudoefedrina (60 mg cuatro veces por día) y la imipramina (25 mg dos veces por día) pueden inducir la eyaculación secundaria a un aumento en el tono simpático del esfínter interno y el conducto deferente. En algunos pacientes las fallas en la expulsión de semen pueden convertirse en eyaculación retrógrada con tratamiento farmacológico con simpaticomiméticos orales. El tratamiento médico para la disfunción eyaculatoria se administra en forma de ciclos de acuerdo con el ciclo ovulatorio de la mujer. Estos fármacos son más efectivos cuando se los administra por un período de por lo menos 7 a 10 días antes de una eyaculación programada; puede desarrollarse tolerancia si se lo suministra en forma continua durante varios ciclos. Si no se observan resultados dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento, el éxito es poco probable.

Los pacientes con eyaculación retrógrada refractaria al tratamiento médico o causada por la ablación

del cuello vesical pueden tratarse con recuperación de espermatozoides de la orina vesical combinada con IIE (Shangold y col., 1990). Para que el espermatozoide sobreviva en la orina, deben optimizarse el pH urinario y la osmolaridad adecuando la ingestión de líquidos del paciente y administrando bicarbonato de sodio (650 mg cuatro veces por día), acetazolamida (250 mg cuatro veces por día) o bicarbonato de soda (2 cucharadas la noche previa y 2 horas antes de la eyaculación). En ocasiones es necesario realizar varios intentos antes de hallar la combinación adecuada. Los espermatozoides se recuperan de la orina mediante centrifugación y luego se lavan en un medio de inseminación apropiado. La introducción de un medio con pH adecuado en la vejiga antes de la eyaculación resultará menos tóxico que la orina y puede utilizarse como adyuvante para proteger los espermatozoides si fallan otros métodos. Se intentó la reconstrucción quirúrgica del cuello vesical (Abrahams y col., 1975), pero con los avances logrados en las técnicas de procesamiento de semen, esta cirugía no está indicada en la actualidad.

La lesión de la médula espinal es una causa frecuente de disfunción eyaculatoria (fallas en la expulsión), y estos pacientes rara vez responden al tratamiento médico oral. **La estimulación vibratoria del pene provoca la eyaculación en alrededor del 70% de los pacientes con lesión de la médula espinal** (Ohl y col., 1996; Brackett y col., 1998). Si bien hay varios dispositivos especialmente diseñados con frecuencias y amplitudes vibratorias específicas, muchos profesionales obtuvieron buenos resultados con los vibradores disponibles para uso general. **Este enfoque debe aplicarse en pacientes con lesiones de la motoneurona superior, como las de la médula espinal por encima de D10. Los pacientes con lesiones de la médula espinal que comprometen la parte inferior o lesiones neurológicas periféricas, como las posteriores a la cirugía retroperitoneal, no suelen responder a la eyaculación vibratoria.**

La electroeyaculación es la aplicación de corriente eléctrica pulsátil en el plexo periprostático con el uso de una sonda rectal o electrodos tipo aguja. Se logró inducir la eyaculación en algunos sujetos luego de una lesión de la médula espinal, disecciones de ganglios linfáticos retroperitoneales, esclerosis múltiple, mielitis transversa y diabetes mellitus. **La eyaculación mediante una sonda rectal es posible en alrededor del 75% de los pacientes** (Brindley, 1981; Shaban y col., 1988; Ohl y col., 1989). En los individuos con lesiones completas de la médula espinal este procedimiento debe realizarse en el consultorio y sin anestesia. No obstante, en los que presentan lesiones incompletas de la médula espinal o mantienen sensación pelviana se requiere anestesia general (Bennett y col., 1987).

La electroeyaculación debe intentarse solo en los pacientes que no son candidatos o no respondieron a la estimulación vibratoria del pene. Es posible optimizar los resultados de la electroeyaculación mediante la recolección simultánea de orina vesical (porque con frecuencia se observa eyaculación retrógrada) y la erradicación de cualquier infección o colonización del tracto urinario. Puede observarse disreflexia autonómica durante la estimulación vibratoria o la electroeyaculación. Ello se produce en mayor medida en los pacientes con lesiones por encima del nivel de D4. El pretratamiento con 10 a 20 mg de nifedipina sublingual 15 minutos antes del procedimiento permitirá que se lleve a cabo en forma segura (Steinberger y col., 1990).

La eyaculación típica que se obtiene de pacientes con fallas en la expulsión presenta gran número de espermatozoides de baja calidad. Los estudios iniciales sugerían que el proceso de electroestimulación por sí mismo podía ser nocivo para los espermatozoides (Rajasekaran y col., 1994; Sikka y col., 1994). No obstante, hay otros estudios que no avalaron esta teoría e indican que se obtiene una calidad de espermatozoides similar luego de la estimulación vibratoria del pene (Witt y col., 1992; Ohl y col., 1994). Otra explicación plausible la brindan las alteraciones que sufre el testículo luego de una lesión de la médula espinal por efecto del calor o por una infección crónica (Hirsch y col., 1991; Elliot y col., 2000). La explicación más probable parece ser la más sencilla, o sea, la estasis del tracto genital por falta de peristaltismo (Ohl y col., 1999). Se lograron embarazos mediante la combinación de la estimulación vibratoria del pene (para pacientes con lesiones de la médula espinal por encima de D10) o electroeyaculación e IIU en casos aislados. No obstante, la mayoría de las parejas no logra concebir mediante IIU y requiere FIV con IIE (Hakim y col., 1995; Nehra y col., 1996).

Trastornos de la función espermática

Infertilidad inmune

Se emplearon dos enfoques para el tratamiento de la infertilidad mediada por mecanismos inmunes. En el primero de ellos se intenta inhibir la formación de anticuerpos. En el segundo se emplean espermatozoides, con procesamiento del semen o sin él, para eliminar anticuerpos o seleccionar los espermatozoides que no están ligados a los anticuerpos por las TRA.

Los corticosteroides fueron los fármacos más empleados para inhibir la formación de anticuerpos antiespermatozoides (Shulman, 1976). En algunos regímenes de tratamiento se incluyó una terapia cíclica a altas dosis –en la que el hombre toma el fármaco por 1 semana durante el ciclo menstrual de su pareja– y tratamientos de largo plazo con dosis bajas o intermedias. Los cambios en los títulos de anticuerpos, en los parámetros seminales y en las tasas de embarazo fueron variables (Kremer y col., 1978; Dondero y col., 1979; Haas y Manganiello, 1987; Sharma y col., 1995). La mayoría de los estudios no es controlada y se comunicaron tasas de embarazo del 30 al 40%. En un estudio doble ciego cruzado efectuado por Hendry y col. (1990) se empleó un régimen terapéutico intermitente con dosis intermedias. En este ensayo se comunicó una tasa de embarazo del 31% en el grupo tratado con esteroides comparada con una tasa menor del 10% en los que recibieron placebo. En un estudio doble ciego controlado con placebo realizado por Haas y Manganiello (1987) no se observó que la terapia con esteroides tuviera efecto alguno sobre las tasas de embarazo. En

algunos pacientes el tratamiento esteroideo parece mejorar la fertilidad; sin embargo, no es lo que ocurre en la mayoría de los casos.

La inmensa mayoría de los embarazos se produjo en parejas de hombres que presentaban densidad espermática normal. Debe considerarse la posibilidad de éxito tomando en cuenta las posibles complicaciones, la más grave de las cuales es la necrosis aséptica de la cadera, que parece una complicación dependiente de la dosis del tratamiento corticosteroideo. Las técnicas de procesamiento de semen no lograron eliminar por completo los anticuerpos antiespermatozoides de la superficie de los espermatozoides (Lenzi y col., 1988). Se empleó quimotripsina para escindir la porción Fc de los espermatozoides. Ello provocó una mejoría en la movilidad espermática y una disminución en la aglutinación de espermatozoides. Se comunicó una mejoría en las tasas de embarazo en las parejas de quienes se someten a este tipo de procesamiento del semen combinado con IIU y superovulación (Bollendorf y col., 1994). Se intentó seleccionar espermatozoides sin anticuerpos ligados, pero sin resultados satisfactorios.

Se empleó FIV en el manejo de parejas con anticuerpos antiespermatozoides y se describió una disminución de las tasas de fertilidad en presencia de niveles elevados de anticuerpos antiespermatozoides (Lahteenmaki, 1993). El empleo de la IIE combinada con FIV es un tratamiento muy eficaz para estas parejas (Clarke y col., 1997). Deben considerarse ventajas y desventajas del tratamiento con prednisona y sopesarlas con las probabilidades de lograr un embarazo mediante IIU o FIV con IIE. **Si bien nosotros le presentamos al paciente la opción del tratamiento corticosteroideo, aconsejamos a las parejas considerar la posibilidad de IIU o FIV con IIE si el semen es de buena calidad. Para las parejas que desean cumplir un tratamiento inmunosupresivo recomendamos un régimen de esteroides cíclicos intermedios, como el que emplearon Hendry y col. (1990).**

Alteraciones ultraestructurales del espermatozoide

El microscopio electrónico permite identificar alteraciones ultraestructurales del espermatozoide; es posible detectar defectos en las fibras densas externas, los microtúbulos y las mitocondrias. Los defectos axonémicos más frecuentes son alteraciones en el número de microtúbulos y sus elementos asociados. Por lo tanto, una aberración de la organización microtubular estándar 9 + 2 puede causar la presencia de espermatozoides inmóviles.

Los defectos más comunes son la ausencia completa de los brazos interno y externo de dineína. Otros patrones se caracterizan por la ausencia de alguno de los dos brazos. Además, en algunos casos no todos los espermatozoides presentan los mismos defectos. La ausencia completa de los elementos axonémicos es rara. **Los defectos axonémicos ultraestructurales suelen asociarse con los mismos defectos en las cilias del tracto respiratorio. Este cuadro se conoce como síndrome de la cilia inmóvil o discinesia ciliar primaria** (Eliasson y col., 1977). Las infecciones crónicas del tracto respiratorio con bronquiectasias son frecuentes en estos pacientes. **Cuando estos hallagos clínicos se acompañan de situs inversus, que está presente en el 50% de los casos, el paciente tiene el síndrome de Kartagener.** Este síndrome tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. No obstante, en los estudios realizados hasta el presente se logró localizar el gen en un cromosoma específico. En los sujetos con síndrome de la cilia inmóvil se identificaron algunas alteraciones ultraestructuales de los flagelos, como trastornos radiales y trasposición de los microtúbulos. En consecuencia, se trata de un síndrome heterogéneo, y algunos espermatozoides pueden ser móviles (Sturgess y col., 1979; Jouannet y col., 1983).

Las alteraciones en las fibras densas externas son menos frecuentes que las microtubulares. Los trastornos en estas estructuras causan discinesia en los espermatozoides, cuyo movimiento flagelar no es normal (Feneux y col., 1985). El microscopio electrónico también reveló defectos en la cabeza del espermatozoide. Los de cabeza redondeada (globozoospermia) se caracterizan por ausencia del acrosoma y de una proteína citoesquelética (calicina). Se describieron dos tipos de este cuadro. El tipo I se caracteriza por ausencia completa del acrosoma y de los contenidos acrosómicos. Ésta es la forma clásica de la enfermedad, en la que los espermatozoides no poseen capacidad para fertilizar el óvulo humano. Los espermatozoides con el tipo II contienen remanentes del acrosoma y pueden mantener cierta capacidad de fertilización (Singh, 1992). Aún se desconoce el patrón hereditario de estas enfermedades. Se comunicaron algunos embarazos con IIE de espermatozoides con cabeza redondeada, pero la mayoría de los intentos no han dado resultado. La causa de este trastorno aún se desconoce, pero es posible que haya condensación cromosómica precoz debido a que el ovocito no se activa luego de la fertilización, sino que permanece en la metafase II (Stone y col., 2000).

Por último, pueden observarse alteraciones en la pieza de conexión. En ocasiones se observa una separación de la cabeza de la cola en el análisis del semen, y se observan flagelos móviles sin cabeza. Se detectaron defectos ultraestructurales en la zona de la unión de la cabeza y la cola del espermatozoide, pero aún se desconoce su causa genética (Toyama y col., 2000). Si bien no hay curación para estos cuadros ultraestructurales, los espermatozoides pueden emplearse para FIV con IIE. Debe procederse con cautela al recomendar este tratamiento a la población, porque algunos de estos cuadros tienen causas genéticas.

TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Desde alrededor de 1980 las TRA cumplieron un papel predominante en el manejo de las parejas infértiles. Estas técnicas implican la manipulación de espermatozoides y ovocitos en un intento para mejorar la probabilidad de concepción y las tasas posteriores de nacidos vivos. Para identificar la mayoría de las TRA se emplean abreviaturas en lugar de sus nombres completos (cuadro 43-8). La TRA se indica con frecuencia en la infertilidad

Cuadro 43-8. *Técnicas de reproducción asistida y sus abreviaturas*

Técnica	*Abreviatura*
Inseminación intrauterina	IIU
Fertilización in vitro	FIV
Inyección intracitoplasmática de espermatozoides	IIE
Aspiración microquirúrgica de espermatozoides epididimarios	AMEE
Aspiración percutánea de espermatozoides	APEE
Extracción de espermatozoides testiculares	EET
Aspiración de espermatozoides testiculares	AET

idiopática masculina, en la infertilidad sin causa aparente o en los casos para los que no hay un tratamiento disponible o éste no permitió la concepción. El rango de técnicas varía entre las que implican solo la manipulación de espermatozoides y procedimientos más sofisticados con manipulación de espermatozoides, óvulos o embriones. La fertilización puede producirse dentro de la mujer (in vivo) o in vitro. La hiperestimulación ovárica controlada, la estimulación hormonal de la superovulación mediante gonadotrofinas tienen una función muy importante en la mayoría de las formas de TRA. Dado que creció el número de centros que ofrecen TRA y donde se pueden realizar FIV con IIE en los casos en los que hay un factor de infertilidad masculina severo, se observa una tendencia a suponer que la FIV constituye la terapéutica de primera elección. Este enfoque omite el tratamiento del hombre e ignora otras opciones más sencillas y menos costosas.

Se calculó el costo-beneficio de este enfoque debido al aumento en los costos de la atención médica. Mediante este tipo de análisis, que por lo general calcula el costo por cada vida obtenida con determinada técnica, se demostró que la reparación del varicocele es menos costosa que la FIV con IIE (Schlegel, 1997). De manera similar, para los pacientes que presentan vasectomía, la reversión es menos costosa que la FIV con IIE; en pacientes en quienes una reconstrucción de la vasectomía ha fracasado, una nueva reconstrucción ha resultado más efectiva desde el punto de vista de los costos que una FIV con IIE; y para los pacienes con obstrucción epididimaria, la vasoepididimostomía fue menos costosa que la FIV con IIE (Kolettis y Thomas, 1997; Pavlovich y Schlaegel, 1997; Donovan y col., 1998). Además, la elección de la FIV como primera opción terapéutica para parejas infértiles es más costosa que la mayoría de los enfoques terapéuticos, como la IIU (Van Voorhis y col., 1997; Guzick y col., 1998; Karande y col., 1999; Goverde y col., 2000). Estos datos ponen de manifiesto que las TRA deben emplearse en las circunstancias adecuadas y no como técnicas de curación de todos los cuadros.

Para muchas parejas en las que la infertilidad está causada por un factor masculino leve o moderado, la IIU o la FIV son un tratamiento adecuado. Dado que el costo de la IIU es significativamente menor, suele ser el tratamiento inicial. Las parejas que no logren concebir con esta técnica pueden intentar con FIV. Si se sospecha que el espermatozoide no puede fertilizar al óvulo sin asistencia, la FIV con IIE pueden convertirse en el tratamiento inicial. Estos casos son aquellos con un factor de infertilidad masculino severo en el que solo está disponible para FIV o IIU un número inadecuado de espermatozoides móviles. Además, en los casos con pruebas de función espermática anormales, como un puntaje de cero en el SPA, es preferible realizar FIV en lugar de IIU. Si un ciclo inicial de FIV muestra la presencia de fertilización pero no se logra el embarazo, la pareja puede pensar en realizar una IIU en lugar de otros ciclos de FIV.

Procesamiento del semen

El semen debe procesarse antes de emplearse en TRA. Se utiliza una serie de procedimientos, como el lavado de espermatozoides, los sobrenadados (permitiendo que el coágulo de espermatozoides flote en el sobrenadante) y la centrifugación con gradientes de densidad (Pousette y col., 1986; Adeghe, 1987; Pardo y col., 1988; Tanphaichitr y col., 1988; McClure y col., 1989; Joshi y col., 1998). En todos estos procedimientos se elimina el plasma seminal, mientras que en otros métodos se efectúa una selección de espermatozoides móviles y se eliminan los inmóviles y los leucocitos.

Inseminación intrauterina

En la IIU se emplea un catéter pequeño para inyectar espermatozoides procesados en la cavidad uterina a través del cuello del útero. Se espera que, al evitar el moco cervical, un número mayor de espermatozoides móviles logre llegar a las trompas de Falopio, para aumentar así las probabilidades de concepción. La inyección de semen fresco está contraindicada porque las prostaglandinas seminales pueden causar contracciones uterinas graves y ocasionar una infección pelviana por contaminación bacteriana del líquido seminal.

Las indicaciones para IIU son la presencia de factores masculinos de infertilidad, la infertilidad sin causa aparente, los trastornos del moco cervical y las alteraciones anatómicas que interfieren con la deposición del semen en el orificio cervical (hipospadias severos, eyaculación retrógrada y, en algunos casos, disfunción eréctil). Los factores femeninos como el factor cervical de infertilidad, las alteraciones anatómicas que interfieren con el coito vaginal como la dispareunia, y la disfunción sexual psicógena también constituyen indicaciones para IIU.

Las mujeres en quienes se realiza IIU deben tener la posibilidad de ovular en forma natural (IIU con ciclo natural) o pueden recibir medicación para inducir la maduración de varios óvulos (superovulación o hiperestimulación ovárica controlada). La IIU con ciclo ovulatorio natural está indicada sobre todo en los casos en los que no es factible la deposición adecuada de semen en la vagina (hipospadias, disfunción eyaculatoria, disfunción sexual). En ninguno de la inmensa mayoría de los estudios controlados se demostró que la IIU con ciclo ovulatorio natural presente beneficio alguno para las parejas con factor masculino de infertilidad con parámetros seminales anormales (Hughes y col., 1987; Ho y col., 1989; te Velde y col., 1989; Martínez y col., 1990; Kirby y col.,

1991). La IIU con ciclo ovulatorio natural también está indicada cuando se emplean espermatozoides criopreservados cuyos parámetros seminales eran normales antes de la criopreservación. Ése es el caso con inseminación de donante o empleo de espermatozoides criopreservados antes de la quimioterapia o la radioterapia.

La IIU con ciclo ovulatorio natural no aportó buenos resultados en las parejas con infertilidad por factor masculino, por lo que también debe inducirse la ovulación. En la mayoría de una serie de estudios controlados, se observó una mejoría en las tasas de embarazo con este enfoque terapéutico (Cruz y col., 1986; Bolton y col., 1989; Evans y col., 1991; Ho y col., 1992; Nulsen y col., 1993; Nan y col., 1994; Arici y col., 1994; Guzick y col., 1999). Para la inducción de la ovulación se puede emplear medicación oral como citrato de clomifeno o gonadotrofinas inyectables. La revisión de los datos actuales sugiere con claridad que la tasa de embarazo basal en las parejas con factor masculino es del 1 al 3% por ciclo con relación sexual exclusivamente. Esta tasa no mejora con la IIU con ciclo ovulatorio natural cuando los parámetros seminales son los óptimos. No obstante, la IIU combinada con inducción de la ovulación mejora las tasas de embarazo por encima de estos valores basales. Si bien los datos sobre los ciclos estimulados con citrato de clomifeno no son del todo claros, suelen obtenerse tasas de embarazo del 5 al 8% por ciclo. Los ciclos de IIU con inducción de la ovulación con gonadotrofinas generan tasas de embarazo del 10 al 15% por ciclo en promedio.

En la mayoría de los estudios, la mayor parte de los embarazos se produce dentro de los 3 primeros ciclos, muy pocos se presentan después con un régimen especial de inducción ovulatoria. En consecuencia, las parejas pueden comenzar con ciclos de citrato de clomifeno durante algunos meses. Si no se produce el embarazo, pueden optar por ciclos con inducción ovulatoria utilizando gonadotrofinas durante hasta 3 ciclos.

Debe considerarse la posibilidad de FIV si no se obtiene el embarazo con IIU. Como ocurre con el embarazo luego de la relación sexual, no hay un número mínimo de espermatozoides necesarios para que se produzca el embarazo luego de la IIU. Cuando los conteos de espermatozoides móviles inseminados son menores que 1 millón se observan tasas de embarazo significativamente más bajas. Éstas pueden aumentar con conteos de espermatozoides móviles de hasta 10 a 20 millones/mL, pero suele aparecer una meseta luego de estos valores (Berg y col., 1997; Centola, 1997).

Nuestra recomendación es ofrecer IIU a las parejas que presenten por lo menos 1 millón de espermatozoides móviles luego del procesamiento del semen. Dado que el procesamiento del semen alcanza rendimientos de solo el 10 al 20%, las muestras de semen suelen presentar por lo menos 5 a 10 millones de espermatozoides móviles antes del procesamiento. Entre las complicaciones de la IIU se encuentran las contracciones uterinas, por lo general autolimitadas, infecciones pelvianas en menos del 0,5% de las pacientes y rara vez reacciones alérgicas a los medios de inseminación (Corson y col., 1989; Sonenthal y col., 1991).

Si bien la inducción de la ovulación mejoró las tasas de embarazo, también provocó gestaciones múltiples en el 15 al 30% de los embarazos. Alrededor del 80% de las gestaciones múltiples son mellizos, el 12% trillizos y el 7% presenta más de tres sacos gestacionales (Schenker y col., 1981; Dickey y col., 1992).

En ocasiones las mujeres cuyas parejas son HIV positivas preguntan si es posible eliminar el virus durante el procesamiento del semen. Se halló HIV libre en el plasma seminal y en los glóbulos blancos del semen de hombres infectados por HIV-1. En algunos centros se comunicó IIU exitosa luego de procesar el semen para eliminar partículas virales, pero la seguridad con respecto a este enfoque debe documentarse de manera más exhaustiva (Semprini y col., Marina y col., 1998).

Fertilización in vitro

La FIV se utiliza cada vez más en el tratamiento de parejas infértiles. La mayoría de los centros emplea superovulación por gonadotrofinas para reclutar varios ovocitos en cada ciclo. El desarrollo folicular se monitorea por ecografía y antes de la ovulación se recolectan óvulos mediante aspiración con aguja bajo guía ecográfica. Para la inseminación in vitro se mezclan los espermatozoides procesados con los ovocitos recuperados.

En la FIV estándar, cuando se produce la fertilización, los embriones desarrollados se incuban durante 2 a 3 días en un medio de cultivo y luego se introducen en el útero por vía transcervical. Solo se implantarán el 20 al 30% de los embriones transferidos, que evolucionarán hacia un embarazo clínico. En época reciente se cultivaron embriones durante 5 días para transferirlos en estado de blastocistos. Las tasas de implantación parecen más altas con la transferencia de blastocistos comparadas con la transferencia estándar de embriones de 3 días (Gardner y col., 1998). Ello permite transferir menos embriones, y disminuir el riesgo de gestaciones múltiples. También se empleó el debilitamiento de la zona pelúcida (incubación asistida) para mejorar las tasas de implantación, lo que puede beneficiar a un subgrupo de pacientes (De Vos y col., 2000).

Cuando la función espermática es normal, se fertilizan más del 90% de los ovocitos inseminados. No obstante, las tasas de fertilización se reducen en grado significativo cuando hay un factor masculino. En la FIV combinada con IIE se inyecta un espermatozoide en cada óvulo. Esto permite la fertilización con muy pocos espermatozoides (Van Steirteghem y col., 1993). Esta técnica reemplazó sobre todo a procedimientos de micromanipulación que se empleaban con anterioridad, como la inserción subzonal de espermatozoides u otras técnicas de manipulación zonal. La FIV con IIE está indicada en los casos de infertilidad severa por factor masculino, en las parejas en quienes falló la fertilización previa o no fue satisfactoria durante ciclos regulares de FIV, o en los casos en los que los espermatozoides presentan defectos importantes en su capacidad de fertilización (como los de cabeza redondeada).

Los *embarazos clínicos* son aquellos en los que hay por lo menos un saco gestacional dentro del útero detec-

tado por ecografía. Ello contrasta con los embarazos bioquímicos, que pueden no alcanzar nunca el estadio de embarazo clínico. Cuando se comunican los resultados de la FIV deben emplearse las tasas de embarazo clínico. Las tasas de embarazo clínico con FIV estándar se encuentran entre el 20 y el 30% promedio por cada ciclo iniciado. La edad de la mujer afecta en grado significativo las tasas de embarazo. Por ejemplo, en la investigación de los Centers for Disease Control and Prevention sobre los ciclos de FIV durante 1997 se comunicaron tasas de embarazo del 35,7% en mujeres menores de 35 años y del 13,2% en las mayores de 40 años (Centers for Disease Control and Prevention, 2000). Con la IIE se comunicaron tasas similares o más altas (Society for Asisted Reproductive Technology, 1999). Debe tenerse en cuenta que las tasas de embarazo no son similares a los de nacidos vivos. Ello se debe a que no en todos los ciclos en los que las mujeres comienzan con la estimulación ovárica se recuperan ovocitos y se transfieren embriones, y a que el 15% de los embarazos clínicos termina en abortos. En consecuencia, si bien la tasa de embarazo para la mujer menor de 35 años es del 35,7%, la de nacidos vivos es del 30,7%. Resulta interesante observar que en mujeres mayores de 40 años la tasa de embarazo es del 13,2% mientras que la de nacidos vivos es del 7,6% (Centers for Disease Control and Prevention, 2000).

Con la FIV regular suelen implantarse 3 a 4 embriones, mientras que con la transferencia de blastocistos suelen transferirse solo 2 embriones. Se observan gestaciones múltiples en el 18 al 44% de los embarazos. Mientras la mayoría se trata de mellizos, el 3 al 14% son trillizos o gestaciones múltiples más numerosas (Centers for Disease Control and Prevention, 2000).

Recuperación de espermatozoides

La FIV con IIE casi siempre requiere espermatozoides viables. La recuperación de espermatozoides debe considerarse en los casos con azoospermia o espermatozoides no viables en el semen. Esta técnica puede emplearse en pacientes con azoospermia obstructiva o no obstructiva. Se emplean técnicas percutáneas y abiertas.

En los pacientes con azoospermia obstructiva pueden recuperarse espermatozoides del sistema ductal o del parénquima testicular. Por otro lado, en los sujetos con azoospermia no obstructiva solo es posible recuperar espermatozoides del testículo. La aspiración microquirúrgica de espermatozoides epididimarios (AMEE) suele emplearse para recuperar espermatozoides fuera del sistema ductal en casos de azoospermia obstructiva como la ABCCD (Silber y col., 1988). Algunos autores postularon que la aspiración percutánea de espermatozoides epididimarios (APEE) es una técnica menos invasiva que no requiere habilidades microquirúrgicas (Craft y col., 1995). Las tasas de embarazo para las técnicas abierta y percutánea de recuperación de espermatozoides son similares en los pacientes con obstrucción; sin embargo, se recuperan mucho más espermatozoides mediante AMEE que por APEE (Sheynkin y col., 1998). El exceso de espermatozoides puede criopreservarse y emplearse en ciclos futuros de FIV, por ello los pacientes solo necesitan un procedimiento de AMEE, mientras que en ciclos posteriores pueden requerir numerosos procedimientos de APEE. Cuando se emplea para FIV con IIE, no parece haber diferencia alguna entre las tasas de embarazo con espermatozoides frescos y con los congelados (Friedler y col., 1998; Garrels y col., 1998; Chang y col., 1999; Tournaye y col., 1999).

Se emplearon otras técnicas para la recuperación de espermatozoides en casos de azoospermia obstructiva, como la aspiración de las vesículas seminales y la aspiración vasal (Hovatta y col., 1996; Jarow, 1996). El empleo de estas técnicas se limita a los pacientes con obstrucción distal o falta de eyaculación.

Las técnicas de recuperación de espermatozoides testiculares pueden utilizarse en casos de azoospermia obstructiva y no obstructiva. Para la primera no parece haber una diferencia significativa en las tasas de embarazo de acuerdo a la técnica de recuperación de espermatozoides empleada; se pueden recuperar espermatozoides con cualquiera de las técnicas. Sin embargo, suelen recuperarse más espermatozoides con las técnicas a cielo abierto que con las percutáneas. Con las técnicas quirúrgicas de extracción de espermatozoides testiculares se los recupera en un mayor porcentaje de pacientes y se obtiene una mayor cantidad que con las técnicas percutáneas en sujetos con azoospermia no obstructiva (Friedler y col., 1997a; Ostad y col., 1998; Schlegel, 1999). En un estudio se utilizó magnificación óptica para identificar los túbulos seminíferos más grandes para la extracción a cielo abierto de espermatozoides testiculares, y se observó un aumento en el porcentaje de pacientes en quienes se recuperó esperma, del 45 al 63% en casos de azoospermia no obstructiva (Schlegel, 1999). Para los pacientes con azoospermia no obstructiva recomendamos la extracción a cielo abierto de espermatozoides testiculares. En los casos de azoospermia obstructiva pueden emplearse técnicas a cielo abierto o percutáneas.

En los casos de azoospermia no obstructiva las tasas de embarazo parecen más bajas que en los casos de azoospermia obstructiva (Palermo y col., 1999). Aún no se sabe con certeza si las tasas de embarazo son similares para los espermatozoides testiculares frescos que para los criopreservados en los casos de azoospermia no obstructiva (Fiedler y col., 1997b; De Croo y col., 1998; Habermann y col., 2000).

Para los casos de azoospermia no obstructiva en los que no se recuperan espermatozoides se intentó emplear espermátides elongadas y enrolladas. En varios centros se utilizaron con éxito las espermátides elongadas. No obstante, las tasas de embarazo y la posibilidad de emplear espermátides enrolladas aún generan controversias (Al Hasani y col., 1999; Ghazzawi y col., 1999; Gianaroli y col., 1999; Prapas y col., 1999; Schoysman y col., 1999; Zech y col., 2000). Si bien esta tecnología representa un gran avance en el manejo del hombre infértil, debemos recordar que estas técnicas son relativamente nuevas y que aún no se determinó su seguridad a largo plazo. Hay evidencia sobre un aumento en las alteraciones de los cromosomas sexuales en los niños nacidos de ciclos de IIE (Tarlatzis y Bili, 2000). La evidencia sobre

el incremento de la tasa de malformaciones congénitas y disminución del desarrollo cognitivo en niños nacidos luego de IIE aún genera controversia (Kurinczuk y col., 1997; Bonduelle y col., 1998; Bowen y col., 1998; Hawkins y col., 1999; Sutcliffe y col., 1999; Givens, 2000). Es de suma importancia que el médico comprenda la función específica de cada una de estas técnicas y sus riesgos para poder asesorar a las parejas infértiles.

BIBLIOGRAFÍA

Revisión

Aafjes JH, van der Vijver IC, Schenck PE: The duration of infertility: An important datum for the fertility prognosis of men with semen abnormalities. Fertil Steril 1978:30:423-425.

Collins JA, Wrixon W, Janes LB, et al: Treatment-independent pregnancy among infertile couples. N Engl J Med 1983,309:1201-1206.

Ford WC, North K, Taylor H, et al: Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: Evidence for declining fecundity in older men. The ALSPAC Study Team (Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood). Hum Reprod 2000;15:1703-1708.

Greenhall E, Vessey M: The prevalence of subfertility: A review of the current confusion and a report of two new studies. Fertil Steril 1990: 54:978-983.

Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, et al: Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. BMI (Clin Rec Ed) 1985;291: 1693-1697.

Jarow JP: Life-threatening conditions associated with male infertility. Urol Clin North Am 1994;21:409-415.

Mosher WD, Pratt WF: Fecundity and infertility in the United States: Incidence and trends. Fertil Steril 1991;56:192-193.

Noord-Zaadstra BM, Looman CW, Alsbach H, et al: Delaying childbearing: Effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. BMJ 1991;302:1361-1365.

Spira A: Epidemiology of human reproduction. Hum Reprod 1986;1: 111-115.

Thonneau P, Marchand S, Tallec A, et al: Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). Hum Reprod 1991;6:811-816.

Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD: Timing of sexual intercourse in relation to ovulation: Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. N Engl J Med 1995;333: 1517-1521.

Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, et al: Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. Nature 1997;385:810-813.

Antecedentes

Abel EL, Moore C, Waselewsky D, et al: Effects of cocaine hydrochloride on reproductive function and sexual behavior of male rats and on the behavior of their offspring. J Androl 1989;10:17-27.

Aitken ML, Fiel SB: Cystic fibrosis. Dis Mon 1993;39:1-52.

Benoff S, Cooper GW, Hurley I, et al: The effect of calcium ion channel blockers on sperm fertilization potential. Fertil Steril 1994,62: 606-617.

Berul CI, Harclerode JE: Effects of cocaine hydrochloride on the male reproductive system. Life Sci 1989,45:91-95.

Boyers SP, Corrales MD, Huszar G, et al: The effects of Lubrin on sperm motility in vitro. Fertil Steril 1987;47:882-884.

Buch JP, Havlovec SK: Variation in sperm penetration assay related to viral illness. Fertil Steril 1991:55:844-846.

Carroll PR, Whitmore WF Jr, Herr HW, et al: Endocrine and exocrine profiles of men with testicular tumors before orchiectomy J Urol 1987;137:420-423.

Cendron M, Keating MA, Huff DS, et al: Cryptorchidism, orchiopexy and infertility: A critical long-term retrospective analysis. J Urol 1989;142:559-562.

Cerasaro TS, Nachtsheim DA, Otero F, et al: The effect of testicular torsion on contralateral testis and the production of antisperm antibodies in rabbits. J Urol 1984:132:577-579.

Costabile RA: The effects of cancer and cancer therapy on male reproductive function. J Urol 1993;149:1327-1330.

Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, et al: Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965 to 1989): Modifications of technique and impact on ejaculation. J Urol 1993;149:237-243.

Erpenbach KH: Systemic treatment with interferon-alpha 2B: An effective method to prevent sterility after bilateral mumps orchitis. J Urol 1991;146:54-56.

Goldenberg RL, White R: The effect of vaginal lubricants on sperm motility in vitro. Fertil Steril 1975:26:872-873.

Heidenreich A, Bonfig R, Wilbert DM, et al: Risk factors for antisperm antibodies in infertile men. Am J Reprod Immunol 1994;31:69-76.

Jarow JP: Diagnosis and management of ejaculatory duct obstruction. Tech Urol 1996;2:79-85.

Jarow JP, Lipshultz LI: Anabolic steroid-induced hypogonadotropic hypogonadism. Am J Sports Med 1990;18:429-431.

Jewett MA: Nerve-sparing technique for retroperitoneal lymphadenectomy in testis cancer. Urol Clin North Am 1990;17:449-456.

Kolodny RC, Masters WH, Kolodner RM, et al: Depression of plasma testosterone levels after chronic intensive marihuana use. N Engl J Med 1974;290:872-874.

Kulin HE: Delayed puberty in boys. Curr Ther Endocrinol Metab 1997,6:346-349.

Kutteh WH, Chao CH, Ritter JO, Byrd W: Vaginal lubricants for the infertile couple: Effect on sperm activity. Int J Fertil Menopausal Stud 1996;41:400-404.

Lee PA: Fertility in cryptorchidism: Does treatment make a difference? Endocrinol Metab Clin North Am 1993;22:479-490.

Limone P, Molinatti P, Merlini C, et al: Gynaecomastia and azoospermia as sole presenting symptoms of feminizing adrenal tumor. Panminerva Med 1989;31:83-87.

Lipshultz LI, Caminos-Torres R, Greenspan CS, et al: Testicular function after orchiopexy for unilaterally undescended testis. N Engl J Med 1976;295:15-18.

Marshburn PB, Sloan CS, Hammond MG: Semen quality and association with coffee drinking, cigarette smoking, and ethanol consumption. Fertil Steril 1989;52:162-165.

Nijman JM, Schraffordt KH, Kremer J, et al: Gonadal function after surgery and chemotherapy in men with stage II and III nonseminomatous testicular tumors. J Clin Oncol 1987;5:651-656.

Orecklin JR, Kaufman JJ, Thompson RW: Fertility in patients treated for malignant testicular tumors. J Urol 1973;109:293-295.

Patrizio P, Leonard DG: Mutations of the cystic fibrosis gene and congenital absence of the vas deferens. Results Probl Cell Differ 2000; 28:175-186.

Peng BC, Tomashefsky P, Nagler HM: The cofactor effect: Varicocele and infertility. Fertil Steril 1990;54:143-148.

Procope BJ: Efrect of repeated increase of body temperature on human sperm cells. Int J Fertil 1965;10:333-339.

Pryor JL, Hurt GS, Caloras D, et al: Histologic analysis of orchiopexy in a cryptorchid rabbit model. J Urol 1989:142:413-417.

Rustin GJ, Pektasides D, Bagshawe KD, et al: Fertility after chemotherapy for male and female germ cell tumours. Int J Androl 1987;10:389-392.

Tagatz GE, Okagaki T, Sciarra JJ: The effect of vaginal lubricants on sperm motility and viability in vitro. Am J Obstet Gynecol 1972;113: 88-90.

Tulandi T, Plouffe L Ir, McInnes RA: Effect of saliva on sperm motility and activity. Fertil Steril 1982;38:721-723.

Van Thiel DH, Gavaler JS, Lester R, et al: Alcohol-induced testicular atrophy: An experimental model for hypogonadism occurring in chronic alcoholic men. Gastroenterology 1975;69:326-332.

Vine MF, Margolin BH, Morrison HI, et al: Cigarette smoking and sperm density: A meta-analysis. Fertil Steril 1994,61:35-43.

Wang C, McDonald V, Leung A, et al: Effect of increased scrotal temperature on sperm production in normal men. Fertil Steril 1997;68: 334-339.

Weidner W, Krause W, Ludwig M: Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. Hum Reprod Update 1999;5:421-432.

Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR, et al: Fertility in men exposed prenatally to diethylstilbestrol. N Engl J Med 1995b;332:1411-1416.

Wilcox AJ, Weinstein MC, Baird DD: Timing of sexual intercourse in relation to ovulation: Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. N Engl J Med 1995a;333: 1517-1521.

Wilton LJ, Teichtahl H, Temple-Smith PD, et al: Kartagener's syndrome with motile cilia and immotile spermatozoa: Axonemal ultrastructure and function. Am Rev Respir Dis 1986;134:1233-1236.
Wilton LJ, Teichtahl H, Temple-Smith PD, et al: Young's syndrome (obstructive azoospermia and chronic sinobronchial infection): A quantitative study of axonemal ultrastructure and function. Fertil Steril 1991;55:144-151.

Evaluación de la mujer

Collins JA: Unexplained infertility. In Keye WR, Chang RJ, Rebar RW, Soules MR (eds): Infertility: Evaluation and Treatment. Philadelphia, WB Saunders, 1995.
de Boer AD, Vemer HM, Willemsen WN, et al: Oil or aqueous contrast media for hysterosalpingography: A prospective, randomized, clinical study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1988;28:65-68.
Opsahl MS, Miller B, Klein TA: The predictive value of hysterosalpingography for tubal and peritoneal infertility factors. Fertil Steril 1993;60:444-448.
Rasmussen F, Lindequist S, Larsen C, et al: Therapeutic effect of hysterosalpingography: Oil- versus water-soluble contrast media–a randomized prospective study. Radiology 1991;179:75-78.
Thonneau P, Marchand S, Tailec A, et al: Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). Hum Reprod 1991;6:811-816.

Examen físico

Carney SW, Tuttle W: The spermatogenic potential of the undescended testis before and after treatment. J Urol 1960;83:697-705.
Comhaire F: Scrotal thermography in varicocele. Adv Exp Med Biol 1991;286:267-270.
Eskew LA, Watson NE, Wolfman N, et al: Ultrasonographic diagnosis of varicoceles. Fertil Steril 1993;60:693-697.
Gonzalez R, Reddy P, Kaye KW, et al: Comparison of Doppler examination and retrograde spermatic venography in the diagnosis of varicocele. Fertil Steril 1983;40:96-99.
Greenberg SH, Lipshultz LI, Wein AJ: A preliminary report of "subclinical varicocele": Diagnosis by Doppler ultrasonic stethoscope: Examination and initial results of surgical therapy. J Reprod Med 1979; 22:77-81.
Jarow JP: Transrectal ultrasonography of infertile men. Fertil Steril 1993;60:1035-1039.
Jarow JP, Ogle SR, Eskew LA: Seminal improvement following repajr of ultrasound detected subclinical varicoceles. J Urol 1996;155:1287-1290.
Lipshultz LI, Corriere JN Jr: Progressive testicular atrophy in the varicocele patient. J Urol 1977;117:175-176.
McClure RD, Hricak H: Scrotal ultrasound in the infertile man: Detection of subclinical unilateral and bilateral varicoceles. J Urol 1986; 135:711-715.
Meacham RB, Townsend RR, Rademacher D, et al: The incidence of varicoceles in the general population when evaluated by physical examination, gray scale sonography and color Doppler sonography. J Urol 1994;151:1535-1538.
Narayan P, Amplatz K, Gonzalez R: Varicocele and male subfertility. Fertil Steril 1981;36:92-97.
Perrin P, Rollet J, Durand L: The Doppler stethoscope in the diagnosis of subclinical varicocele. Br J Urol 1980;52:390-391.
Seyferth W, Jecht E, Zeitler E: Percutaneous sclerotherapy of varicocele. Radiology 1981;139:335-340.
Takihara H, Sakatoku J, Fujii M, et al: Significance of testicular size measurement in andrology: I. A new orchiometer and its clinical application. Fertil Steril 1983;39:836-840.
Trum JW, Gubler FM, Laan R, et al: The value of palpation, varicoscreen contact thermography and colour Doppler ultrasound in the diagnosis of varicocele. Hum Reprod 1996;11:1232-1235.
World Health Organization: Comparison among different methods for the diagnosis of varicocele. Fertil Steril 1985;43:575-582.

Evaluación inicial básica de laboratorio

Análisis del semen

Amelar RD, Dubin L, Schoenfeld C: Semen analysis: An office technique. Urology 1973:2:605-611.
Arnaud A, Schved JF, Gris JC, et al: Tissue-type plasminogen activator level is decreased in human seminal plasma with abnormal liquefaction. Fertil Steril 1994;61:741-745.
Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, et al: Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. N Engl J Med 1995;332:281-285.
Bonde JP, Ernst E, Jensen TK, et al: [Semen quality and fertility in a population-based follow-up study]. Ugeskr Laeger 1999;161:6485-6489.
Bonde JP, Kold JT, Brixen LS, et al: Year of birth and sperm count in 10 Danish occupational studies. Scand J Work Environ Health 1998; 24:407-413.
Bostofte E, Bagger P, Michael A, et al: Fertility prognosis for infertile men: Results of follow-up study of semen analysis in infertile men from two different populations evaluated by the Cox regression model. Fertil Steril 1990;54:1100-1106.
Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, et al: Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. BMJ 1992;305:609-613.
Carpino A, Siciliano L: Unaltered protein pattern/genital tract secretion marker levels in seminal plasma of highly viscous human ejaculates. Arch Androl 1998;41:31-35.
Chia SE, Ong CN, Chua LH, et al: Comparison of zinc concentrations in blood and seminal plasma and the various sperm parameters between fertile and infertile men. J Androl 2000;21:53-57.
Coetzee K, Kruge TF, Lombard CJ: Predictive value of normal sperm morphology: A structured literature review. Hum Reprod Update 1998;4:73-82.
Davis RO, Katz DF: Computer-aided sperm analysis: Technology at a crossroads. (Editorial.) Fertil Steril 1993;59:953-955.
Diamandis EP, Arnett WP, Foussias G, et al: Seminal plasma biochemical markers and their association with semen analysis findings. Urology 1999;53:596-603.
Dickerman Z, Sagiv M, Savion M, et al: Andrological parameters in human semen of high (≥ 26 mL) and low (≤1 mL) volume. Andrologia 1989;21:353-362.
Dube JY, Gaudreault D, Tremblay RR: The concentration of immunoreactive prostate specific antigen is not decreased in viscous semen samples. Andrologia 1989;21:136-139.
Fisch H, Goluboff ET: Geographic variations in sperm counts: A potential cause of bias in studies of semen quality. Fertil Steril 1996;65: 1044-1046.
Fredricsson B, Bjork G: Morphology of postcoital spermatozoa in the cervical secretion and its clinical significance. Fertil Steril 1977;28: 841-845.
Gonzales GF, Kortebani G, Mazzolli AB: Hyperviscosity and hypofunction of the seminal vesicles. Arch Androl 1993;30:63-68.
Gyllenborg J, Skakkebaek NE, Nielsen NC, et al: Secular and seasonal changes in semen quality among young Danish men: A statistical analysis of semen samples from 1927 donor candidates during 1977-1995. Int J Androl 1999;22:28-36.
Imade GE, Towobola OA, Sagay AS, et al: Discrepancies in sperm count using improved Neubauer, Makler, and Horwells counting chambers. Arch Androl 1993;31:17-22.
Irvine S, Cawood E, Richardson D, et al: Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: Birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years. BMJ 1996;312:467-471.
Jensen TK, Vierula M, Hjollund NH, et al: Semen quality among Danish and Finnish men attempting to conceive. The Danish First Pregnancy Planner Study Team. Eur J Endocrinol 2000;142:47-52.
Katz DF, Overstreet JW, Samuels SJ, et al: Morphometric analysis of spermatozoa in the assessment of human male fertility. J Androl 1986;7:203-210.
Krause W: Computer-assisted semen analysis systems: Comparison with routine evaluation and prognostic value in male fertility and assisted reproduction. Hum Reprod 1995;10(Suppl 1):60-66.
Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, et al: Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. Fertil Steril 1988;49: 112-117.
Kruger TF, Menkveld R, Stander FS, et al: Sperm morphologic features as a prognostic factor in in vitro fertilization. Fertil Steril 1986;46: 1118-1123.
Liu DY, Baker HW: Morphology of spermatozoa bound to the zona pellucida of human oocytes that failed to fertilize in vitro. J Reprod Fertil 1992;94:71-84.
MacLeod J: Seminal cytology in the presence of varicocele. Fertil Steril 1965;16:735-757.

Mahmoud AM, Depoorter B. Piens N, et al: The performance of 10 different methods for the estimation of sperm concentration. Fertil Steril 1997;68:340-345.
Malorras R, Corcostegui B, Perez C, et al: Sperm morphology analysis (strict criteria) in male infertility is not a prognostic factor in intrauterine insemination with husband's sperm. Fertil Steril 1995;63:608-611.
Mayaux MJ, Schwartz D, Czyglik F, et al: Conception rate according to semen characteristics in a series of 15,364 insemination cycles: Results of a mullivariate analysis. Andrologia 1985;17:9-15.
Menkveld R, Stander FS, Kotze TJ, et al: The evaluation of morphological characteristics of human spermatozoa according to stricter criteria. Hum Reprod 1990;3:586-592.
Mortimer D, Leslie EE, Kelly RW, et al: Morphological selection of human spermatozoa in vivo and in vitro. J Reprod Fertil 1982:64:391-399.
Munuce MJ, Bregni C, Carizza C. et al: Semen culture, leukocytospermia, and the presence of sperm antibodies in seminal hyperviscosity. Arch Androl 1999:42:21-28.
Saidi JA, Chang DT, Goluboff ET, et al: Declining sperm counts in the United States? A critical review. J Urol 1999:161:460-462.
Santomauro AG, Sciarra JJ, Varma AO: A clinical investigation of the role of the semen analysis and postcoital test in the evaluation of male infertility. Fertil Steril 1972:23:245-251.
Schoysman R, Gerris J: Twelve-year follow-up study of pregnancy rates in 1291 couples with idiopathically impathically impaired male ferlility. Acta Eur Fertil 1983;14:51-56.
Smith KD, Rodriguez-Rigau LJ, Steinberger E: Relation beween indices of semen analysis and pregnancy rate in infertile couples. Fertil Steril 1977;28:1314-1319.
Syner FN, Moghissi KS, Yanez J: Isolation of a factor from normal human semen that accelerates dissolution of abnormally liquefying semen. Fertil Steril 1975;26:1064-1069.
Talbot P, Chacon RS: A triple-stain technique for evaluating normal acrosome reactions of human sperm. J Exp Zool 1981;215:201-208.
Wilson VB, Bunge RG: Infertility and semen non-liquefaction. J Urol 1975;113:509-510.
World Health Organization: WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. Cambridge, England, Cambridge University Press, 1999.
Yanagimachi R: The movement of golden hamster spermatozoa before and after capacitation. J Reprod Fertil 1970;23:193-196.
Yeung CH, Cooper TG, Nieschlag E: A technique for standardization and quality control of subjective sperm motiliy assessments in semen analysis. Fertil Steril 1997;67:1156-1158.
Zopfgen A, Priem F, Sudhoff F, et al: Relationship between semen quality and the seminal plasma components carnitine, alpha-glucosidase, fructose, citrate and granulocyte elastase in infertile men compared with a normal population. Hum Reprod 2000;15:840-845.

Evaluación hormonal

Augarten A, Weissenberg R, Pariente C, et al: Reversible male infertility in late onset congenital adrenal hyperplasia. J Endocrinol Invest 1991;14:237-240.
Bain J, Langevin R, D'Costa M, et al: Serum pituitary and steroid hormone levels in the adult male: One value is as good as the mean of three. Fertil Steril 1988;49:123-126.
Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL: A diphasic pattern of gonadotropin secretion in patients with the syndrome of gonadal dysgenesis. J Clin Endocrinol Metab 1975;40:670-674.
Glass AR, Swerdloff RS, Bray GA, et al: Low serum testosterone and sex-hormone-binding-globulin in massively obese men. J Clin Endocrinol Metab 1977;45:1211-1219.
Pavlovich CP. King P, Goldstein M, Schlegel PN: Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. J Urol 2001;165:837-841.
Rifkind AB, Kulin HE, Ross GT: Follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) in the urine of prepubertal children. J Clin Invest 1967;46:1925-1931.
Schneider G, Kirschner MA, Berkowitz R, et al: Increased estrogen production in obese men. J Clin Endocrinol Metab 1979;48:633-638.
Sigman M, Jarow JP: Endocrine evaluation of infertile men. Urology 1997;50:659-664.
Tenover JS, Matsumoto AM, Plymate SR, et al: The effects of aging in normal men on bioavailable testosterone and luteinizing hormone secretion: Response to clomiphene citrate. J Clin Endocrinol Metab 1987;65:1118-1126.
Turek PJ, Kim M, Gilbaugh JH III, et al: The clinical characteristics of 82 patients with Sertoli cell-only testis histology. Fertil Steril 1995; 64:1197-1200.
Urban MD, Lee PA, Migeon CJ: Adult height and fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia. N Engl J Med 1978:299: 1392-1396.

Algoritmos diagnósticos

Anguiano A, Oates RD, Amo. JA, et al: Congenital bilateral absence of the vas deferens: A primarily genital form of cystic fibrosis. JAMA 1992;267:1794-1797.
Belker AM, Steinbock GS: Transrectal prostate ultrasonography as a diagnostic and therapeutic aid for ejaculatory duct obstruction. J Urol 1990;144:356-358.
de la Taille A, Rigot JM, Mahe P, et al: Correlation between genitourinary anomalies, semen analysis and CFTR genotype in patients with congenital bilateral absence of the vas deferens. Br J Urol 1998;81: 614-619.
Foster RS, Bennett R, Bihrle R, et al: A preliminary report: Postoperative fertility assessment in nerve-sparing RPLND patients. Eur Urol 1993; 2:165-167.
Jarow JP: Seminal vesicle aspiration in the management of patients with ejaculatory duct obstruction. J Urol 1994;152:899-901.
Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI: Evaluation of the azoospermic patient. J Urol 1989; 142:62-65.
Kim FY, Goldstein M: Antibacterial skin preparation decreases the incidence of false-positive semen culture results. J Urol 1999;161:819-821.
Klein EA: Open technique for nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy. Urology 2000;55:132-135.
Mutsuda T, Horii Y, Yoshida O: Unilateral obstruction of the vas deferens caused by childhood inguinal herniorrhaphy in male infertility patients. Fertil Steril 1992;58:609-613.
Meacham RB, Hellerstein DK, Lipshultz LI: Evaluation and treatment of ejaculatory duct obstruction in the infertile male. Fertil Steril 1993; 59:393-397.
Oates RD, Amos JA: The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis. J Androl 1994;15:1-8.
Schlegel PN, Shin D, Goldstein M: Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens. J Urol 1996:155:1644-1648.

Otras pruebas

Anticuerpos antiespermatozoides

Ansbacher R: Sperm-agglutinating and sperm-immobilizing antibodies in vasectomized men. Fertil Steril 1971;22:629-632.
Ayvaliotis B, Bronson R, Rosenfeld D, et al: Conception rates in couples where autoimmunity to sperm is detected. Fertil Steril 1985;43; 739-742.
Benoff S, Cooper GW, Hurley I, el al: Antisperm antibody binding to human sperm inhibits capacitation induced changes in the levels of plasma membrane sterols. Am J Reprod Immunol 1993;30:113-130.
Cimino C, Borruso AR, Napoli P, et al: Evaluation of the importance of *Chlamydia T.* and/or *Mycoplasma H.* and/or *Ureaplasma U.* genital intections and of antisperm antibodies in couples affected by mucosemen incompatibility and in couples with unexplained infertility. Acta Eur Fertil 1993;24:13-17.
Clarke GN, Elliott PJ, Smaila C: Detection of sperm antibodies in semen using the immunobead test: A survey of 813 consecutive patients. Am J Reprod Immunol Microbiol 1985a;7:118-123.
Clarke GN, Lopata A, McBain IC, et al: Effect of sperm antibodies in males on human in vitro fertilization (IVF). Am J Reprod Immunol Microbiol 1985b;8:62-66.
Close CE, Wang SP, Roberts PL, et al: The relationship of infection with *Chlamydia trachomatis* to the parameters of male fertility and sperm autoimmunity. Fertil Steril 1987;48:880-883.
de Almeida M, Gazagne I, Jeulin C, et al: In-vitro processing of sperm with autoantibodies and in-vitro fertilization results. Hum Reprod 1989;4:49-53.
el Demiry M, James K: Lymphocyte subsets and macrophages in the male genital tract in health and disease: A monoclonal antibody-based study. Eur Urol 1988;14:226-235.

Fichorova RN, Dimitrova E, Nakov L, et al: Detection of antibodies toward epididymal sperm antigens–an obligatory step in evaluation of human immunologic infertility? Am J Reprod Immunol 1995:33:341-349.

Foster RS, Rubin LR, McNulty A, et al: Detection of antisperm-antibodies in patients with primary testicular cancer. Int J Androl 1991: 14:179-185.

Fuchs EF, Alexander NJ: Immunologic considerations before and after vasovasostomy. Fertil Steril 1983:40:497-499.

Gilben BR, Witkin SS, Goldstein M: Correlation of sperm-bound immunoglobulins with impaired semen analysis in infertile men with varicoceles. Fertil Steril 1989:52:469-473.

Hagen P, Buchholz MM, Eigenmann J, et al: Testicular dysplasia causing disturbance of spermiogenesis in patients with unilateral torsion of the testis. Urol Int 1992;49:154-157.

Hargreave TB, Harvey J, Elton RA, et al: Serum agglutinating and immobilising sperm antibodies in men attending a sexually transmitted diseases clinic. Andrologia 1984;16:111-115.

Heidenreich A, Bonfig R, Wilbert DM, et al: Risk factors for antisperm antibodies in infertile men. Am J Reprod Immunol 1994;31:69-76.

Hellstrom WJ, Overstreet JW, Samuels SJ, et al: The relationship of circulating antisperm antibodies to sperm surface antibodies in infertile men. J Urol 1988;140:1039-1044.

Henderson JA, Smey P, Cohen MS, et al: The effect of unilateral testicular torsion on the contralateral testicle in prepubertal Chinese hamsters. J Pediatr Surg 1985;20:592-597.

Hjort T: Antisperm antibodies and infertility: An unsolvable question? Hum Reprod 1999;14:2423-2426.

Hjort T, Husted S, Linnet-Jepsen P: The effect of testis biopsy on autosensitization against spermatozoal antigens. Clin Exp Immunol 1974; 18:201-212.

Iqbal PK, Adeghe AJ, Hughes Y, et al: Clinical characteristics of subfertile men with antisperm antibodies. Br J Obstet Gynaccol 1989; 96:107-110.

Jager S, Kremer J, Kuiken J, et al: Immunoglobulin class of antispermatozoal antibodies from infertile men and inhibition of in vitro sperm penetration into cervical mucus. Int J Androl 1980;3:1-14.

Knudson G, Ross L, Stuhldreher D, et al: Prevalence of sperm bound antibodies in infertile men with varicocele: The effect of varicocele ligation on antibody levels and semen response. J Urol 1994:151:1260-1262.

Kremer J, Jager S: The significance of antisperm antibodies for sperm-cervical mucus interaction. Hum Reprod 1992 7:781-784.

Mahony MC, Blackmore PF, Bronson RA, et al: Inhibition of human sperm-zona pellucida tight binding in the presence of antisperm antibody positive polyclonal patient sera. J Reprod Immunol 1991;19: 287-301.

Matson PL, Junk SM, Spittle JW, et al: Effect of antispermatozoal antibodies in seminal plasma upon spermatozoal function. Int J Androl 1988;11:101-106.

Menge AC, Beitner O: Intenrelationships among semen characteristics, antisperm antibodies, and cervical mucus penetration assays in infertile human couples. Fertil Steril 1989;51:486-492.

Mulhall BP, Fieldhouse S, Clark S, et al: Anti-sperm antibodies in homosexual men: Prevalence and correlation with sexual behaviour. Genitourin Med 1990;66:5-7.

Omu AE, al Qattan F, Ismail AA, et al: Relationship between unexplained infertility and human leukocyte antigens and expression of circulating autogeneic and allogeneic antisperm antibodies. Clin Exp Obstet Gynecol 1999:26:199-202.

Oshinsky GS, Rodriguez MV, Mellinger BC: Varicocele-related infertility is not associated with increased sperm-bound antibody. J Urol 1993;150:871-873.

Patrizio P, Silber SJ, Ord T, et al: Relationship of epididymal sperm antibodies to their in vitro fertilization capacity in men with congenital absence of the vas deferens. Fertil Steril 1992;58:1006-1010.

Pretorius E, Franken D: The predictive value of the postcoital test for auto- and isoimmunity to spermatozoa. Andrologia 1989;21:584-588.

Puri P, Barton D, O'Donnell B: Prepubertal testicular torsion: Subsequent fertility. J Pediatr Surg 1985;20:598-601.

Quayle AJ, Kelly RW, Hargreave TB, et al: Immunosuppression by seminal prostaglandins. Clin Exp Immunol 1989;75:387-391.

Rumke P, Van Amstel N, Messer EN, et al: Prognosis of fertility of men with sperm agglutinins in the serum. Fertil Steril 1974;25:393-398.

Sinisi AA, Di Finizio B, Lettieri F, et al: Late gonadal function and autoimmunization in familial testicular torsion. Arch Androl 1993a: 30:147-152.

Sinisi AA, Di Finizio B, Pasquali D, et al: Prevalence of antisperm antibodies by SpermMARtest in subjects undergoing a routine sperm analysis for infertility. Int J Androl 1993b;16:311-314.

Urry RL, Carrell DT, Starr NT, et al: The incidence of antisperm antibodies in infertility patients with a history of cryptorchidism. J Urol 1994:151:381-383.

Witkin SS, Kligman I, Bongiovanni AM: Relationship between an asymptomatic male genital tract exposure to *Chlamydia trachomatis* and an autoimmune response to spermatozoa. Hum Reprod 1995; 10:2952-2955.

Witkin SS, Sonnabend J, Richards JM, et al: Induction of antibody to asialo GM1 by spermatozoa and its occurrence in the sera of homosexual men with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Clin Exp Immunol 1983;54:346-350.

Tinción de leucocitos

Berger RE, Karp LE, Williamson RA, et al: The relationship of pyospermia and seminal fluid bacteriology to sperm function as reflected in the sperm penetration assay. Fertil Steril 1982;37:557-564.

Caldamone AA, Emilson LB, Al Juburi A, et al: Prostatitis: Prostatic secretory dysfunction affecting fertility. Fertil Steril 1980;34:602-603.

Endtz AW: A rapid staining method for differentiating granulocytes from "germinal cells" in Papanicolaou-stained semen. Acta Cytol 1974;18:2-7.

Homyk M, Anderson DJ, Wolff H, et al: Differential diagnosis of immature germ cells in semen utilizing monoclonal antibody MHS-10 to the intra-acrosomal antigen SP-10. Fertil Steril 1990 53:323-330.

Maruyama DK Jr, Hale RW, Rogers BJ: Effects of white blood cells on the in vitro penetration of zona-free hamster eggs by human spermatozoa. J Androl 1985;6:127-135.

Sigman M, Lopes L: The correlation between round cells and white blood cells in the semen. J Urol 1993:149:1338-1340.

Tomlinson MJ, Barratt CL, Cooke ID: Prospective study of leukocytes and leukocyte subpopulations in semen suggests they are not a cause of male intertility. Fertil Steril 1993;60:1069-1075.

Wolff H, Anderson DJ: Immunohistologic characterization and quantitation of leukocyte subpopulations in human semen. Fertil Steril 1988:49:497-504.

Wolff H, Politch JA, Martinez A, et al: Leukocytospermia is associated with poor semen quality. Fertil Steril 1990;53:528-536.

Yanushpolsky EH, Politch JA, Hill JA, et al: Antibiotic therapy and leukocytospermia: A prospective, randomized, controlled study. Fertil Steril 1995;63:142-147.

Yanushpolsky EH, Politch JA, Hill JA, et al: Is leukocytospermia clinically relevant? Fertil Steril 1996;66:822-825.

Cultivos de semen y evaluación ultraestructural

Berger RE, Karp LE, Williamson RA, et al: The relationship of pyospermia and seminal fluid bacteriology to sperm function as reflected in the sperm penetration assay. Fertil Steril 1982;37:557-564.

Bowie WR, Wang SP, Alexander ER, et al: Etiology of nongonococcal urethritis: Evidence for *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum*. J Clin Invest 1977;59:735-742.

Busolo F, Zanchetta R, Bertoloni G: Mycoplasmic localization patterns on spermatozoa from infertile men. Fertil Steril 1984a;42:412-417.

Busolo F, Zanchetta R, Lanzone E, et al: Microbial flora in semen of asymptomatic infertile men. Andrologia 1984b;16:269-275.

Carlon N, Navarro A, Giorgetti C, et al: Quantified ultrastructural study of expermatozoa in unexplained failure of in vitro fertilization. J Assist Reprod Genet 1992;9:475-481.

Greendale GA, Haas ST, Holbrook K, et al: The relationship of *Chlamydia trachomatis* infection and male infertility. Am J Public Health 1993:83:996-1001.

Idriss WM, Patton WC, Taymor ML: On the etiologic role of *Ureaplasma urealyticum* (T-mycoplasma) infection in infertility. Fertil Steril 1978;30:293-296.

Kim FY, Goldstein M: Antibacterial skin preparation decreases the incidence of false-positive semen culture results. J Urol 1999;161:819-821.

Kundsin RB, Falk L, Hertig AT, et al: Mycoplasma, chlamydia, Epstein-Barr, herpes I and II, and AIDS infections among 100 consecuti-

ve infertile female patients and husbands: Diagnosis, treatment, and results. Int J Fertil 1986:31:356-359.
Lewis RW, Harrison RM, Domingue GJ: Culture of seminal fluid in a fertility clinic. Fertil Steril 1981;35:194-198.
Makler A, Urbach Y, Lefler E, et al: Factors affecting sperm motility: VI. Sperm viability under the influence of bacterial growth in human ejaculates. Fertil Steril 1981;35:666-670.
Naessens A, Foulon W, Debrucker P, et al: Recovery of microorganisms in semen and relationship to semen evaluation. Fertil Steril 1986; 45:101-105.
Nunez-Calonge R, Caballero P, Redondo C, et al: *Ureaplasma urealyticum* reduces motility and induces membrane alterations in human spermatozoa. Hum Reprod 1998;13:2756-2761.
Paulson JD, Polakoski KL: Isolation of a spermatozoal immobilization factor from *Escherichia coli* filtrates. Fertil Steril 1977;28:182-185.
Soffer Y, Ron-El R, Golan A, et al: Male genital mycoplasmas and *Chlamydia trachomatis* culture: Its relationship with accessory gland function, sperm quality, and autoimmunity. Fertil Steril 1990;53:331-336.
Swenson CE, Toth A, Toth C, et al: Asymptomatic bacteriospermia in infertile men. Andrologia 1980;12:7-11.
Thompson SE, Washington AE: Epidemiology of sexually transmitted *Chlamydia trachomatis* infections. Epidemiol Rev 1983;5:96-123.
Upadhyaya M, Hibbard BM, Walker SM: The effect of *Ureaplasma urealyticum* on semen characteristics. Fertil Steril 1984;41:304-308.

Evaluación radiológica

Beiswanger JC, Deaton JL, Jarow JP: Partial ejaculatory duct obstruction causing early demise of sperm. Urology 1998;51:125-127.
Carter SS, Shinohara K, Lipshultz LI: Transrectal ultrasonography in disorders of the seminal vesicles and ejaculatory ducts. Urol Clin North Am 1989;16:773-790.
Donohue RE, Fauver HE: Unilateral absence of the vas deferens: A useful clinical sign. JAMA 1989;261:1180-1182.
Eskew LA, Watson NE, Wolfman N, et al: Ultrasonographic diagnosis of varicoceles. Fertil Steril 1993;60:693-697.
Goluboff ET, Stifelman MD, Fisch H: Ejaculatory duct obstruction in the infertile male. Urology 1995;45:925-931.
Hellerstein DK, Meacham RB, Lipshultz LI: Transrectal ultrasound and partial ejaculatory duct obstruction in male infertility. Urology 1992;39:449-452.
Honig SC, Lipshultz LI, Jarow J: Significant medical pathology uncovered by a comprehensive male infertility evaluation. Fertil Steril 1994;62:1028-1034.
Horstman WG, Haluszka MM, Burkhard TK: Management of testicular masses incidentally discovered by ultrasound. J Urol 1994;151: 1263-1265.
Jarow JP: Transrectal ultrasonography of infertile men. Fertil Steril 1993;60:1035-1039.
Jarow JP: Seminal vesicle aspiration in the management of patients with ejaculatory duct obstruction. J Urol 1994;152:899-901.
Jarow JP: Diagnosis and management of ejaculatory duct obstruction. Tech Urol 1996a;2:79-85.
Jarow JP: Seminal vesicle aspiration of fertile men. J Urol 1996b,156: 1005-1007.
Jarow JP, Ogle SR, Eskew LA: Seminal improvement following repair of ultrasound detected subclinical varicoceles. J Urol 1996;155:1287-1290.
Lemack GE, Poppas DP, Vaughan ED Jr: Urologic causes of gynecomastia: Approach to diagnosis and management. Urology 1995;45: 313-319.
Matsuda T, Horii Y, Yoshida O: Unilateral obstruction of the vas deferens caused by childhood inguinal herniorrhaphy in male infertility patients. Fertil Steril 1992;58:609-613.
McClure RD, Hricak H: Scrotal ultrasound in the infertile man: Detection of subclinical unilateral and bilateral varicoceles. J Urol 1986;135:711-715.
Meacham RB, Townsend RR, Rademacher D, et al: The incidence of varicoceles in the general population when evaluated by physical examination, gray scale sonography and color Doppler sonography. J Urol 1994;151:1535-1538.
Nadel SN, Hutchins GM, Albertsen PC, et al: Valves of the internal spermatic vein: Potential for misdiagnosis of varicocele by venography. Fertil Steril 1984;41:479-481.
Poore RE, Jarow JP: Distribution of intraprostatic hyperechoic lesions in infertile men. Urology 1995;45:467-469.
Poore RE, Schneider A, DeFranzo AJ, et al: Comparison of puncture versus vasotomy techniques for vasography in an animal model. J Urol 1997;158:464-466.
Riedenklau E, Buch JP, Jarow JP: Diagnosis of vasal obstruction with seminal vesiculography: An alternative to vasography in select patients. Fertil Steril 1995;64:1224-1227.
Schlegel PN, Shin D, Goldstein M: Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens. J Urol 1996;155:1644-1648.
Silber SJ: Ejaculatory duct obstruction. J Urol 1980;124:294-297.
Wishahi MM: Detailed anatomy of the internal spermatic vein and the ovarian vein: Human cadaver study and operative spermatic venography: Clinical aspects. J Urol 1991;145:780-784.
World Health Organization: Comparison among different methods for the diagnosis of varicocele. Fertil Steril 1985,43:575-582.
Yamamoto M, Hibi H, Hirata Y, et al: Effect of varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rate in patients with subclinical varicocele: A randomized prospective controlled study. J Urol 1996; 55:1636-1638.

Prueba de función espermática

Aitken RJ, Clarkson JS: Cellular basis of defective sperm function and its association with the genesis of reactive oxygen species by human spermatozoa. J Reprod Fertil 1987;81:459-469.
Aitken RJ, Clarkson JS, Fishel S: Generation of reactive oxygen species, lipid peroxidation, and human sperm function. Biol Reprod 1989;41:183-197.
Alexander NJ: Evaluation of male infertility with an in vitro cervical mucus penetration test. Fertil Steril 1981,36:201-208.
Alvarez JG, Storey BT: Spontaneous lipid peroxidation in rabbit epididymal spermatozoa: Its effect on sperm motility. Biol Reprod 1982; 27:1102-1108.
Avery S, Bolton VN, Mason BA: An evaluation of the hypo-osmotic sperm swelling test as a predictor of fertilizing capacity in vitro. Int J Androl 1990;13:93-99.
Barros A, Sousa M, Angelopoulos T, et al: Efficient modification of intracytoplasmic sperm injection technique for cases with total lack of sperm movement. Hum Reprod 1997;12:1227-1229.
Burkman W, Coddington CC, Franken DR, et al: The hemizona assay (HZA): Development of a diagnostic test for the binding of human spermatozoa to the human hemizona pellucida to predict fertilization potential. Fertil Steril 1988;49:688-697.
Casper RF, Meriano JS, Jarvi KA, et al: The hypo-osmotic swelling test for selection of viable sperm for intracytoplasmic sperm injection in men with complete asthenozoospermia. Fertil Steril 1996;65:972-976.
Chan SY, Wang C, Chan ST, et al: Differential evaluation of human sperm hypoosmotic swelling test and its relationship with the outcome of in-vitro fertilization of human oocytes. Hum Reprod 1990;5: 84-88.
Collins JA, So Y, Wilson EH, et al: The postcoital test as a predictor of pregnancy among 355 infertile couples. Fertil Steril 1984,41:703-708.
Conte G, Milardi D, De Marinis L, et al: Reactive oxygen species in male infertility: Review of literature and personal observations. Panminerva Med 1999;41:45-53.
Cross NL, Meizel S: Methods for evaluating the acrosomal status of mammalian sperm. Biol Reprod 1989;41:635-641.
de Lamirande E, Gagnon C: A positive role for the superoxide anion in triggering hyperactivation and capacitation of human spermatozoa. Int J Androl 1993;16:21-25.
Fenichel P, Donzeau M, Farahifar D, et al: Dynamics of human sperm acrosome reaction: Relation with in vitro fertilization. Fertil Steril 1991;55:994-999.
Franken DR: The clinical significance of sperm-zona pellucida binding. Front Biosci 1998;3:E247-E253.
Gaddum-Rosse P, Blandau RJ, Lee WI: Sperm penetration into cervical mucus in vitro: II. Human spermatozoa in bovine mucus. Fertil Steril 1980;33:644-648.
Gattuccio F, D'Alia O, Pirronello S, et al: Varicocele and puberty: A transversal and longitudinal survey. Acta Eur Fertil 1988;19:189-199.
Glatstein IZ, Best CL, Palumbo A, et al: The reproducibility of the postcoital test: A prospective study. Obstet Gynecol 1995;85:396-400.

Glazier DB, Marmar JL, Diamond SM, et al: A modified acrosome induction test. Arch Androl 2000;44:59-64.
Henkel R, Muller C, Stalf T, et al: Use of failed-fertilized oocytes for diagnostic zona binding purposes after sperm binding improvement with a modified medium. J Assist Reprod Genet 1999;16:24-29.
Iwasaki A, Gagnon C: Formation of reacive oxygen species in spermatozoa of infertile patients. Fertil Steril 1992;57:409-416.
Jette NT, Glass RH: Prognostic value of the postcoital test. Fertil Steril 1972 ;3:29-32.
Jeyendran RS, Van der Ven HH, Perez-Pelaez M, et al: Development of an assay to asies the functional integrity of he human sperm membrane and its relationship to other semen characteristics. J Reprod Fertil 1984;70:219-228.
Jeyendran RS, Van der Ven HH, Zaneveld LJ: The hypoosmotic swelling test: An update. Arch Androl 1992;29:105-116.
Kallajoki M, Virtanen I, Suominen J: The fate of acrosomal satining during the acrosome reaction of human spermatozoa as revealed by a monoclonal antibody and PNA-lectin. Int J Androl 1986;9:181-194.
Keel BA, Kelly W, Webster BW, et al: Application of a bovine cervical mucus penetration test. Arch Androl 1987;19:33-41.
Lee MA, Trucco GS, Bechtol KB, et al: Capacitation and acrosome reactions in human spermatozoa monitored by a chlortetracycline fluorescence assay. Fertil Steril 1987;48:649-658.
Liu J, Tsai YL, Katz E. et al: High fertilization rate obtained after intracytoplasmic sperm injection with 100% nonmotile spermatozoa selected by using a simple modified hypo-osmotic welling test. Fertil Steril 1997;68:373-375.
Lyon RP, Marshall S, Scott MP: Varicocele in childhood and adolescence: Implication in adulthood infertility? Urology 1987;19:641-644.
Mangione CM, Medley NE, Menge AC: Studie on the use of estrous bovine cervical mucus in the human sperm-cervical mucus penetration technique. Int J Fertil 1981;26:20-24.
Mazzilli F, Rossi T, Marchesini M, et al: Superoxide anion in human semen related to seminal parameters and clinical aspects. Fertil Steril 1991:62:862-868.
Moghissi KS: Postcoital test: Physiologic basis, technique, and interpretation. Fertil Steril 1976:27:117-129.
Moghissi KS, Segal S, Meinhold D, et al: In vitro sperm cervical mucus penetration: Studies in human and bovine cervical mucus. Fertil Steril 1982;37:823-827.
Morgan H, Stedronska J, Hendry WF, et al: Sperm/cervical-mucus crossed hostility testing and antisperm antibodies in the husband. Lancet 1977;1:1228-1230.
Mortimer D, Cunis EF, Miller RG: Specific labelling by peanut agglutinin of the outer acrosomal membrane of the human spermatozoon. J Reprod Fertil 1987;81:127-135.
Ohashi K, Saji F, Kato M, et al: Acrobeads test: A new diagnostic test for assessment of the fertilizing capacity of human spermatozoa. Fertil Steril 1995;63:625-630.
Rao B, Soufir JC, Martin M, et al: Lipid peroxidation in human spermatozoa as related to midpiece abnormalities and motility. Gamete Res 1989;24:127-134.
Shibahara H, Mitsuo M, Inoue M, et al: Relationship between human in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection and the zona-free hamster egg penetration test. Hum Reprod 1998;13:1928-1932.
Smith RG, Johnson A, Lamb D, et al: Functional tests of spermatozoa. Sperm penetration assay. Urol Clin North Am 1987;14:451-458.
Takemoto FS, Rogers BJ, Wiltbank MC, et al: Comparison of the penetration ability of human spermatozoa into bovine cervical mucus and zona-free hamster eggs. J Androl 1985:6:162-170.
Talbot P, Chacon RS: A triple-stain technique for evaluating normal acrosome reactions of human sperm. J Exp Zool 1981;215:201-208.

Pruebas genéticas

Bourrouillou G, Bujan L, Calvas P, et al: Role and contribution of karyotyping in male infertility. Prog Urol 1992;2:189-195.
Bourrouillou G, Dastugue N, Colombies P: Chromosome studies in 952 infertile males with a sperm count below 10 million/ml. Hum Genet 1985;71:366-367.
Chandley AC: The chromosomal basis of human infertility. Br Med Bull 1979;35:181-186.
Girardi SK, Mielnik A, Schlegel PN: Submicroscopic deletions in the Y chromosome of infertile men. Hum Reprod 1997;12:1635-1641.
Hendry WF, Polani PE, Pugh RC, et al: 200 infertile males: Correlation of chromosome, histological, endocrine and clinical studies. Br J Urol 1975;47:899-908.
Kleiman SE, Yogev L, Gamzu R, et al: Genetic evaluation of infertile men. Hum Reprod 1999;14:33-38.
Matsuda T, Horii Y, Ogura K, et al: Chromosomal survey of 1001 subfertile males: Incidence and clinical features of males with chromosomal anomalies. Hinyokika Kiyo 1992;38:803-809.
Nakahori Y, Kuroki Y, Komaki R, et al: The Y chromosome region essential for spermatogenesis. Horm Res 1996;46(Suppl 1):20-23.
Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, et al: Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. N Engl J Med 1997;336:534-539.
Reijo R, Lee TY, Salo P, et al: Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. Nat Genet 1995;10:383-393.
Retief AE, van Zyl JA, Menkveld R, et al: Chromosome studies in 496 infertile males with a sperm count below 10 million/ml. Hum Genet 1984:66:162-164.
Seifer I, Amat S, Delgado-Viscogliosi P, et al: Screening for microdeletions on the long arm of chromosome Y in 53 infertile men. Int J Androl 1994;2:148-151.

Biopsia testicular

Chan SL, Lipshultz LI, Schwanzendruber D: Deoxyribonucleic acid (DNA) flow cytometry: A new modality for quantitative analysis of testicular biopsies. Fertil Steril 1984;41:485-487.
Cohen MS, Frye S, Warner RS, et al: Testicular needle biopsy in diagnosis of infertility. Urology 1984;24:439-442.
Devroey P, Liu J, Nagy Z, et al: Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. Hum Reprod 1995;10:1457-1460.
Jarow JP, Budin RE, Dym M, et al: Quantitative pathologic changes in the human testis after vasectomy: A controlled study. N Engl J Med 1985;313:1252-1256.
Jarow, JP, Espeland MA. Lipshultz LI: Evaluation of the azoospermic patient. J Urol 1989;142:62-65.
Johnsen SG: Testicular biopsy score count–a method for registration of spermatogenesis in human testes: Normal values and results in 335 hypogonadal males. Hormones 1970;1:2-25.
Kaufman DG, Nagler HM: Aspiration flow cytometry of the testes in the evaluation of spermatogenesis in the infertile male. Fertil Steril 1987;48:287-291.
Kim ED, Greer JA, Abrams J, et al: Testicular touch preparation cytology. J Urol 1996;156:1412-1414.
Levin HS: Testicular biopsy in the study of male infertility: Its current usefulness, histologic techniques, and prospects for the future. Hum Pathol 1979;10:569-584.
Silber SJ, Rodriguez-Rigau LJ: Quantitative analysis of testicle biopsy: Determination of partial obstruction and prediction of sperm count after surgery for obstruction. Fertil Steril 1981;36:480-485.
Turek PJ, Kim M, Gilbaugh JH III, et al: The clinical characteristics of 82 patient with Sertoli cell-only testis histology. Fertil Steril 1995;64: 1197-1200.

Categorías diagnósticas

Causas endocrinas

Aiman J, Griffin JE, Gazak JM, et al: Androgen insensitivity as a cause ot infertility in otherwise normal men. N Engl J Med 1979;300: 223-227.
Al Ansari AA, Khalil TH, Kelani Y, et al: Isolated follicle-stimulating hormone deficiency in men: Successful long-term gonadotropin therapy. Fertil Steril 1984;42:618-626.
Auganen A, Weissenberg R, Pariente C, et al: Reversible male infertility in late onset congenital adrenal hyperplasia. J Endocrinol Invest 1991;14:237-240.
Boyar R, Finkelstein J, Roffwarg H, et al: Synchronization of augmented luteinizing hormone secretion with sleep during puberty. N Engl J Med 1972:287:582-586.
Bray GA, Dahms WT, Swerdloff RS, et al: The Prader-Willi syndrome: A study of 40 patients and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 1983;62:59-80.

Burris AS, Clark RV, Vantman DJ, et al: A low sperm concentration does not preclude fertility in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism after gonadotropin therapy. Fertil Steril 1988a;50:343-347.

Burris AS, Rodbard HW, Winters SJ, et al: Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: The response to human chorionic gonadotropin is predicted by initial testicular size. J Clin Endocrinol Metab 1988b;66:1144-1151.

Carter JN, Tyson JE, Tolis G, et al: Prolactin-screening tumors and hypogonadism in 22 men. N Engl J Med 1978:299:847-852.

Clyde HR, Walsh PC, English RW: Elevated plasma testosterone and gonadotropin levels in infertile males with hyperthyroidism. Fertil Steril 1976;27:662-666.

Cutfield RG, Bateman JM, Odell WD: Infertility caused by bilateral testicular masses secondary to congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). Fertil Steril 1983:40:809-814.

Dacou-Voutetakis C: Hypogonadotropic hypogonadism: the genetic defect: A hypothesis based on human and animal prototypes. Horm Res 1992; 37(Suppl 3):62-64.

Dadze S, Wieland C, Jakubiczka S, et al: The size of the CAG repeat in exon 1 of the androgen receptor gene shows no significant relationship to impaired spermatogenesis in an infertile Caucasoid sample of German origin. Mol Hum Reprod 2000;6:207-214.

Danish RK, Lee PA, Mazur T, et al: Micropenis: II. Hypogonadotropic hypogonadism. John Hopkins Med J 1980;146:177-184.

Dollar JR, Blackwell RE: Diagnosis and management of prolactinomas. Cancer Metastasis Rev 1986;5:125-138.

Dowsing AT, Yong EL, Clark M, et al: Linkage between male infertility and trinucleotide repeat expansion in the androgen-receptor gene. Lancet 1999;354:640-643.

Duke VM, Winyard PJ, Thorogood P, et al: KAL, a gene mutated in Kallmann's syndrome, is expressed in the first trimester of human development. Mol Cell Endocrinol 1995:110:73-79.

Eggen-Kruse W, Schwalbach B, Gerhard I, et al: Influence of serum prolactin on semen characteristics and sperm function. Int J Fertil 1991;36:43-51.

Faiman C, Hoffman DL, Ryan RJ, et al: The "fertile eunuch" syndrome: Demonstration of isolated luteinizing hormone deficiency by radioimmunoassay technique. Mayo Clin Proc 1968;43:661-667.

Finkel DM, Phillips JL, Snyder PJ: Stimulation of spermatogenesis by gonadotropins in men with hypogonadotropic hypogonadism. N Engl J Med 1985:313:651-655.

Gabrilove JL, Nicolis GL, Sohval AR: The testis in Cushing's syndrome. J Urol 1974;112:95-99.

Griffin JE, Wilson JD: The syndromes of androgen resistance. N Engl J Med 1980;302:198-209.

Hargreave TB, Elton RA, Sweeting VM, et al: Estradiol and male fertility. Fertil Steril 1988;49:871-875.

Hoffman AR, Crowley WF Jr: Induction of puberty in men by long-term pulsatile administration of low-dose gonadotropin-releasing hormone. N Engl J Med 1982;307:1237-1241.

Jarow JP, Kirkland J, Koritnik DR, et al: Effect of obesity and fertility status on sex steroid levels in men. Urology 1993;42:171-174.

Kidd GS, Glass AR, Vigersky RA: The hypothalamic-pituitary-testicular axis in thyroxicosis. J Clin Endocrinol Metab 1979;48:798-802.

Kliesch S, Behre HM, Nieschlag E: Recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin for induction of spermatogenesis in a hypogonadotropic male. Fertil Steril 1995; 63:1326-1328.

Lerer I, Meiner V, Pashut-Lavon I, et al: Molecular diagnosis of Prader-Willi syndrome: Parent-of-origin dependent methylation sites and non-isotopic detection of (CA)n dinucleotide repeat polymorphisms. Am J Med Genet 1994;52:79-84.

Ley SB, Leonard JM: Male hypogonadotropic hypogonadism: Factors influencing response to human chorionic gonadotropin and human menopausal gonadotropin, including prior exogenous androgens. J Clin Endocrinol Metab 1985;61:746-752.

Liu L, Banks SM, Barnes KM, et al: Two-year comparison of testicular response to pulsatile gonadotropin-releasing hormone and exogenous gonadotropins from the inception of therapy in men with isolaled hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 1988 67:1140-1145.

Liu PY, Turner L, Rushord D, et al: Efficacy and safety of recombinant human follicle stimulating hormone (Gonal-F) with urinary human chorionic gonadotrophin for induction of spermatogenesis and fertility in gonadotrophin-deficient men. Hum Reprod 1999;14:1540-1545.

Lutz B, Rugarli El, Eichele G, et al: X-linked Kallmann syndrome: A neuronal targeting defect in the olfactory system? FEBS Lett 1993; 325:128-134.

Maya-Nunez G, Zenteno JC, Ulloa-Aguirre A, et al: A recurrent missense mutation in the KAL gene in patients with X-linked Kallmann's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1998:83:1650-1653.

New MI: 21-Hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. J Steroid Biochem Mol Biol 1994:48:15-22.

Pucheck EE, Behzadian MA, McDonough PG: The firt analysis of exon 1 (the transactivation domain) of the androgen receptor gene in infertile men with oligospermia or azoospermia. Fertil Steril 1994;62: 1035-1038.

Schulster A, Ross L, Scommegna A: Frequency of androgen insensitivity in infertile phenotypically normal men. J Urol 1983;130:699-701.

Shargil AA: Treatment of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in men with luteinizing hormone-releasing hormone: A comparison of treatment with daily injections and with the pulsatile infusion pump. Fertil Steril 1987;47:492-501.

Sigman M, Jarow JP: Endocrine evaluation of infertile men. Urology 1997;50:659-664.

Snyder PJ, Rudenstein RS, Gardner DF, et al: Repetitive infusion of gonadotropin-releasing hormone distinguishes hypothalamic from pituitary hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 1979;48:864-868.

Spark RF, Wills CA, O'Reilly G, et al: Hyperprolactinaemia in males with and without pituitary macroadenomas. Lancet 1982;2:129-132.

Turner TT, Jones CE, Howards SS, et al: On the androgen microenvironment of maturing spermatozoa. Endocrinology 1984:115:1925-1932.

Urban MD, Lee PA. Migeon CJ: Adult height and fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia. N Engl J Med 1978,299: 1392-1396.

Wang C, Lam KS, Ma JT, el al: Long-term treatment of hyperprolactinaemia with bromocriptine: Effect of drug withdrawal. Clin Endocrinol (Oxf) 1987;27:363-371.

Whitcomb RW, Crowley WF Jr: Male hypogonadotropic hypogonadism. Endocrinol Metab Clin North Am 1993,22:125-143.

Yoshida KI, Yano M, Chiba K, et al: CAG repeat length in the androgen receptor gene is enhanced in patients with idiopathic azoospermia. Urology 1999;54:1078-1081.

Trastornos de la espermatogénesis

Alteraciones cromosómicas

Baghdassarian A, Bayard F, Borgaonkar DS, et al: Testicular function in XYY men. Johns Hopkins Med J 1975;136:15-24.

Balodimos MC, Lisco H, Irwin I, et al: XYY karyotype in a case of familial hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 1966;26:443-452.

Becker KL, Hoffman DL, Underdahl LO, et al: Klinefelter's syndrome: clinical and laboratory findings in 50 patients. Arch Intern Med 1966; 118:314-321.

Blanco J, Rubio C, Simon C, et al: Increased incidence of disomic sperm nuclei in a 47,XYY male assessed by fluorescent in situ hybridization (FISH). Hum Genel 1997;99:413-416.

Blumberg BD, Shulkin JD, Rotter JI, et al: Minor chromosomal variants and major chromosomal anomalies in couples with recurrent abortion. Am I Hum Genet 1982;34:948-960.

Brandell RA, Mielnik A, Liotta D, et al: AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: Preliminary report of a prognostic genetic test. Hum Reprod 1998;13:2812-2815.

Chandley AC: The chromosomal basis of human infertility. Br Med Bull 1979;35:181-186.

Chang PL, Sauer MV, Brown S: Y chromosome microdeletion in a father and his four infertile sons. Hum Reprod 1999:14:2689-2694.

Chopra PL, Tulchinsky D, Greenway FL: Estrogen-androgen imbalance in hepatic cirrhosis: Studies in 13 male patients. Ann Intern Med 1973;79:198-203.

Collins E, Turner G: The Noonan syndrome–a review of the clinical and genetic features of 27 cases. J Pediatr 1973;83:941-950.

Cozzi J, Chevret E, Rousseaux S, et al: Achievement of meiosis in XXY germ cells: Study of 543 sperm karyotypes from an XY/XXY mosaic patient. Hum Genet 1994;93:32-34.

de la Chapelle A: The etiology of maleness in XX men. Hum Genet 1981;58:105-116.
Elliott DJ, Millar MR, Oghene K, et al: Expression of RBM in the nuclei of human germ cells is dependent on a critical region of the Y chromosome long arm. Proc Natl Acad Sci U S A 1997;94:3848-3853.
Estop AM, Munne S, Cieply KM, et al: Meiotic products of a Klinefelter 47,XXY male as determined by sperm fluorescence in-situ hybridization analysis. Hum Reprod 1998;13:124-127.
Ferlin A, Moro E, Garolla A, et al: Human male infertility and Y chromosome deletions: Role of the AZF-candidate genes DAZ, RBM and DFFRY. Hum Reprod 1999;14:1710-1716.
Foresta C, Ferlin A, Moro E: Deletion and expression analysis of AZFa genes on the human Y chromosome revealed a major role for DBY in male infertility. (In Process citation.) Hum Mol Genet 2000; 9:1161-1169.
Foresta C, Galeazzi C, Bettella A, et al: High incidence of sperm sex chromosomes aneuploidies in two patients with Klinefelter's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:203-205.
Fortuny A, Carrio A, Soler A, et al: Detection of balanced chromosome rearrangements in 445 couples with repeated abortion and cytogenetic prenatal testing in carriers. Fertil Steril 1988;49:774-779.
Foss GL, Lewis FJ: A study of four cases with Klinefelter's syndrome, showing motile spermatozoa in their ejaculates. J Reprod Fertil 1971; 25:401-408.
Freyne A, O'Connor A: XYY genotype and crime: 2 cases. Med Sci Law 1992;32:261-8263.
Gotz MJ, Johnstone EC, Ratcliffe SG: Criminality and antisocial behaviour in unselected men with sex chromosome abnormalities. Psychol Med 1999;29:953-962.
Habermann B, Mi HF, Edelmann A, et al: DAZ (Deleted in AZoospermia) genes encode proteins located in human late spermatids and in sperm tails. Hum Reprod 1998;13:363-369.
Han TH, Ford JH, Flaherty SP, et al: A fluorescent in situ hybridization analysis of the chromosome constitution of ejaculated sperm in a 47,XYY male. Clin Genet 1994;45:67-70.
Harari O, Bourne H, Baker G, et al: High fertilization rate with intracytoplasmic sperm injection in mosaic Klinefelter's syndrome. Fertil Steril 1995:63:182-184.
Hasle H, Mellemgaard A, Nielsen J, et al: Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. Br J Cancer 1995;71:416-420.
Hook EB: Behavioral implications of the human XYY genotype. Science 1973;179:139-150.
Huang B, Wang S, Ning Y, et al: Autosomal XX sex reversal caused by duplication of SOX9. Am J Med Genet 1999;87:349-353.
Hultborn R, Hanson C, Kopf I, et al: Prevalence of Klinefelter's syndrome in male breast cancer patients. Anticancer Res 1997;17:4293-4297.
Hulten M, Eliasson R, Tillinger KG: Low chiasma count and other meiotic irregularities in two infertile 46, XY men with spermatogenic arrest. Hereditas 1970;65:285-290.
Jacobs PA, Brunton M, Melville MM, et al: Aggressive behavior, mental sub-normality and the XYY male. Nature 1965;208:1351-1352.
Jiang MC, Lien YR, Chen SU, et al: Transmission of de novo mutation of the deleted in azoospermia genes from a severely oligozoospermic male to a son via intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril 1999; 71:1029-1032.
Kent-First M, Muallem A, Shultz J, et al: Defining regions of the Y-chromosome responsible for male infertility and identification of a fourth AZF region (AZFd) by Y-chromosome microdeletion detection. Mol Reprod Dev 1999;53:27-41.
Klinefelter HG Jr, Reifenstein EC Jr, Albright F: Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-Leydigism and increased secretion of follicle-stimulating hormone. J Clin Endocrinol 1942;2:615.
Koulischer L, Schoysman R: Chromosomes and human infertility: I. Mitotic and meiotic chromosome studies in 202 consecutive male patient. Clin Genet 1974;5:116-126.
Krausz C, Quintana-Murci L, Barbaux S, et al: A high frequency of Y chromosome deletions in males with nonidiopathic infertility. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3606-3612.
Laron Z, Dickerman Z, Zamir R, et al: Paternity in Klinefelter's syndrome–a case report. Arch Androl 1982;8:149-151.
Lim AS, Fong Y, Yu SL: Analysis of the sex chromosome constitution of sperm in men with a 47,XYY mosaic karyotype by fluorescence in situ hybridization. Fertil Steril 1999;72:121-123.
Lopez M, Torres L, Mendez JP, et al: Clinical traits and molecular findings in 46,XX males. Clin Genet 1995;48:29-34.
Lundberg PO, Wahlstrom J: Hormone levels in men with extra Y chromosomes. Lancet 1970:2:1133.
Ma K, Inglis JD, Sharkey A, et al: A Y chromosome gene family with RNA-binding protein homology: Candidates for the azoospermia factor AZF controlling human spermatogenesis. Cell 1993;75:1287-1295.
Menke DB, Mutter GL, Page DC: Expression of DAZ, an azoospermia factor candidate. in human spermatogonia. Am J Hum Genet 1997; 60:37-241.
Nielsen J, Wohlert M: Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: Results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. Hum Genet 1991;87:81-83.
Ogata T, Muroya K, Tsukahara M: Noonan syndrome: Genotype analysis of the Noonan syndrome critical region at chromosome 12q in a three-generation family. (Letter.) Am J Med Genet 1998;79:153-154.
Okada H, Fujioka H, Tatsumi N, et al: Klinefelter's syndrome in the male infertility clinic. Hum Reprod 1999;14:946-952.
Page DC, Silber S, Brown LG: Men with infertility caused by AZFc deletion can produce sons by intracytoplasmic sperm injection but are likely to transmit the deletion and infertility. Hum Reprod 1999;14: 1722-1726.
Palermo GD, Schlegel PN, Sills ES, et al: Births after intracytoplasmic injection of sperm obtained by testicular extraction from men with nonmosaic Klinefelter's syndrome. N Engl J Med 1998;338:588-590.
Paulsen CA, Gordon DL, Carpenter RW, et al: Klinefelter's syndrome and its variants: A hormonal and chromosomal study. Recent Prog Horm Res 1968;24:321-363.
Pearson PL, Ellis JD, Evans HJ: A gross reduction in chiasma formation during meiotic prophase and a defective DNA repair mechanism associated with a case of human male infertility. Cytogenetics 1970; 9:460-467.
Perez-Palacios G, Medina M, Ullao-Aguirre A, et al: Gonadotropin dynamics in XX males. J Clin Endocrinol Metab 1981;53:254-257.
Plymate SR, Bremner WJ, Paulsen CA: The association of D-group chromosomal translocations and detective spermatogenesis. Fertil Steril 1976;27:139-144.
Price WH, Strong JA, Whatmore PB, et al: Criminal patients with XYY sex-chromosome complement. Lancet 1966;1:565-566.
Reubinoff BE, Abeliovich D, Werner M, et al: A birth in non-mosaic Klinefelter's syndrome after testicular fine needle aspiration, intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis. Hum Reprod 1998;13:1887-1892.
Riccardi VM, Grum CM: The prune belly anomaly: Heterogeneity and superficial X-linkage mimicry. J Med Genet 1977;14:266-270.
Ron-El R, Friedler S, Strassburger D, et al: Birth of a healthy neonate following the intracytoplasmic injection of testicular spermatozoa from a patient with Klinefelter's syndrome. Hum Reprod 1999:14: 368-370.
Santen RJ, DeKretser DM, Paulsen CA, et al: Gonadotrophins and testosterone in the XYY syndrome. Lancet 1970;2:371.
Sarto G, Therman E: Large translocation t(3q–:4p+) as probable cause for semisterility. Fertil Steril 1976;27:784-788.
Silber SJ, Alagappan R, Brown LG, et al: Y chromosome deletions in azoospermic and severely oligozoospermic men undergoing intracytoplasmic sperm injection after testicular sperm extraction. Hum Reprod 1998;13:3332-3337.
Skakkebaek NE, Bryant JI, Philip J: Studies on meiotic chromosomes in infertile men and controls with normal karyotypes. J Reprod Fertil 1973b;35:23-36.
Skakkebaek NE, Zeuthen E, Nielsen J, et al: Abnormal spermatogenesis in XYY males: A report on 4 cases ascertained through a population study. Fertil Steril 1973a;24:390-395.
Stenchever MA, Macintyre MN: A normal XYY man. Lancet 1969; 1:680.
Stuppia L, Calabrese G, Franchi PG, et al: Widening of a Y-chromosome interval-6 deletion transmitted from a father to his infertile son accounts for an oligozoospermia critical region distal to the RBM 1 and DAZ genes. (Letter.) Am J Hum Genet 1996;59:1393-1395.
Theilgaard A: A psychological study of the personalities of XYY- and XXY-men. Acta Psychiatr Scand Suppl 1984;315:1-133.
Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, et al: Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. Hum Mol Genet 1996;5:933-943.

Walzer S, Gerald PS: Social class and frequency of XYY and XXY. Science 1975:190:1228-1229.
Wang C, Baker HW, Burger HG, et al: Hormonal studies in Klinefelter's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 1975:4:399-411.

Anorquidia, criptorquidia y torsión testicular

Anderson MJ, Dunn JK, Lipshultz LI, et al: Semen quality and endocrine parameters after acute testicular torsion. J Urol 1992;147:1545-1550.
Aynsley-Green A, Zachmann M, Illig R, et al: Congenital bilateral anorchia in childhood: A clinical, endocrine and therapeutic evaluation of twenty-one cases. Clin Endocrinol (Oxf) 1976;5:381-391.
Barada JH, Weingarten JL, Cromie WJ: Testicular salvage and age-related delay in the presentation of testicular torsion. J Urol 1989;142: 746-748.
Canlorbe P, Toublanc JE, Roger M, et al: [Endocrine function in 125 cases of cryptorchism]. Ann Med Interne (Paris) 1974;125:365-369.
Cendron M, Keating MA, Huff DS, et al: Cryptorchidism, orchiopexy and infertility: A critical long-term retrospective analysis. J Urol 1989;142:59-562.
Chilvers C, Dudley NE, Gough MH, et al: Undescended testis: The effect of treatment on subsequent risk of subfertility and malignancy. J Pediatr Surg 1986:21:691-696.
Dominguez C, Martinez VM, Estornell F, et al: Histological study in contralateral testis of prepuberal children following unilateral testicular torsion. Eur Urol 1994:26:160-163.
Hadziselimovic F: Cryptorchidism: Management and Implications. New York, Springer-Verlag, 1983.
Hadziselimovic F, Geneto R, Emmons LR: Increased apoptosis in the contralateral testes of patients with testicular torsion as a factor for infertility. J Urol 1998;160:1158-1160.
Hadziselimovic F, Hecker E, Herzog B: The value of testicular biopsy in cryptorchidism. Urol Res 1984;12:171-174.
Hadziselimovic F, Snyder H, Duckett J, et al: Testicular histology in children with unilateral testicular torsion. J Urol 1986;136:208-210.
Heindel RM, Pakyz RE, Cosentino MJ: Spermatic cord torsion: Contralateral testicular degeneration at various ages in the rat. J Androl 1990;11:506-513.
Huff DS, Hadziselimovic F, Duckett JW, et al: Gem cell counts in semithin sections of biopsies of 115 unilaterally cryptorchid testes: The experience from the Children's Hospital of Philadelphia. Eur J Pediatr 1987:146(Suppl 2):S25-S27.
John Radcliffe Hospital Cryptorchidism Study Group: Cryptorchidism: A prospective study of 7500 consecutive male births. Arch Dis Child 1992:67:892-899.
Kumar D, Bremner DN, Brown PW: Fertility after orchiopexy for cryptorchidism: A new approach to assessment. Br J Urol 1989:64:516-520.
Lipshultz LI: Cryptorchidism in the subfertile male. Fertil Steril 1976; 27:609-620.
Lipshultz LI, Caminos-Torres R, Greenspan CS, et al: Testicular function after orchiopexy for unilaterally undescended testis. N Engl J Med 1976;295:15-18.
Lobaccaro JM, Medlej R, Berta P, et al: PCR analysis and secuencing of the SRY sex determining gene in four patients with bilateral congenital anorchia. Clin Endocrinol (Oxf) 1993;38:197-201.
Nagler HM, White RD: The effect of testicular torsion on the contralateral testis. J Urol 1982;128:1343-1348.
Okuyama A, Nonomura N, Nakamura M, et al: Surgical management of undescended testis: Retrospective study of potential fertility in 274 cases. J Urol 1989;142:749-751.
Puri P, Barton D, O'Donnell B: Prepuberal testicular torsion: Subsecuent fertility. J Pediatr Surg 1985:20:598-601.
Puri P, O'Donnell B: Semen analysis of patients who had orchidopexy at or after seven years of age. Lancet 1988;2:1051-1052.
Scorer CG, Farrington HG: Congenital Deformities of the Testis and Epididymis. London, Butterworths, 1971.
Thomas WE, Cooper MJ, Crane GA, et al: Testicular exocrine malfunction after torsion. Lancet 1984;2:1357-1360.
Turner TT: On unilateral testicular and epididymal torsion: No effect on the contralateral testis. J Urol 1987;138:1285-1290.

Varicocele

Aafjes JH, van der Vijver JC: Fertility of men with and without a varicocele. Fertil Steril 1985 43:901-904.
Ahlberg NE, Bartley O, Chidekel N: Right and left gonadal veins: An anatomical and statistical study. Acta Radiol [Diagn] (Stockh) 1966; 4:593-601.
Ayodeji O, Baker HW: Is there a specific abnormality of sperm morphology in men with varicoceles? Fertil Steril 1986;45:839-842.
Brown JS: Varicocelectomy in the subfertile male: A ten-year experience with 295 cases. Fertil Steril 1976;27:1046-1053.
Chakraborty J, Hikim AP, Jhunjhunwala JS: Stagnation of blood in the microcirculatory vessels in the testes of men with varicocele. J Androl 1985;6:117-126.
Cockett AT, Urry RL, Dougherty KA: The varicocele and semen characteristics. J Urol 1979;121:435-436.
Comhaire F, Vermeulen A: Varicocele sterility: Cortisol and catecholamines. Fertil Steril 1974;25:88-95.
Coolsaet BL: The varicocele syndrome: Venography determining the optimal level for surgical management. J Urol 1980;124:833-839.
Dubin L, Amelar RD: Varicocelectomy: 986 cases in a twelve-year study. Urology 1977:10:446-449.
Glezerman M, Rakowszczyk M, Lunenfeld B, et al: Varicocele in oligospermic patients: Pathophysiology and results after ligation and division of the internal spermatic vein. J Urol 1976:115:562-565.
Gorelick JI, Goldstein M: Loss of fertility in men with varicocele. Fertil Steril 1993;59:613-616.
Green KF, Turner TT, Howards SS: Varicocele: Reversal of the testicular blood flow and temperature effects by varicocele repair. J Urol 1984;131:1208-1211.
Grillo-Lopez AJ: Primary right varicocele. J Urol 1971-105:540-541.
Hargreave T: Varicocele: Overview and Commentary on the Results of the World Health Organization Varicocele Trial. Curr Adv Androl 1997:6:31-44.
Howards SS: Treatment of male infertility. N Engl J Med 1995;332: 312-317.
Hudson RW, Crawford VA, McKay DE: The gonadotropin response of men with varicoceles to a four-hour infusion of gonadotropin-releasing hormone. Fertil Steril 1981:36:633-637.
Jarow JP, Coburn M, Sigman M: Incidence of varicoceles in men with primary and secondary infertility. Urology 1996:47:73-76.
Kass EJ, Belman AB: Reversal of testicular growth failure by varicocele ligation. J Urol 1987: 137:475-476.
Kim ED, Leibman BB, Grinblat DM. et al: Varicocele repair improves semen parameters in azoospermic men with spermatogenic failure. J Urol 1999:162:737-740.
Klaiber EL, Broverman DM, Pokoly TB, et al: Interrelationships of cigarette smoking, testicular varicoceles, and seminal fluid indexes. Fertil Steril 198747:481-486.
Lyon RP, Marshall S, Scott MP: Varicocele in childhood and adolescence: Implication in adulthood infertility? Urology 1982:19:641-644.
MacLeod J: Seminal cytology in the presence of varicocele. Fertil Steril 1965:16:735-757.
Madgar I, Weissenberg R, Lunenfeld B, et al: Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. Fertil Steril 1995;63:120-124.
Marks JL, McMahon R, Lipshultz LI: Predictive parameters of successful varicocele repair. J Urol 1986;136:609-612.
Marmar JL, Khn Y: Subinguinal microsurgical varicocelectomy: A technical critique and statistical analysis of semen and pregnancy data. J Urol 1994;152:1127-1132.
Matthews GJ, Matthews ED, Goldstein M: Induction of spermatogeneis and achievement of pregnancy after microsurgical varicocelectomy in men with azoospermia and severe oligoasthenospermia. Fertil Steril 1998;70:71-75.
Mehan DJ: Results of ligation of internal spermatic vein in the treatment of infertility in azoospermic patients. Fertil Steril 1976;27:110-114.
Mieusset R, Bujan L, Plantavid M, et al: Increased levels of serum follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone associated with intrinsic testicular hyperthermia in oligospermic infertile men. J Clin Endocrinol Metab 1989;68:419-425.
Netto Junior NR, Fakiani EP, Lemos GC: Varicocele: Clinical or surgical treatment? Int J Fertil 1984;29:164-167.
Nieschlag E, Henle L. Fischedick A, et al: Update on treatment of varicocele: Counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. Hum Reprod 1998;13:2147-2150.
Nilsson S, Edvinsson A, Nilsson B: Improvement of semen and pregnancy rate after ligation and division of the internal spermatic vein: Fact or fiction? Br J Urol 1979;51:591-596.

Okuyama A, Nakamura M, Namiki M, et al: Surgical repair of varicocele at puberty: Preventive treatment for fertility improvement. J Urol 1988:139:562-564.
Peng BC, Tomashefsky P, Nagler HM: The cofactor effect: Varicocele and infertility. Fertil Steril 199054:143-148.
Portuondo JA, Calabozo M, Echanojauregui AD: Morphology of spermatozoa in infertile men with and without varicocele. J Androl 1983; 4:312-315.
Rodriguez-Rigau LJ, Smith KD, Steinberger E: Varicocele and the morphology of spermatozoa. Fertil Steril 1981;35:54-57.
Saypol DC, Howards SS, Turner TT, et al: Influence of surgically induced varicocele on testicular blood flow, temperature, and histology in adult rats and dogs. J Clin Invest 1981:68:39-45.
Schlegel PN: Is assisted reproduction the optimal treatment for varicocele-associated male infertility? A cost-effectiveness analysis. Urology 1997;49:83-90.
Sigman M, Jarow JP: Ipsilateral testicular hypotrophy is associated with decreased sperm counts in infertile men with varicoceles. J Urol 1997:158:605-607.
Steckel J, Dicker AP, Goldstein M: Relationship between varicocele size and response to varicocelectomy. J Urol 1993;149:769-771.
Stephenson JD, O'Shaughnessy EJ: Hypospermia and its relationship to varicocele and intrascrotal temperature. Fertil Steril 1968;19:110-117.
Swerdloff RS, Walsh PC: Pituitary and gonadal hormones in patients with varicocele. Fertil Steril 1975;26:1006-1012.
Tessler AN, Krahn HP: Varicocele and testicular temperature. Fertil Steril 1960;17:201-203.
Tulloch WS: Varicocele in subfertility: Results of treatment. BMJ 1955; 2:356.
Witt MA, Lipshultz LI: Varicocele: A progressive or static lesion? Urology 1993;42:541-543.
World Health Organization: The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organization. Fertil Steril 1992;57:1289-1293.
Yamaguchi M, Sakatoku J, Takihara H: The application of intrascrotal deep body temperature measurement for the noninvasive diagnosis of varicoceles. Fertil Steril 1989;52:295-301.
Zorgniotti AW, MacLeod J: Studies in temperature, human semen quality, and varicocele. Fertil Steril 1973;24:854-863.

Síndrome de células de Sertoli solas, orquitis y distrofia miotónica

Beard CM, Benson RC Jr, Kelalis PP, et al: The incidence and outcome of mumps orchitis in Rochester, Minnesota, 1935 to 1974. Mayo Clin Proc 1977;52:3-7.
Buxton J, Shelbourne P, Davies J, et al: Detection of an unstable fragment of DNA specific to individuals with myotonic dystrophy. Nature 1992;355:547-548.
Casella R, Leibundgut B, Lehmann K, et al: Mumps orchitis: Report of a mini-epidemic. J Urol 1997;158:2158-2161.
Drucker WD, Blanc WA, Rowland MM, et al: The testis in myotonic muscular dystrophy: A clinical and pathologic study with a comparison with Klinefelter's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1963;23:59.
Hortas ML, Castilla JA, Gil MT, et al: Decreased sperm function of patients with myotonic muscular dystrophy. Hum Reprod 2000;15:445-448.
Jansen G, Willems P, Coerwinkel M, et al: Gonosomal mosaicism in myotonic dystrophy patients: Involvement of mitotic events in (CTG)n repeat variation and selection against extreme expansion in sperm. Am J Hum Genet 1994;54:575-585.
Ku JH, Kim YH, Jeon YS, et al: The preventive effect of systemic treatment with interferon-alpha2B for infertility from mumps orchitis. BJU Int 1999;84:839-842.
Lin YM, Hsu CC, Lin JS: Successful testicular sperm extraction and fertilization in an azoospermic man with postpubertal mumps orchitis. BJU Int 1999;83:526-527.
Mahler C, Parizel G: Hypothalamic-pituitary function in myotonic dystrophy. J Neurol 1982;226:233-242.
McKendrick GD, Nishtar T: Mumps orchitis and sterility. Public Health 1966;80:277-278.
Rothman CM, Sims CA, Stotts CL: Sertoli cell only syndrome 1982. Fertil Steril 1982;38:388-390.
Tournaye H, Verheyen G, Nagy P, et al: Are there any predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients? Hum Reprod 1997;12:80-86.
Vicari E, Mongioi A: Effectiveness of long-acting gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment in combination with conventional therapy on testicular outcome in human orchitis/epididymo-orchitis. Hum Reprod 1995; 10:2072-2078.

Gonadotoxinas

Avarbock MR, Brinster CJ, Brinster RL: Reconstitution of spermatogenesis from frozen spermatogonial stem cells. Nat Med 1996;2:693-696.
Benoff S, Cooper GW, Hurley I, et al: The effect of calcium ion channel blockers on sperm fertilization potential. Fertil Steril 1994;62: 606-617.
Berthelsen JG, Skakkebaek NE: Gonadal function in men with testis cancer. Fertil Steril 1983;39:68-75.
Birnie GG, McLeod Tl, Watkinson G: Incidence of sulphasalazine-induced male infertility. Gut 1981;22:452-455.
Bokemeyer C, Schmoll HJ, van Rhee J, et al: Long-term gonadal toxicity after therapy for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. Ann Hematol 1994;68:105-110.
Bolumar F, Olsen J, Boldsen J: Smoking reduces fecundity: A European multicenter study on infertility and subfecundity: The European Study Group on Infertility and Subfecundity. Am J Epidemiol 1996; 143:578-587.
Bracken MB, Eskenazi B, Sachse K, et al: Association of cocaine use with sperm concentration, motility, and morphology. Fertil Steril 1990;53:315-322.
Chia SE, Lim ST, Tay SK, et al: Factors associated with male infertility: A case-control study of 218 infertile and 240 fertile men. Br J Obstet Gynecol 2000;107:55-61.
Close CE, Roberts PL, Berger RE: Cigarettes, alcohol and marijuana are related to pyospermia in infertile men. J Urol 1990;144:900-903.
Coscrove MD, Benton B, Henderson BE: Male genitourinary abnormalities and maternal diethylstilbestrol. J Urol 1977;117:220-222.
Curtis KM, Savitz DA, Arbuckle TE: Effects of cigarette smoking, caffeine consumption, and alcohol intake on fecundability. Am J Epidemiol 1997;146:32-41.
De Celis R, Feria-Velasco A, Gonzalez-Unzaga M, et al: Semen quality of workers occupationally exposed to hydrocarbons. Fertil Steril 2000;73:221-228.
Dikshit RK, Buch JG, Mansuri SM: Effect of tobacco consumption on semen quality of a population of hypofertile males. Fertil Steril 1987; 48:334-336.
Drasga RE, Einhorn LH, Williams SD, et al: Fertility after chemotherapy for testicular cancer. J Clin Oncol 1983;1:179-183.
Dunphy BC, Barratt CL, Cooke ID: Male alcohol consumption and fecundity in couples attending an infertility clinic. Andrologia 1991;23: 219-221.
Evans HJ, Fletcher J, Torrance M, et al: Sperm abnormalities and cigarette smoking. Lancet 1981;1:627-629.
Fossa SD, Aass N, Kaalhus O: Long-term morbidity after infradiaphragmatic radiotherapy in young men with testicular cancer. Cancer 1989;64:404-408.
Fossa SD, Ous S, Abyholm T, et al: Post-treatment fertility in patients with testicular cancer: II. Influence of cis-platin-based combination chemotherapy and of retroperitoneal surgery on hormone and sperm cell production. Br J Urol 1985;57:210-214.
Fraser LR: Mechanisms controlling mammalian fertilization. Oxf Rev Reprod Biol 1984;6:174-225.
Gordon GG, Altman K, Southren AL, et al: Effect of alcohol (ethanol) administration on sex-hormone metabolism in normal men. N Engl J Med 1976;295:793-797.
Goverde HJ, Dekker HS, Janssen HJ, et al: Semen quality and frequency of smoking and alcohol consumption–an explorative study. Int J Fertil Menopausal Stud 1995;40:135-138.
Hahn EW, Feingold SM, Simpson L, et al: Recovery from aspermia induced by low-dose radiation in seminoma patients. Cancer 1982;50: 337-340.
Hallak J, Kolettis PN, Sekhon VS, et al: Cryopreservation of sperm from patients with leukemia: Is it worth the effort? Cancer 1999;85: 1973-1978.
Harmon J, Aliapoulios MA: Gynecomastia in marihuana users. N Engl J Med 1972;287:936.

Hembree WC, Zeidenbert P, Nahas G: Marijuana effects on human gonadal function. In Nahas G, Poton WDM, Indanpaan-Heittila J (eds): Marijuana: Chemistry, Biochemistry, and Cellular Effects. New York, Springer-Verlag, 1976, pp 521-527.
Hendry WF, Stedronska J, Jones CR, et al: Semen analysis in testicular cancer and Hodgkin's disease: Pre- and post-treatment findings and implications for cryopreservation. Br J Urol 1983;55:769-773.
Hershlag A, Cooper GW, Benoff S: Pregnancy following discontinuation of a calcium channel blocker in the male partner. Hum Reprod 1995;10:599-606.
Jensen TK, Henriksen TB, Hjollund NH, et al: Adult and prenatal exposures to tobacco smoke as risk indicators of fertility among 430 Danish couples. Am J Epidemiol 1998b;148:992-997.
Jensen TK, Henriksen TB, Hjollund NH, et al: Caffeine intake and fecundability: A follow-up study among 430 Danish couples planning their first pregnancy. Reprod Toxicol 1998c;12:289-295.
Jensen TK, Hjollund NH, Henriksen TB, et al: Does moderate alcohol consumption affect fertility? Follow up study among couples planning first pregnancy. BMJ 1998a;317:505-510.
Johnson DH, Linde R, Hainsworth JD, et al: Effect of a luteinizing hormone releasing hormone agonist given during combination chemotherapy on posttherapy fertility in male patients with lymphoma: Preliminary observations. Blood 1985;65:832-836.
Kader HA, Rostom AY: Follicle stimulating hormone levels as a predictor of recovery of spermatogenesis following cancer therapy. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1991;3:37-40.
Katsoff D, Check JH: A challenge to the concept that the use of calcium channel blockers causes reversible male infertility. Hum Reprod 1997;12:1480-1482.
Kim Y, Park J, Moon Y: Hematopoietic and reproductive toxicity of 2-bromopropane, a recently introduced substitute for chlorofluorocarbons. Toxicol Lett 1999;108:309-313.
Kreuser ED, Xiros N, Hetzel WD, et al: Reproductive and endocrine gonadal capacity in patients treated with COPP chemotherapy for Hodgkin's disease. J Cancer Res Clin Oncol 1987;113:260-266.
Lancranjan I, Popescu HI, Gavanescu O, et al: Reproductive ability of workmen occupationally exposed to lead. Arch Environ Health 1975; 30:396-401.
Lass A, Akagbosu F, Abusheikha N, et al: A programme of semen cryopreservation for patients with malignant disease in a tertiary infertility centre: Lessons from 8 years' experience. Hum Reprod 1998;13: 3256-3261.
Lipshultz LI, Ross CE, Whorton D, et al: Dibromochloropropane and its effect on testicular function in man. J Urol 1980;124:464-468.
Marshburn PB, Sloan CS, Hammond MG: Semen quality and association with coffee drinking, cigarette smoking, and ethanol consumption. Fertil Steril 1989;52:162-165.
Meistrich ML, Wilson G, Mathur K, et al: Rapid recovery of spermatogenesis after mitoxantrone, vincristine, vinblastine, and prednisone chemotherapy for Hodgkin's disease. J Clin Oncol 1997;15:3488-3495.
Mendelson JH, Mello NK, Ellingboe J: Effects of acute alcohol intake on pituitary-gonadal hormones in normal human males. J Pharmacol Exp Ther 1977;202:676-682.
Merino G, Lira SC, Martinez-Chequer JC: Effects of cigarette smoking on semen characteristics of a population in Mexico. Arch Androl 1998;41:11-15.
Nelson WO, Bunge RB: The effect of therapeutic dosages of nitrofurantoin upon spermatogenesis in man. J Urol 1957:77:275-282.
Nelson WO, Steinburger E: The effect of Furadroxyl upon the testis of the rat. Anat Rec 1952;112:367.
Nijman JM, Schraffordt KH, Kremer J, et al: Gonadal function after surgery and chemotherapy in men with stage II and III nonseminomatous testicular tumors. J Clin Oncol 1987;5:651-656.
Nygaard R, Clausen N, Siimes MA, et al: Reproduction following treatment for childhood leukemia: A population-based prospective cohort study of fertility and offspring. Med Pediatr Oncol 1991;19:459-466.
Ohl DA, Sonksen J: What are the chances of infertility and should sperm be banked? Semin Urol Oncol 1996;14:36-44.
Olsen J, Bolumar F, Boldsen J, et al: Does moderate alcohol intake reduce fecundability? A European multicenter study on infertility and subfecundity. European Study Group on Infertility and Subfecundity. Alcohol Clin Exp Res 1997;21:206-212.
Osser S, Beckman-Ramirez A, Liedholm P: Semen quality of smoking and non-smoking men in infertile couples in a Swedish population. Acta Obstet Gynecol Scand 1992;71:215-218.
Parvinen M, Lahdetie J, Parvinen LM: Toxic and mutagenic influences on spermatogenesis, Arch Toxicol Suppl 1984;7:128-139.
Pont J, Albrecht W: Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancer. Fertil Steril 1997;68:1-5.
Riley SA, Lecarpentier J, Mani V, et al: Sulphasalazine induced seminal abnormalities in ulcerative colitis: Results of mesalazine substitution. Gut 1987;28:1008-1012.
Robbins WA, Meistrich ML, Moore D, et al: Chemotherapy induces transient sex chromosomal and autosomal aneuploidy in human sperm. Nat Genet 1997;16:74-78.
Rodriguez-Rigau LJ, Smith KD, Steinberger E: Cigarette smoking and semen quality. Fertil Steril 1982;38:115-116.
Roeser HP, Stocks AE, Smith AJ: Testicular damage due to cytotoxic drugs and recovery after cessation of therapy. Aust N Z J Med 1978;8:50-54.
Rowley MJ, Leach DR, Warner GA, et al: Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. Radiat Res 1974,59:665-678.
Rustin GJ, Pektasides D, Bagshawe KD, et al: Fertility after chemotherapy for male and female germ cell tumours. Int J Androl 1987;10: 389-392.
Sandeman TF: The effects of X irradiation on male human fertility. Br J Radiol 1966;39:901-907.
Senturia YD, Peckham CS, Peckham MJ: Children fathered by men treated for testicular cancer. Lancet 1985;2:766-769.
Sharpe RM, Skakkebaek NE: Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? Lancet 1993;341: 1392-1395.
Telisman S, Cvitkovic P, Jurasovic J, et al: Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. Environ Health Perspect 2000;108:45-53.
Thonneau P, Bujan L, Multigner L, et al: Occupational heat exposure and male fertility: A review. Hum Reprod 1998;13:2122-2125.
Tiemessen CH, Evers JL, Bots RS: Tight-fitting underwear and sperm quality. Lancet 1996;347:1844-1845.
Toovey S, Hudson E, Hendry WF, et al: Sulphasalazine and male infertility: Reversibility and possible mechanism. Gut 1981;22:445-451.
Toth A: Reversible toxic effect of salicylazosulfapyridine on semen quality. Fertil Steril 1979;31:538-540.
Van Thiel DH, Gavaler JS, Smith WI Jr, et al: Hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction in men using cimetidine. N Engl J Med 1979; 300:1012-1015.
Vine MF, Tse CK, Hu P, et al: Cigarette smoking and semen quality. Fertil Steril 1996;65:835-842.
Wang C, McDonald V, Leung A, et al: Effect of increased scrotal temperature on sperm production in normal men. Fertil Steril 1997;68: 334-339.
Waxman J: Chemotherapy and the adult gonad: A review. J R Soc Med 1983;76:144-148.
Waxman J: Preserving fertility in Hodgkin's disease. Baillieres Clin Haematol 1987;1:185-190.
Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR, et al: Fertility in men exposed prenatally to diethylstilbestrol. N Engl J Med 1995:332:1411-1416.

Infertilidad idiopática

Aafjes JH, van de Vijver JC, Brugman FW, et al: Double-blind crossover treatment with mesterolone and placebo of subfertile oligozoospermic men: Value of testicular biopsy. Andrologia 1983;15:531-535.
Abel BJ, Carswell G, Elton R, et al: Randomised trial of clomiphene citrate treatment and vitamin C for male infertility. Br J Urol 1982;54: 780-784.
AinMelk Y, Belisle S, Carmel M, et al: Tamoxifen citrate therapy in male infertility. Fertil Steril 1987;48:113-117.
Aulitzky W, Frick J, Galvan G: Pulsatile luteinizing hormone-releasing hormone treatment of male hypogonadotropic hypogonadism. Fertil Steril 1988;50:480-486.
Badenoch DF, Waxman J, Boorman L, et al: Administration of a gonadotropin releasing hormone analogue in oligozoospermic infertile males. Acta Endocrinol 1988;117:265-267.
Barkay J, Harpaz-Kerpel S, Ben-Ezra S, et al: The prostaglandin inhibitor effect of antiinflammatory drugs in the therapy of male infertility. Fertil Steril 1984;42:406-411.
Check JH, Chase JS, Nowroozi K, et al: Empirical therapy of the male with clomiphene in couples with unexplained infertility. Int J Fertil 1989;34:120-122.

Clark RV, Sherins RJ: Treatment of men with idiopathic oligozoospermic infertility using the aromatase inhibitor, testolactone: Results of a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial with crossover. J Androl 1989;10:240-247.

Collins JA, Wrixon W, Janes LB, et al: Treatment–independent pregnancy among infertile couples. N Engl J Med 1983;309:1201-1206.

Comhaire F: Treatment of idiopathic testicular failure with high-dose testosterone undecanoate: A double-blind pilot study. Fertil Steril 1990; 54:689-693.

Crottaz B, Senn A, Reymond MJ, et al: Follicle-stimulating hormone bioactivity in idiopathic normogonadotropic oligoasthenozoospermia: Double-blind trial with gonadotropin-releasing hormone. Fertil Steril 1992;57:1034-1043.

Foss GL, Tindall VR, Birkett JP: The treatment of subfertile men with clomiphene citrate. J Reprod Fertil 1973;32:167-170.

Gerris J, Comhaire F, Hellemans P, et al: Placebo-controlled trial of high-dose Mesterolone treatment of idiopathic male infertility. Fertil Steril 1991;55:603-607.

Glezerman M, Lunenfeld E, Potashnik G, et al: Efficacy of kallikrein in the treatment of oligozoospermia and asthenozoospermia: A double-blind trial. Fertil Steril 1993;60:1052-1056.

Knuth UA, Hönigl W, Bals-Pratsch M, et al: Treatment of severe oligospermia with human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin: A placebo-controlled, double blind trial. J Clin Endocrinol Metab 1987;65:1081-1087.

Krause W, Holland-Moritz H, Schramm P: Treatment of idiopathic oligozoospermia with amoxifen–a randomized controlled study. Int J Androl 1992:15:14-18.

Lenzi A, Culasso F, Gandini L, et al: Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of glutathione therapy in male infertility. Hum Reprod 1991;8:1657-1662.

Micic S, Dotlic R: Evaluation of sperm parameters in clinical trial with clomiphene citrate of oligospermic men. J Urol 1985;133:221-222.

O'Donovan PA, Vandekerckhove P, Lilford RJ, et al: Treatment of male infertilily: Is it effective' Review and meta-analyses of published randomized controlled trials. Hum Reprod 1993;8:1209-1222.

Paulson DF: Cortisone acetate versus clomiphene citrate in pre-germinal idiopathic oligospermia. J Urol 1979;121:432-434.

Rönnberg L: The effect of clomiphene citrate on different sperm parameters and serum hormone levels in preselected infertile men: A controlled double-blind cross-over study. Int J Androl 1980;3:479-486.

Sokol RZ, Petersen G, Steiner BS, et al: A controlled comparison of the efficacy of clomiphene citrate in male infertility. Fertil Steril 1988;49: 865-870.

Soufir JC, Ducot B, Marson J, et al: Levels of seminal free L(–) carnitine in fertile and infertile men. Int J Androl 1984;7:188-197.

Torok L: Treatment of oligospermia with tamoxifen (open and controlled studies). Andrologia 1985;17:497-501.

Vitali G, Parente R, Melotti C: Carnitine supplementation in human idiopathic asthenospermia: Clinical results. Drugs Exp Clin Res 1995;21:157-159.

Wang C, Chan CW, Wong KK, et al: Comparison of the effectiveness of placebo, clomiphene citrate, mesterolone, pentoxifylline, and testosterone rebound therapy for the treatment of idiopathic oligospermia. Fertil Steril 1983;40:358-365.

Willis KJ, London DR, Bevis MA, et al: Hormonal effects of tamoxifen in oligospermic men. J Endocrinol 1977 73:171-178.

World Health Organization: Mesterolone and idiopathic male infertility: A double-blind study. Int J Androl 1989;12:254-264.

World Health Organization: A double-blind trial of clomiphene citrate for the treatment of idiopathic male infertility. Int J Androl 1992: 15:299-307.

Trastornos en la emisión de espermatozoides

Abrahams JI, Solish GI, Boorjian P, et al: The surgical correction of retrograde ejaculation. J Urol 1975;114:888-890.

Belker AM, Jimenez-Cruz DJ, Kelami A, et al: Alloplastic spermatocele: Poor sperm motility in intraoperative epididymal fluid contraindicates prosthesis implantation. J Urol 1986;136:408-409.

Belker AM, Steinbock GS: Transrectal prostate ultrasonography as a diagnostic and therapeutic aid for ejaculatory duct obstruction. J Urol 1990;114:356-358.

Bennett CJ, Seager SW, McGuire EJ: Electroejaculation for recovery of semen after retroperitoneal lymph node dissection: Case report. J Urol 1987:137:513-515.

Brackett NL, Ferrell SM, Aballa TC, et al: An analysis of 653 trials of penile vibratory stimulation in men with spinal cord injury. J Urol 1998:159:1931-1934.

Brindley GS: Electroejaculation: Its technique, neurological implications and uses. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1981:44:9-18.

Dubin L, Amelar RD: Etiologic factors in 1294 consecutive cases of male infertility. Fertil Steril 1971:22:469-474.

Elliott SP, Orejuela F, Hirsch IH, et al: Testis biopsy findings in the spinal cord injured patient. J Urol 2000,163:792-795.

Goldstein M, Schlossberg S: Men with congenital absence of the vas deferens often have seminal vesicles. J Urol 1988;140:85-87.

Greenberg SH, Lipshultz LI, Wein AJ: Experience with 425 subfertile male patients. J Urol 1978;119:507-510.

Hakim LS, Lobel SM, Oates RD: The achievement of pregnancies using assisted reproductive technologies for male factor infertility after retroperitoneal lymph node dissection for testicular carcinoma. Fertil Steril 1995:64:1141-1146.

Hirsch IH, McCue P, Allen J, et al: Quantitative testicular biopsy in spinal cord injured men: Comparison to fertile controls. J Urol 1991; 146:337-341.

Jarow IP: Seminal vesicle aspiration in the management of patients with ejaculatory duct obstruction. J Urol 1994,152:899-901.

Jarow JP: Transrectal ultrasonography in the diagnosis and management of ejaculatory duct obstruction. J Androl 1996;17:467-472.

Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI: Evaluation of the azoospermic patient. J Urol 1989a;142:62-65.

Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI: Evaluation of the azoospermic patient. J Urol 1989b;142:62-65.

Jarow JP, Zagoria RJ: Antegrade ejaculatory duct recanalization and dilation. Urology 1995;46:743-746.

Matsuda T, Horii Y, Yoshida O: Unilateral obstruction of the vas deferens caused by childhood inguinal herniorrhaphy in male infertility patients. Fertil Steril 1992;58:609-613.

Mickle J, Milunsky A, Amos JA, et al: Congenital unilateral absence of the vas deferens: A heterogeneous disorder with two distinct subpopulations based upon aetiology and mutational status of the cystic fibrosis gene. Hum Reprod 1995;10:1728-1735.

Nehra A, Werner MA, Bastuba M, et al: Vibratory stimulation and rectal probe electroejaculation as therapy for patients with spinal cord injury: Semen parameters and pregnancy rates. J Urol 1996;155:554-559.

Ohl DA, Bennett CJ, McCabe M, et al: Predictors of success in electroejaculation of spinal cord injured men. J Urol 1989;142:1483-1486.

Ohl DA, Denil J, Cummins C, et al: Electroejaculation does not impair sperm motility in the beagle dog: A comparative study of electroejaculation and collection by artificial vagina. J Urol 1994;152:1034-1037.

Ohl DA, Menge AC, Jarow JP: Seminal vesicle aspiration in spinal cord injured men: Insight into poor sperm quality. J Urol 1999;162:2048-2051.

Ohl DA, Menge AC, Sonksen J: Penile vibratory stimulation in spinal cord injured men: Optimized vibration parameters and prognostic factors. Arch Phys Med Rehabil 1996;77:903-905.

Rajasekaran M, Hellstrom WJ, Sparks RL, et al: Sperm-damaging effects of electric current: Possible role of free radicals. Reprod Toxicol 1994;8:427-432.

Schlegel PN, Palermo GD, Alikani M, et al: Micropuncture retrieval of epididymal sperm with in vitro fertilization: Importance of in vitro micromanipulation techniques. Urology 1995;46:238-241.

Schlegel PN, Shin D, Goldstein M: Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens. J Urol 1996,155:1644-1648.

Shaban SF, Seager SW, Lipshultz LI: Clinical electroejaculation. Med Instrum 1988;22:77-81.

Shangold GA, Cantor B, Schreiber JR: Treatment of infertility due to retrograde ejaculation: A simple, cost-effective method. Fertil Steril 1990;54:175-177.

Sikka SC, Wang R, Kukuy E, et al: The detrimental effects of electric current on normal human sperm. J Androl 1994;15:145-150.

Silber SJ: Epididymal extravasation following vasectomy as a cause for failure of vasectomy reversal. Fertil Steril 1979;31:309-315.

Silber SJ: Ejaculatory duct obstruction. J Urol 1980;124:294-297.

Silber SJ, Ord T, Balmaceda J, et al: Congenital absence of the vas deferens: The fertilizing capacity of human epididymal sperm. N Engl J Med 1990;323:1788-1792.
Steinberger RE, Ohl DA, Bennett CJ, et al: Nifedipine pretreatment for autonomic dysreflexia during electroejaculation. Urology 1990;36: 228-231.
Temple-Smith PD, Southwick Gl, Yates CA, et al: Human pregnancy by in vitro fertilization (IVF) using sperm aspirated from the epididymis. J In Vitro Fert Embryo Transf 1985;2:119-122.
Wen RQ, Li SQ, Li QK, et al: Congenital absence of vas deferens treated by artificial spermatocele constructed from the tunica vaginalis; report of six cases. Reprod Fertil Dev 1993;5:341-343.
Witt MA, Grantmyre JE, Lomas M, et al: The effect of semen quality of the electrical current and heat generated during rectal probe electroejaculation. J Urol 1992;147:747-749.
Zopfgen A, Priem F, Sudhoff F, et al: Relationship between semen quality and the seminal plasma components carnitine, alpha-glucosidase, fructose, citrate and granulocyte elastase in infertile men compared with a normal population. Hum Reprod 2000;15:840-845.

Trastornos en la función espermática

Bollendorf A, Check IH, Katsoff D, et al: The use of chymotrypsin/galactose to treat spermatozoa bound with anti-sperm antibodies prior to intra-uterine insemination. Hum Reprod 1994;9:484-488.
Clarke GN, Bourne H, Baker HW: Intracytoplasmic sperm injection for treating infertility associated with sperm autoimmunity. Fertil Steril 1997;68:112-117.
Dondero F, Isidori A, Lenzi A, et al: Treatment and follow-up of patients with infertility due to spermagglutinins. Fertil Steril 1979;31: 48-51.
Eliasson R, Mossberg B, Camner P, et al: The immotile-cilia syndrome: A congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. N Engl J Med 1977;297:1-6.
Feneux D, Serres C, Jouannet P: Sliding spermatozoa: A dyskinesia responsible for human infertility? Fertil Steril 1985;44:508-511.
Haas GG Jr, Manganiello P: A double-blind, placebo-controlled study of the use of methylprednisolone in infertile men with sperm-associated immunoglobulins. Fertil Steril 1987;47:295-301.
Hendry WF, Hughes L, Scammell G, et al: Comparison of prednisolone and placebo in subfertile men with antibodies to spermatozoa. Lancet 1990;335:85-88.
Jouannet P, Escaller D, Serres C, et al: Motility of human sperm without outer dynein arms. J Submicrosc Cytol 1983;15:67-71.
Kremer J, Jager S, Kuiken J: Treatment of infertility caused by antisperm antibodies. Int J Fertil 1978;23:270-276.
Lahteenmaki A: In-vitro fertilization in the presence of antisperm antibodies detected by the mixed antiglobulin reaction (MAR) and the tray agglutination test (TAT). Hum Reprod 1993;8:84-88.
Lenzi A, Gandini L, Claroni F, et al: Immunological usefulness of semen manipulation for artificial insemination homologous (AIH) in subjects with antisperm antibodies bound to sperm surface. Andrologia 1988;20:314-321.
Sharma KK, Barratt CL, Pearson MJ, et al: Oral steroid therapy for subfertile males with antisperm antibodies in the semen: Prediction of the responders. Hum Reprod 1995;10:103-109.
Shulman S: Treatment of immune male infertility with methylprednisolone. Lancet 1976;2:1243.
Singh G: Ultrastructural features of round-headed human spermatozoa. Int J Fertil 1992;37:99-102.
Stone S, O'Mahony F, Khalaf Y, et al: A normal livebirth after intracytoplasmic sperm injection for globozoospermia without assisted oocyte activation: Case report. Hum Reprod 2000;15:139-141.
Sturgess JM, Chao J, Wong J, et al: Cilia with defective radial spokes: a cause of human respiratory disease. N Engl J Med 1979;300:53-56.
Toyama Y, Iwamoto T, Yajima M, et al: Decapitated and decaudated spermatozoa in man, and pathogenesis based on the ultrastructure. Int J Androl 2000;23:109-115.

Técnicas de reproducción asistida

Adeghe AJ: Effect of washing on sperm surface autoantibodies. Br J Urol 1987;60:360-363.
Al Hasani S, Ludwig M, Palermo I, et al: Intracytoplasmic injection of round and elongated spermatids from azoospermic patients: Results and review. Hum Reprod 1999;14(Suppl 1):97-107.
Arici A, Byrd W, Bradshaw K, et al: Evaluation of clomiphene citrate and human, chorionic gonadotropin treatment: A prospective, randomized, crossover study during intrauterine insemination cycles. Fertil Steril 1994;61:314-318.
Berg U, Brucker C, Berg FD: Effect of motile sperm count after swim-up on outcome of intrauterine insemination. Fertil Steril 1997;67: 747-750.
Bolton VN, Braude PR, Ockenden K, et al: An evaluation of semen analysis and in-vitro tests of sperm function in the prediction of the outcome of intrauterine AIH. Hum Reprod 1989;4:674-679.
Bonduelle M, Joris H, Hofmans K, et al: Mental development of 201 ICSI children at 2 years of age. Lancet 1998;351:1553.
Bowen JR, Gibson FL, Leslie GI, et al: Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection. Lancet 1998;351:1529-1534.
Centers for Disease Control and Prevention: 1997 Assisted Reproductive Technology Success Rates: National Summary and Fertility Clinic Reports, 2000. Atlanta, CDC, 2000.
Centola GM: Successful treatment of severe oligozoospermia with sperm washing and intrauterine insemination. J Androl 1997;18:448-453.
Chang PL, Sauer MV, Brown S: Y chromosome microdeletion in a father and his four infertile sons. Hum Reprod 1999;14:2689-2694.
Corson SL, Batzer FR, Gocial B, et al: Intrauterine insemination and ovulation stimulation as treatment of infertility. J Reprod Med 1989; 34:397-406.
Craft IL, Khalifa Y, Boulos A, et al: Factors influencing the outcome of in-vitro fertilization with percutaneous aspirated epididymal spermatozoa and intracytoplasmic sperm injection in azoospermic men. Hum Reprod 1995;10:1791-1794.
Cruz RI, Kemmann E, Brandeis VT, et al: A prospective study of intrauterine insemination of processed sperm from men with oligoasthenospermia in superovulated women. Fertil Steril 1986;46:673-677.
De Vos A, Van Steineghem A: Zona hardening, zona drilling and assisted hatching: New achievements in assisted reproduction. Cells Tissues Organs 2000;166:220-227.
De Croo I, Van der Elst J, Everaert K, el al: Fertilization, pregnancy and embryo implantation rates after ICSI with fresh or frozen-thawed testicular spermatozoa. Hum Reprod 1998;13:1893-1897.
Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, et al: Relationship of follicle number and other factors to fecundability and multiple pregnancy in clomiphene citrate-induced intrauterine insemination cycles. Fertil Steril 1992;57:613-619.
Donovan JF Jr, DiBaise M, Sparks AE, et al: Comparison of microscopic epididymal sperm aspiration and intracytoplasmic sperm injection/in vitro fertilization with repeat microscopic reconstruction following vasectomy: Is second attempt vas reversal worth the effort? Hum Reprod 1998;13:387-393.
Evans J, Wells C, Gregory L, et al: A comparison of intrauterine insemination, intraperitoneal insemination, and natural intercourse in superovulaled women. Fertil Steril 1991;56:1183-1187.
Friedler S, Raziel A, Soffer Y, et al: Intracytoplasmic injection of fresh and cryopreserved testicular spermtozoa in patients with nonobstructive azoospermia–a comparative study. Fertil Steril 1997b;68:892-897.
Friedler S, Raziel A, Soffer Y, et al: The outcome of intracytoplasmic injection of fresh and cryopreserved epididymal spermatozoa from patients with obstructive azoospermia–a comparative study. Hum Reprod 1998;13:1872-1877.
Friedler S, Raziel A, Strassburger D, et al: Testicular sperm retrieval by percutaneous fine needle sperm aspiration compared with testicular sperm extraction by open biopsy in men with non-obstructive azoospermia. Hum Reprod 1997a;12:1488-1493.
Gardner DK, Vella P, Lane M, et al: Culture and transfer of human blastocysts increases implantation rates and reduces the need for multiple embryo transfers. Fertil Steril 1998;69:84-88.
Garrels KL, Zini AS, Casper RF, et al: Fresh and frozen epididymal sperm yield comparable pregnancy rates for intracytoplasmic sperm injection. Arch Androl 1998;41:159-165.
Ghazzawi IM, Alhasani S, Taher M, et al: Reproductive capacity of round spermatids compared with mature spermatozoa in a population of azoospermic men. Hum Reprod 1999;14:736-740.
Gianaroli L, Selman HA, Magli MC, et al: Birth of a healthy infant after conception with round spermatids isolated from cryopreserved testicular tissue. Fertil Steril 1999;72:539-541.

Givens CR: Intracytoplasmic sperm injection: What are he risks? Obstet Gynecol Surv 2000;55:58-62.

Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden IP, et al: Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: A randomised trial and cost-effectiveness analysis. Lancet 2000;355:13-18.

Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, et al: Efficacy of treatment for unexplained infertility. Fertil Steril 1998;70:207-213.

Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, et al: Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. N Engl J Med 1999; 340:177-183.

Habermann H, Seo R, Cieslak J, et al: In vitro fertilization outcomes after intracytoplasmic sperm injection with fresh or frozen-thawed testicular spermatozoa. Fertil Steril 2000;73:955-960.

Hawkins MM, Barratt CL, Sutcliffe AG, et al: Male infertility and increased risk of diseases in future generations. Lancet 1999;354:1906-1907.

Ho PC, Poon IM, Chan SY, et al: Intrauterine insemination is not useful in oligoasthenospermia. Fertil Steril 1989;51:682-684.

Ho PC, So WK, Chan YF et al: Intrauterine insemination after ovarian stimulation as a treatment for subfertility because of subnormal semen: A prospective randomized controlled trial. Fertil Steril 1992;58:995-999.

Hovatta O, Reima I, Foudila T, et al: Vas deferens aspiration and intracytoplasmic injection of frozen-thawed spermatozoa in a case of anejaculation in a diabetic man. Hum Reprod 1996;11:334-335.

Hughes EG, Collins JP, Garner PR: Homologous artificial insemination for oligoasthenospermia: A randomized controlled study comparing intracervical and intrauterine techniques. Fertil Steril 1987;48:278-281.

Jarow JP: Seminal vesicle aspiration of fertile men. J Urol 1996;156: 1005-1007.

Joshi NJ, Raj JP, Sundaram GS: Evaluation of quality of spermatozoa prepared by SpermPrep method as compared to those prepared by MiniPercoll. Andrologia 1998;30:79-83.

Karande VC, Kom A, Monris R, et al: Prospective randomized trial comparing the outcome and cost of in vitro fertilization with that of a traditional treatment algorithm as first-line therapy for couples with infertility. Fertil Steril 1999;71:468-475.

Kirby CA, Flaheny SP, Godfrey BM, et al: A prospective trial of intrauterine insemination of motile spermatozoa versus timed intercourse. Fertil Steril 1991;56:102-107.

Kolettis PN, Thomas AJ Jr: Vasoepididymostomy for vasectomy reversal: A critical assessment in the era of intracytoplasmic sperm injection. J Urol 1997;158:467-470.

Kurinczuk JJ, Bower C: Birth defects in infants conceived by intracytoplasmic sperm injection: An alternative interpretation. BMJ 1997; 315:1260-1265.

Marina S, Marina F, Alcolea R, et al: Human immunodeficiency virus type 1-serodiscordant couples can bear healthy children after undergoing intrauterine insemination. Fertil Steril 1998;70:35-39.

Martinez AR, Bernardus RE, Voorhorst FJ, et al: Intrauterine insemination does and clomiphene citrate does not improve fecundity in couples with infertility due to male or idiopathic factors: A prospective, randomized, controlled study. Fertil Steril 1990;53:847-853.

McClure RD, Nunes L, Tom R: Semen manipulation: Improved sperm recovery and function with a two-layer Percoll gradien. Fertil Steril 1989:51:874- 877.

Nan PM, Cohlen BJ, te Velde ER, e al: Intra-uterine insemination or timed intercourse after ovarian stimulation for male subfertility. A controlled study. Hum Reprod 1994;9:2022-2026.

Nulsen JC, Walsh S, Dumez S, et al: A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. Obstet Gynecol 1993:82:780-786.

Ostad M, Liotta D, Ye Z, et al: Testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia: Results of a multibiopsy approach with optimized tissue dispersion. Urology 1998;52:692-696.

Palemlo GD, Schlegel PN, Hariprashad JJ, et al: Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men. Hum Reprod 1999;14:741-748.

Pardo M, Barri PN, Bancells N, et al: Spermatozoa selection in discontinuous Percoll gradients for use in artificial insemination. Fertil Steril 1988;49:505-509.

Pavlovich CP, Schlegel PN: Fertility options after vasectomy: A cost-effectiveness analysis. Fertil Steril 1997;67:133-141.

Pousette A, Akerlof E, Rosenborg L, et al: Increase in progressive motility and improved morphology of human spermatozoa following their migration through Percoll gradients. Int J Androl 1986;9:1-13.

Prapas Y, Chatziparasidou A, Vanderzwalmen P, et al: Spermatid injection: Reconsidering spermatid injection. Hum Reprod 1999;14:2186-2188.

Schenker IG, Yarkoni S, Granat M: Multiple pregnancies following induction of ovulation. Fertil Steril 1981;35:105-123.

Schlegel PN: Is assisted reproduction the optimal treatment for varicocele-associated male infertility? A cost-effectiveness analysis. Urology 1997;49:83-90.

Schlegel PN: Testicular sperm extraction: Microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. Hum Reprod 1999;14:131-135.

Schoysman R, Vanderzwalmen P, Benin G, et al: Oocyte insemination with spermatozoa precursors. Curr Opin Urol 1999;9:541-545.

Semprini AE, Levi-Setti P, Bozzo M, et al: Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners. Lancet 1992;340:1317-1319.

Sheynkin YR, Ye Z, Menendez S, et al: Controlled comparison of percutaneous and microsurgical sperm retrieval in men with obstructive azoospermia. Hum Reprod 1998;13:3086-3089.

Silber SJ, Balmaceda J, Borrero C, et al: Pregnancy with sperm aspiration from the proximal head of the epididymis: A new treatment for congenital absence of the vas deferens. Fertil Steril 1988;50:525-528.

Society for Assisted Reproductive Technology/The American Society for Reproductive Medicine: Assisted reproductive technology in the United States: 1996 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. Fertil Steril 1999;71:798-807.

Sonenthal KR, McKnight T, Shaughnessy MA, et al: Anaphylaxis during intrauterine insemination secondary to bovine serum albumin. Fertil Steril 1991;56:1188-1191.

Sutcliffe AG, Taylor B, Li J, et al: Children born after intracytoplasmic sperm injection: Population control study. BMJ 1999;318:704-705.

Tanphaichitr N, Agulnick A, Seibel M, et al: Comparison of the in vitro fertilization rate by human sperm capacitated by multiple-tube swim-up and Percoll gradient centrifugation. J In Vitro Fertil Embryo Transf 1988;5:119-122.

Tarlatzis BC, Bili H: Intracytoplasmic sperm injection Survey of world results. Ann NY Acad Sci 2000;900:336-344.

te Velde ER, van Kooy RJ, Waterreus JJ: Intrauterine insemination of washed hushand's spermatozoa: A controlled study. Fertil Steril 1989; 51:182-185.

Tournaye H, Merdad T, Silber S, et al: No diferences in outcome after intracytoplasmic sperm injection with fresh or with frozen-thawed epididymal spermatozoa. Hum Reprod 1999;14:90-95.

Van Steirteghem AC, Nagy Z, Joris H, et al: High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod 1993;8:1061-1066.

Van Voorhis BJ, Sparks AE, Allen BD, et al: Cost-effectiveness of infertility treatments: A cohort study. Fertil Steril 1997;67:830-836.

Zech H, Vanderzwalmen P, Prapas Y, et al: Congenital malformations after intracytoplasmic injection of spermatids. Hum Reprod 2000; 15:969-971.

44

MANEJO QUIRÚRGICO DE LA INFERTILIDAD MASCULINA Y OTROS TRASTORNOS ESCROTALES

Marc Goldstein

Anatomía quirúrgica

Biopsia testicular
- Indicaciones
- Biopsia testicular a cielo abierto: técnica microquirúrgica
- Biopsia testicular percutánea
- Aspiración testicular percutánea
- Complicaciones

Vasografía
- Indicaciones
- Técnica e interpretación de los hallazgos
- Vasografía con aguja fina
- Complicaciones
- Vasografía transrectal y vesiculografía seminal
- Resumen

Vasectomía
- Anestesia local
- Técnicas convencionales por incisión
- Vasectomía sin bisturí
- Vasectomía percutánea
- Métodos de oclusión del deferente y fracaso de la vasectomía
- Métodos preferidos de oclusión
- Análisis posoperatorio del semen
- Vasectomía a cabo abierto
- Complicaciones
- Efectos a largo plazo

Vasovasostomía
- Evaluación preoperatoria
- Pruebas de laboratorio
- Anestesia
- Abordajes quirúrgicos
- Preparación de los conductos deferentes
- Cuándo efectuar una epididimovasostomía
- Obstrucciones múltiples del conducto
- Reparación del varicocele y vasovasostomía
- Técnicas anastomóticas: claves para el éxito
- Postura
- Método microquirúrgico multiplano con micromarcas
- Anastomosis en el deferente convoluto
- Vasovasostomía cruzada
- Transposición del testículo
- Cierre de la herida
- Manejo posoperatorio
- Complicaciones posoperatorias
- Evaluación del seguimiento a largo plazo

Cirugía del epidídimo
- Epididectomía
- Resección del espermatocele
- Extirpación de tumores y quistes del epidídimo
- Epididimovasostomía

Resección transuretral de los conductos eyaculatorios
- Diagnóstico
- Técnica
- Complicaciones
- Resultados

Electroeyaculación

Técnicas de recuperación de espermatozoides
- Técnicas microquirúrgicas de aspiración de espermatozoides del epidídimo
- Extracción testicular de espermatozoides
- Recuperación de espermatozoides posmortem

Fertilización in vitro con inyección intracitoplasmática de espermatozoides

Reparación del varicocele
- Operaciones escrotales
- Operaciones retroperitoneales
- Reparación laparoscópica del varicocele
- Operaciones microquirúrgicas inguinales y subinguinales: los abordajes preferidos
- Técnicas de oclusión radiográfica
- Complicaciones

Resultados
Resumen

Reparación del hidrocele
Abordaje inguinal
Abordaje escrotal
Métodos de reparación
Técnicas de extirpación
Técnicas de plicatura
Operaciones de ventana
Técnica del bolsillo del dartos
Escleroterapia
Complicaciones

Orquidopexia en los adultos
Falta de descenso de testículo en los adultos
Testículos retráctiles en adultos
Orquidopexia para la torsión

Orquialgia crónica
Epididimitis crónica
Varicocele
Orquialgia luego de la reparación de una hernia
Torsión crónica intermitente
Síndromes dolorosos posvasectomía
Orquialgia crónica de etiología indeterminada

Desde la última edición las estrategias diagnósticas y las modalidades en el manejo de la infertilidad masculina han experimentado modificaciones extensas, lo cual hizo de la infertilidad masculina uno de los campos de más rápido crecimiento entre todas las subespecialidades de la urología. El crecimiento sustancial del éxito en el manejo del factor masculino de la infertilidad observado en los años más recientes es atribuible al mejoramiento de las técnicas microquirúrgicas de reconstrucción de las obstrucciones (Schlegel y Goldstein, 1993; Matthews y col., 1995), a la reparación del varicocele para la mejoría de la espermatogénesis (Matthews y col., 1998; Kim y col., 1999) y a las técnicas quirúrgicas refinadas de recuperación de espermatozoides combinadas con el empleo de la fertilización in vitro (FIV) con inyección intracitoplasmática del espermatozoide (IICE). Hasta los **hombres con falla testicular, en el presente llamada azoospermia no obstructiva, cuyos casos alguna vez se consideraron incurables, en la actualidad pueden ser padres de hijos biológicos**.

El desarrollo de la ecografía de alta resolución, usada tanto por vía escrotal como rectal, mejoró en gran medida nuestras capacidades diagnósticas. La recuperación de espermatozoides de las vesículas seminales guiada por ecografía no solo proporciona información diagnóstica, sino que también permite la recuperación de espermatozoides para que sean usados para la FIV con IICE. Asimismo, la **biopsia testicular** en la infertilidad, que solo se reservaba para los hombres con niveles normales de hormona foliculoestimulante (FSH) y volúmenes testiculares normales para confirmar la presencia de espermatogénesis, **en el presente está indicada en todos los hombres con azoospermia obstructiva y no obstructiva, más allá de los valores de FSH y el volumen testicular**. Además, **la biopsia testicular también es una herramienta terapéutica para la recuperación de espermatozoides** para su uso inmediato en FIV con IICE o la criopreservación para el futuro.

Aunque la FIV con IICE expandió nuestra facultad para tratar hasta las formas más severas de factor masculino de infertilidad, como en una obstrucción irreconstruible del tracto reproductivo y en la azoospermia no obstructiva, éste es un procedimiento costoso y un tratamiento duro para la compañera, con los riesgos asociados de complicaciones que implican la manipulación exógena de hormonas para la estimulación ovárica, el rescate de ovocitos y las gestaciones múltiples. Además, dado que el uso de la IICE evita todas las barreras biológicas naturales, genera preocupaciones reales sobre las anomalías genéticas de los vástagos. Por ello, es obligatoria la selección correcta de las parejas candidatas a estas tecnologías avanzadas de asistencia reproductiva, junto con una consulta genética.

Por otra parte, algunos análisis claramente indican que determinados que **tratamientos específicos para infertilidad de factor masculino, como la reconstrucción microquirúrgica para la azoospermia obstructiva y la reparación del varicocele para los testículos deteriorados, aún son las vías más seguras y costo-efectivas de manejo de los hombres infértiles** (Kolettis y Thomas, 1997; Pavlovich y Schlegel, 1997).

Para hombres con obstrucciones irreconstruibles y azoospermia no obstructiva por falla o insuficiencia testicular, la recuperación quirúrgica de espermatozoides para llevar a cabo la fertilización, el embarazo y el nacimiento vivo con técnicas de FIV con IICE es una opción de manejo factible. El desarrollo y el refinamiento reciente de las varias técnicas de rescate quirúrgico de espermatozoides de los testículos, el epidídimo o las vesículas seminales, con abordajes percutáneos o a cielo abierto, expandieron las opciones para los urólogos que tratan hombres infértiles. En particular, el empleo del microscopio quirúrgico para identificar los túbulos seminíferos que es más probable que contengan espermatozoides mejoró las tasas de éxito de la extracción testicular de espermatozoides (Schlegel, 1999) y minimizó en grado significativo la morbilidad (Dardashti y col., 2000).

El uso de técnicas microquirúrgicas también se extendió a la reparación del varicocele. En el presente se ha demostrado que el varicocele, que desde hace mucho se sabe que está asociado con la infertilidad masculina, genera daño testicular progresivo, que depende de su duración (Russell, 1957; Lipshultz y Corriere, 1977; Nagler y col., 1985; Harrison y col., 1986; Kass y col., 1987; Hadziselimovic y col., 1989; Gorelick y Goldstein, 1993; Sigman y Jarow, 1997). Las indicaciones para la cirugía se extendieron en los últimos años. **La reparación microquirúrgica del varicocele, antes reservada solo para hombres con oligospermia, en el presente se aplica a casos de azoospermia no obstructiva, dado que pro-**

duce una inducción de la espermatogénesis y un restablecimiento exitoso de los espermatozoides a la eyaculación en más del 50% de los casos (Matthews y col., 1998; Kim y col., 1999). Además, aunque la reparación quirúrgica del varicocele antes se reservaba a los hombres ya infértiles, **un tratamiento temprano, mediante técnicas quirúrgicas más efectivas y seguras, expandió el papel de los urólogos de aquel de salvataje de la función testicular remanente al de la preservación contra la infertilidad futura**.

Se acumuló evidencia sustancial que sugiere que el varicocele afecta de manera adversa la función de las células de Leydig, lo que provoca niveles más bajos de testosterona que los que se registran en controles pareados de igual edad y sin varicocele. La reparación del varicocele puede detener y hasta revertir parcialmente esta declinación (Su y col., 1997). **En hombres seleccionados la reparación del varicocele puede ser un tratamiento efectivo de la deficiencia de andrógenos asintomática relacionada con la edad, una afección a la que se alude, cada vez con más frecuencia, como andropausia.**

Cuando se emprende la cirugía por infertilidad masculina o trastornos escrotales, solo rara vez la vida del paciente está en peligro. Lo que está en juego es una nueva vida, con la posibilidad de alterar no solo la calidad de vida de una pareja sino también el futuro de nuestra especie. Las responsabilidades asumidas por el cirujano en estas circunstancias demandan el mayor juicio y habilidad. **Muchos de los procedimientos descritos en este capítulo están entre los técnicamente más exigentes de toda la urología.** La adquisición de las destrezas requeridas para efectuarlos demandan un entrenamiento intensivo en microcirugía y un conocimiento cabal de la anatomía y la fisiología del sistema reproductivo masculino. **Intentar esa cirugía solo ocasionalmente y sin el entrenamiento apropiado es una falta de servicio terrible hacia el paciente, la pareja y el futuro de la humanidad.**

ANATOMÍA QUIRÚRGICA

Los contenidos escrotales son únicos en su accesibilidad para el examen físico, las modalidades diagnósticas y la intervención quirúrgica. El éxito de la cirugía para la infertilidad masculina y los trastornos escrotales se afirma en la selección de la operación correcta y el abordaje quirúrgico más apropiado. En el capítulo 43, Infertilidad masculina, se presentan los detalles de la historia y el examen físico cuidadoso, seguidos por procedimientos de laboratorio e imágenes seleccionados de manera juiciosa que sirven como confirmación. Cuando están indicadas intervenciones quirúrgicas para propósitos de diagnóstico y tratamiento, es indispensable una comprensión acabada de la anatomía y la fisiología del sistema reproductivo masculino (véanse caps. 2, Anatomía del tracto urinario inferior y los genitales masculinos, y 42, Fisiología reproductiva masculina) para planear y llevar a cabo un procedimiento quirúrgico con la mejor probabilidad de éxito y la morbilidad más baja. En el cuadro 44-1 se resume el suministro de sangre de los órganos escrotales principales.

Cuadro 44-1. *Suministro de sangre al testículo, el epidídimo y el conducto deferente*

Testículo
Arteria testicular (espermática interna), rama de la aorta (aporte principal de sangre)
Arteria deferencial, rama de la arteria ilíaca interna (hipogástrica)/arteria superior de las vesículas seminales
Arteria cremastérica (espermática externa), rama de la arteria epigástrica inferior
Epidídimo
Arteria epididimaria superior, rama de la testicular
Arteria epididimaria inferior, rama de la vasal (deferencial)
Conducto deferente
Extremo de las vesículas seminales: arteria deferencial
Extremo del testículo: arterias deferencial y epididimaria inferior

BIOPSIA TESTICULAR

Indicaciones

En el capítulo 43, Infertilidad masculina, se detallan las indicaciones para una biopsia testicular, **la biopsia testicular está indicada en hombres azoospérmicos con testículos de tamaño y consistencia normales, conductos deferentes palpables y niveles de FSH sérica normales**. Bajo estas circunstancias la biopsia diferenciará a la azoospermia obstructiva de una falla primaria de los túbulos seminíferos. En los testículos de los hombres con ausencia congénita de los conductos deferentes, la biopsia siempre revela una espematogénesis normal o al menos alguna presencia de ésta (Goldstein y Schlossberg, 1988), y no se necesita la biopsia antes de una aspiración definitiva de espermatozoides y FIV con IICE.

La capacidad de lograr un embarazo con un solo espermatozoide testicular amplió las indicaciones de la biopsia testicular a virtualmente todos los hombres azoospérmicos y convirtió a la biopsia en un procedimiento tanto diagnóstico como terapéutico. Aun los hombres con niveles marcadamente elevados de FSH en suero y testículos pequeños y blandos, en los que la falla testicular es segura, con frecuencia conservan espermatozoides sorprendentemente maduros en sus testículos. Estos espermatozoides pueden extraerse mediante las técnicas descritas más adelante en este capítulo (véase "Técnicas de recuperación de espermatozoides. Extracción testicular de espermatozoides") y emplearse para FIV con IICE.

La heterogeneidad de estos testículos de hombres con azoospermia no obstructiva unida a la capacidad de los espermatozoides testiculares para adquirir movilidad (Jow y col, 1993) generaron cambios en las técnicas de biopsia testicular. **En el presente es obligatorio el examen del tejido fresco no fijado en busca de espermatozoides con cola** y posible movilidad, **y la evaluación de varias muestras si los espermatozoides no se hallan en una etapa inicial.** Además, **el cuidado óptimo requiere la disponibilidad, en el momento de la biopsia, de un laboratorio de andrología capaz de procesar y**

criopreservar cualquier espermatozoide hallado en el momento de la biopsia.

Las biopsias diagnósticas por lo general deben efectuarse, en forma bilateral, con independencia de la discrepancia de tamaño entre los dos testículos. A veces se encuentra una buena espermatogénesis en testículos pequeños y duros, mientras que biopsias de testículos grandes y sanos pueden revelar interrupciones de la maduración.

Biopsia testicular a cielo abierto: técnica microquirúrgica

La biopsia a cielo abierto aún es el "patrón oro" debido a que proporcione buena cantidad de tejido, tanto para un diagnóstico correcto como para la recuperación de espermatozoides para FIV (Rosenlund y col, 1998; Schlegel, 1999; Dardashti y col, 2000). La biopsia testicular a cielo abierto puede efectuarse con anestesia general, espinal o local. La anestesia local con bloqueo del cordón espermático puede ser efectiva. Sin embargo, en estudios en animales, la incidencia de daño accidental a la arteria testicular durante el bloqueo a ciegas del cordón es del 5% (Goldstein y col, 1983). La anestesia local solo de la piel y las túnicas sin bloqueo del cordón es incómoda. Si hubo una cirugía escrotal previa con cicatriz o adherencias y puede requerirse una disección y manipulación más extensas, entonces se prefiere anestesia general o espinal.

Cuando se efectúa una biopsia testicular, el cirujano debe proporcionar una cantidad óptima de tejido y evitar el traumatismo de la muestra y una lesión al epidídimo y al suministro de sangre testicular. La biopsia a cielo abierto bajo magnificación (preferiblemente con un microscopio operatorio) satisface estos requerimientos.

Un ayudante tensa la piel del escroto con firmeza sobre la superficie anterior del testículo y comprueba que el epidídimo quedó en posición posterior. Las incisiones transversas bilaterales de 1 centímetro otorgan buena exposición con un sangrado mínimo de la piel del escroto (fig. 44-1). En forma alternativa, también puede emplearse una sola incisión vertical en el rafe medio. La incisión se realiza en la piel y el músculo dartos, y se abre la túnica vaginal. **Si la anatomía está distorsionada debido a una cirugía previa o el epidídimo no puede palparse con claridad en la parte posterior, o si la túnica albugínea no puede identificarse de manera adecuada, la incisión debe agrandarse y el testículo, exteriorizarse.** Los bordes de la túnica vaginal se mantienen abiertos con pinzas de hemostasia, y cualquier vaso sangrante se cauteriza. **El uso de lupas o, mejor aun, de un microscopio operatorio permite identificar con rapidez un sitio en la túnica albugínea relativamente libre de vasos visibles.** La herida debe estar seca antes de proceder a la incisión en la túnica albugínea para prevenir la saturación de la muestra de biopsia con sangre. Se hace una incisión de 3 a 4 milímetros en la túnica albugínea con un microbisturí de 15º (fig. 44-2A). Los pequeños vasos transversales se cauterizan con un cauterio bipolar y se seccionan antes de extirpar una muestra del tamaño de una arveja de los túbulos seminíferos con una tijera de punta aguda para iris (véase fig. 44-2B). **Cuando se manipula material de biopsia testicular para la fijación permanente, debe evitarse que el tejido se traumatice con las pinzas o el manoseo, porque esto puede alterar la estructura testicular.** La muestra entonces se deposita directamente en una solución de Bouin, o de Zenker, o de glutaraldehído neutralizada con colidina. **La fijación en formalina** produce distorsiones de la histología testicular y **no debe usarse para biopsias de testículo. Se hace un "preparado por toque", pasando repetidas veces la cara de un portaobjetos por la superficie cortada del testículo** (véase fig. 44-2C) **y añadiendo una gota de solución salina o de Ringer-lactato y un cubreobjetos. El examen de alta potencia, mediante microscopio óptico con contraste de fase o sin ella revelará la presencia de espermatozoides con cola y permitirá la evaluación de la movilidad** (véase fig. 44-2D). Si no se hallan espermatozoides en el "preparado por toque", puede cortarse una segunda muestra para un "extendido por maceración" húmedo (véase fig. 44-2E). En este caso la muestra se coloca en el portaobjetos, se añade una gota de solución salina y se aplasta bajo el cubreobjetos (Jow y col., 1993). Si no se hallan espermatozoides, la túnica se cierra con dos o tres puntos separados con nailon 6-0 (véase fig. 44-2F) y se saca otra muestra a través de la misma incisión de piel. Como se describe más adelante en este capítulo, **el uso de un microscopio quirúrgico que otorgue una magnificación ×10 a ×25 aumentos puede permitir la biopsia selectiva de túbulos seminíferos más grandes que es más probable que contengan espermatozoides** (Schlegel, 1999). **Si se identifican espermatozoides**, el portaobjetos y el **tejido adicional extraído se envían para criopreservación** al laboratorio de andrología. La ubicación del sitio de la biopsia y el hallazgo de espermatozoides, o su ausencia, en el sitio se anotan en el parte operatorio y la ficha del paciente. Esto facilita la

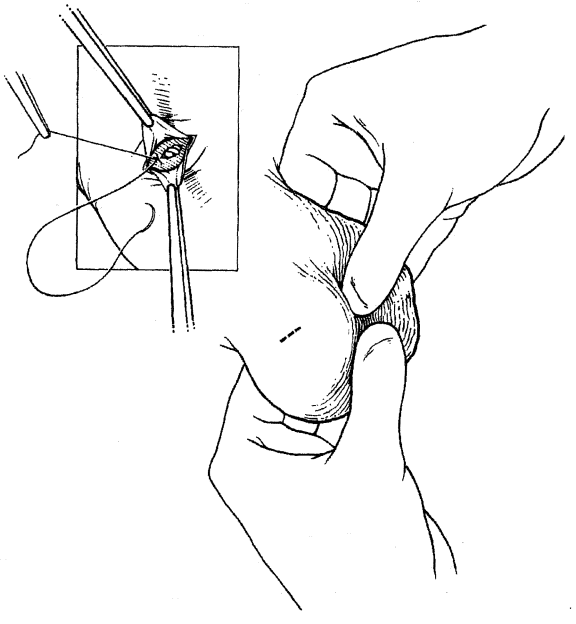


Fig. 44-1. Se hace una incisión transversa de 0,5 cm sobre la cara superior lateral o medial del testículo. Las pinzas hemostáticas mantienen abiertos los bordes de la túnica vaginal.

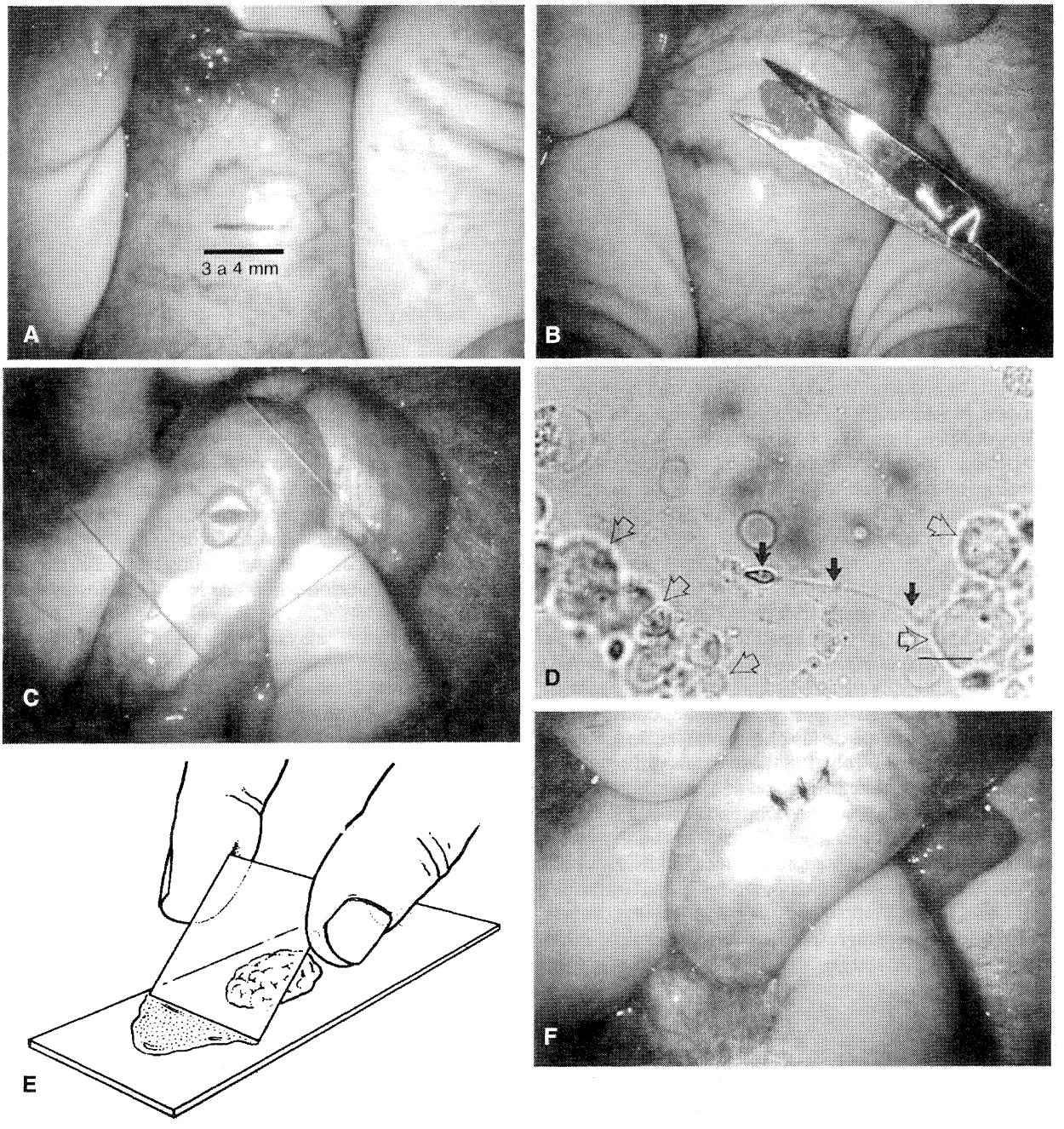


Fig. 44-2. A. Se realiza una incisión de 3 a 4 mm en la túnica albugínea, evitando los vasos mayores que cruzan. **B.** Toma de muestra de los túbulos seminíferos usando una tijera aguda para iris. **C.** Se hace un "preparado por toque" apoyando varias veces un portaobjetos sobre los túbulos seminíferos cortados. **D.** El preparado húmedo intraoperatorio revela espermatozoides con cola (*flechas llenas*). También se observan células germinales inmaduras (*flechas vacías*). **E.** Se realiza un "preparado por maceración" aplastando los túbulos seminíferos sobre un portaobjetos. **F.** Cierre de la túnica albugínea con puntos separados de nailon 6-0.

identificación del sitio de producción de espermatozoides para futuras FIV-IICE con extracción testicular. La túnica albugínea se cierra con dos o tres puntos separados de nailon 6-0. Se utiliza material no reabsorbible para ayudar a la identificación del sitio de la biopsia en el momento de una futura recuperación testicular de espermatozoides.

La túnica vaginal se cierra con puntos de Vicryl® 5-0 para hemostasia. **Un cierre cuidadoso facilitará cualquier exploración escrotal futura, como una reconstrucción del epidídimo, una aspiración o una biopsia terapéutica nueva para recuperación testicular de espermatozoides** en el momento de una FIV con IICE. La piel se cierra con una sutura de Monocryl® 5-0 subcuticular. Las heridas se cubren con un ungüento con bacitracina y un vendaje apósito protegidos con un soporte escrotal cómodo. Los antibióticos son innecesarios.

Biopsia testicular percutánea

La biopsia testicular percutánea, con la misma pistola de biopsia N° 14 empleada para la biopsia prostática, **es un procedimiento a ciegas y puede producir un daño no intencionado tanto en el epidídimo como en la arteria testicular. Esta técnica no debe usarse cuando una cirugía anterior dejó cicatrices o generó obliteraciones de la anatomía normal**. Las muestras para diagnóstico obtenidas por esta vía con frecuencia contienen unos pocos túbulos con una arquitectura mal conservada. Cuando se realiza con el paciente bajo anestesia local, es necesario un bloqueo del cordón para minimizar el dolor. La técnica de biopsia percutánea se describe más adelante, en la sección sobre extracción testicular de espermatozoides. Como herramienta terapéutica para la recuperación de espermatozoides, la pistola de biopsia percutánea es más útil para recuperar espermatozoides frescos para FIV-IICE en hombres con azoospermia obstructiva y espermatogénesis normal. (Véase "Técnicas de recuperación de espermatozoides", y fig. 44-53A.)

Aspiración testicular percutánea

Es probable que la aspiración testicular con una aguja 23 (véase fig. 44-53B) sea menos invasiva y dolorosa que la biopsia percutánea. Aunque la evaluación por citometría de flujo de estos materiales puede distinguir células haploides de diploides y, por consiguiente, confirmar la presencia o la ausencia de las últimas etapas de la espermatogénesis (Chan y col., 1984), un examen directo húmedo del aspirado para evaluación de la movilidad de los espermatozoides proporciona la información clínica más práctica. Pueden efectuarse tres o cuatro aspiraciones antes de identificar espermatozoides. En casos de azoospermia obstructiva estos espermatozoides pueden usarse para FIV con IICE (Craft y Tsirigotis, 1995) cuando no se haya podido recuperar espermatozoides del epidídimo (véase "Extracción testicular de espermatozoides").

Complicaciones

Si se ejecuta con cuidado, la biopsia testicular se asocia con pocas complicaciones. **La complicación más seria asociada con la biopsia testicular es la biopsia inadvertida del epidídimo.** Si una evaluación histológica del material de biopsia revela epidídimo con espermatozoides dentro del túbulo epididimario, la obstrucción del epidídimo en el sitio de la biopsia es segura. No obstante, si no hay espermatozoides dentro de los túbulos del epidídimo, el paciente o bien tiene una obstrucción por encima del nivel de la biopsia epididimaria, o presenta una falla de los túbulos seminíferos y no se provocó daño alguno.

La complicación más común de la biopsia testicular es el hematoma. El uso de aumentos para evitar los vasos y un cauterio bipolar para la hemostasia ayudarán a prevenir este problema (Dardashti y col., 2000). Un cierre apropiado de la bien vascularizada túnica vaginal, con una sutura continua de Vicryl 5-0 minimizará el sangrado y las adherencias.

Con el aporte rico de sangre del escroto y su contenido, la infección de las heridas es rara en ausencia de hematoma, y los antibióticos son innecesarios.

VASOGRAFÍA

Indicaciones

Las siguientes son indicaciones absolutas de vasografía:

1. **Azoospermia, más**
2. **Espermatogénesis completa con muchas espermátides maduras en la biopsia testicular, más**
3. **Por lo menos un deferente palpable.**

Las indicaciones relativas de vasografía son:

1. Oligospermia severa con biopsia testicular normal
2. Alto nivel de anticuerpos ligados a espermatozoides que pueden deberse a obstrucción
3. Bajo volumen de semen y movilidad espermática muy escasa (obstrucción parcial de los conductos eyaculatorios)

La vasografía debe responder las preguntas:

1. **¿Hay espermatozoides en el líquido del deferente?**
2. **¿Está obstruido el deferente?**

Si la biopsia testicular revela muchos espermatozoides, entonces:

1. **La ausencia de espermatozoides en el líquido del deferente indica** obstrucción proximal al lugar examinado del conducto, que es más probable **del epidídimo**. En este caso la vasografía se hace, con una solución de Ringer-lactato o índigo-carmín para confirmar la permeabilidad del deferente en el extremo de las vesículas seminales (distal) antes de realizar una anastomosis entre el deferente y el epidídimo.
2. **Un líquido deferencial abundante que contenga muchos espermatozoides indica una obstrucción del deferente o el conducto eyaculatorio**, y se debe efectuar una vasografía regular con contraste, como se describe más adelante, para documentar la ubicación exacta de la obstrucción.
3. **Un líquido abundante, espeso, blanco, sin espermatozoides en un deferente dilatado indica obstrucción secundaria del epidídimo** sumada a una posible obstrucción de los conductos eyaculatorios y el deferente.

Rara vez se indican la vasografía con medio de contraste radiográfico y la radiografía intraoperatoria. No es necesario efectuar una vasografía en el momento de la biopsia testicular por azoospermia a menos que se planee una reconstrucción inmediata y el extendido de biopsia "por toque" húmedo revele espermatozoides maduros con cola. Si se ejecuta sin cuida-

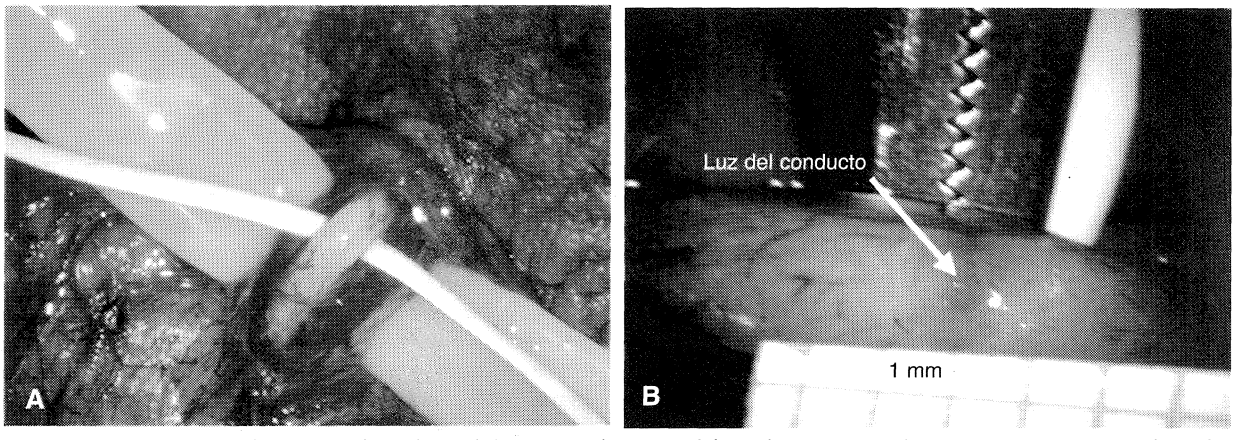


Fig. 44-3. A. Disección y aislamiento del conducto deferente con los vasos del conducto preservados. **B.** Hemitransección del conducto (*flecha,* luz del conducto). Los vasos del conducto se separan y se preservan.

do, la vasografía puede provocar estrecheces o hasta una obstrucción en el sitio en que se practicó, lo que puede complicar la reconstrucción subsecuente (Howards y col., 1975; Poore y col., 1977). Además, dado que la mayoría de las obstrucciones no relacionadas con la vasectomía es del epidídimo, la vasografía no tiene valor diagnóstico.

Si la biopsia testicular revela espermatogénesis normal y los deferentes son palpables, la vasografía, si es necesaria, debe efectuarse solo en el momento de la exploración escrotal y la reparación definitiva de la obstrucción.

Técnica e interpretación de los hallazgos

Si no hay una incisión inguinal previa y el sitio de la obstrucción se desconoce, el testículo se aborda a través de una incisión vertical alta (véase, más adelante, la sección sobre abordaje escrotal quirúrgico). El conducto deferente se identifica y aísla en el nivel de la unión entre las porciones recta y convoluta del propio conducto. El cirujano, con un microscopio quirúrgico y una amplificación ×10, incide en sentido longitudinal la cubierta del conducto y preserva con cuidado los vasos deferenciales (fig. 44-3A).

Un segmento del conducto denudado se libera y se rodea con un lazo vascular. Una pinza recta se coloca debajo del conducto para que actúe como plataforma. Bajo una amplificación ×25, se utiliza un microbisturí de 15° para realizar una sección transversal del conducto hasta que se observa la luz (véase fig. 44-3B). **Cualquier líquido que exude de la luz se coloca en un portaobjetos, mezclado con una gota de solución salina y sellado con un cubreobjetos para su examen microscópico. Si el líquido del deferente está libre de espermatozoides en muestras repetidas** después de ordeñar los epidídimos y la porción convoluta del deferente, hay **obstrucción del epidídimo**. El extremo del conducto, en dirección a las vesículas seminales, se canula con la funda de un catéter vascular N° 24 y se inyecta 1 mL de solución de Ringer-lactato con una jeringa de tuberculina de 1 mL para confirmar su permeabilidad (fig. 44-4). Si la solución de Ringer-lactato pasa con facilidad, no se necesita una vasografía formal. Si se desea una prueba adicional de la permeabilidad del conducto deferente, puede inyectarse 1 mL de solución índigo-carmín diluida al 50%, mientras se cateteriza la vejiga. La presencia del colorante azul-verdoso en la orina confirma la permeabilidad del conducto. La solución índigo-carmín 50/50 con Ringer-lactato es preferible a la de azul de metileno, debido a que, aun a bajas concentraciones, el azul de metileno mata a los espermatozoides y los vuelve inútiles para la criopreservación o el uso inmediato en FIV-IICE (Sheynkin y col., 1999).

Si se encuentran espermatozoides móviles en el deferente, el extremo testicular debe lavarse con suavidad mediante el procedimiento de inyección y extracción, repetidas veces y con suma delicadeza (*barbotage*), con 0,2 mL de medio líquido tubario humano y el líquido obtenido debe ser procesado por el laboratorio de andrología para la criopreservación de los espermatozoides para su potencial uso en FIV-IICE.

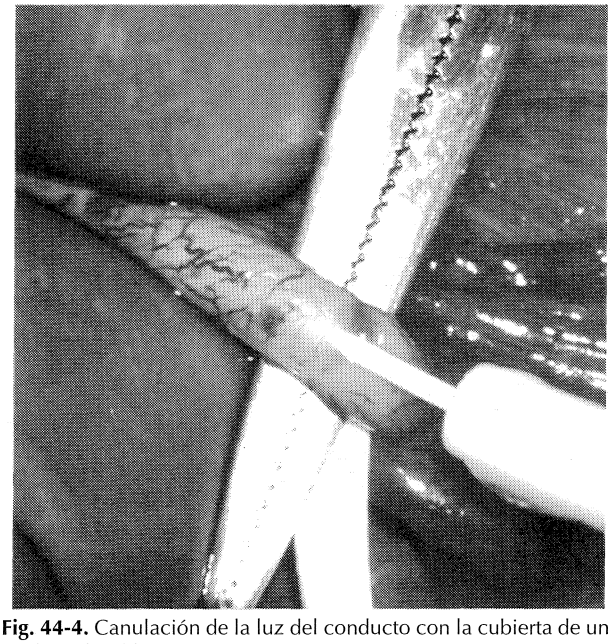


Fig. 44-4. Canulación de la luz del conducto con la cubierta de un angiocatéter N° 24.

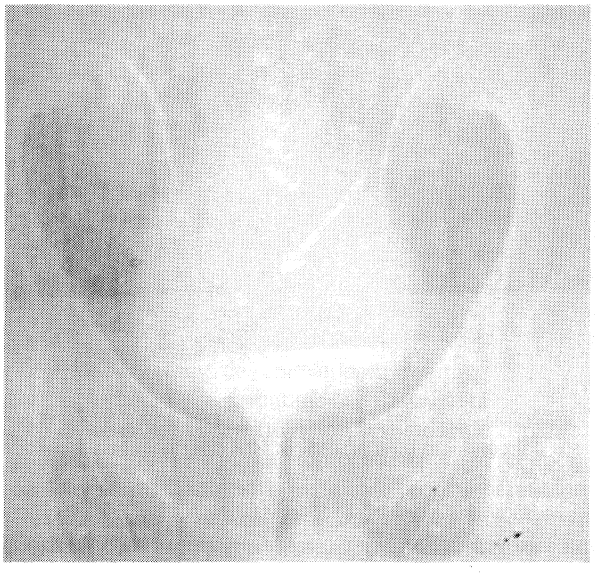


Fig. 44-5. Vasografía sin oclusión del cuello vesical. El material de contraste que refluye dentro de la vejiga oscurece los detalles. (De Goldstein M. Vasography and technique of testis biopsy. En: Rajfer [ed.]. Common Problems in Infertility and Impotence. New York, Mosby-Year Book, 1990.)

Esto debe realizarse antes de la inyección con índigo-carmín o de material de contraste radiográfico.

Si se encuentra gran cantidad de líquido en la luz del conducto deferente y el examen microscópico revela la presencia de espermatozoides, la obstrucción está cerca del extremo del deferente que va hacia las vesículas seminales. En estos casos con frecuencia el conducto está muy dilatado. Un hilo de Prolene® 2-0 puede pasarse en dirección del extremo que va hacia las vesículas seminales y una pinza marca el hilo cuando éste no continúa avanzando. Esta maniobra es particularmente útil para delimitar el sitio de la obstrucción inguinal debido a una cirugía inguinal previa. Entonces se efectúa una vasografía formal para lo que se pasa un catéter ureteral punta de silbato Nº 3 en dirección al extremo del conducto que lleva a las vesículas seminales. Una sonda Foley 16 Fr se coloca en la vejiga y el balón se llena con 5 mL de aire. Se ejerce una tracción suave con el balón antes de la vasografía para prevenir el reflujo del medio de contraste hacia la vejiga, lo que podría oscurecer los detalles (fig. 44-5). El balón lleno de aire también identifica la posición del cuello vesical en relación con cualquier obstrucción. Después de que se canularon ambos conductos deferentes, se efectúan las vasografías con la inyección de 0,5 mL de medio de contraste hidrosoluble (fig. 44-6). **Si la vasografía revela obstrucción en el nivel de los conductos eyaculatorios** (fig. 44-7), **se inyecta índigo-carmín en ambos para facilitar su resección transuretral (RTU)** (véase más adelante). Si se ven ambos conductos después de la inyección de medio de contraste en solo uno de ellos (fig. 44-8), esto significa que se vacían en una cavidad común única, por lo general en un conducto eyaculatorio quístico en la línea media.

La vasografía puede mostrar que el conducto deferente termina en forma ciega, lejos de los conductos eyaculatorios (fig. 44-9). Este hallazgo indica ausencia congénita parcial de los conductos deferentes, y en estos pacientes deben realizarse exámenes en busca de mutaciones de los genes de fibrosis quística (véase cap. 43, Infertilidad masculina). Si esto se encuentra en forma bilateral (fig. 44-10), la reconstrucción es imposible pero los espermatozoides de los deferentes y los epidídimos pueden aspirarse en pipetas estándar de laboratorio (véase "Técnica a túbulo abierto") y criopreservarse para futura FIV con IICE. Si la vasografía revela obstrucción en la

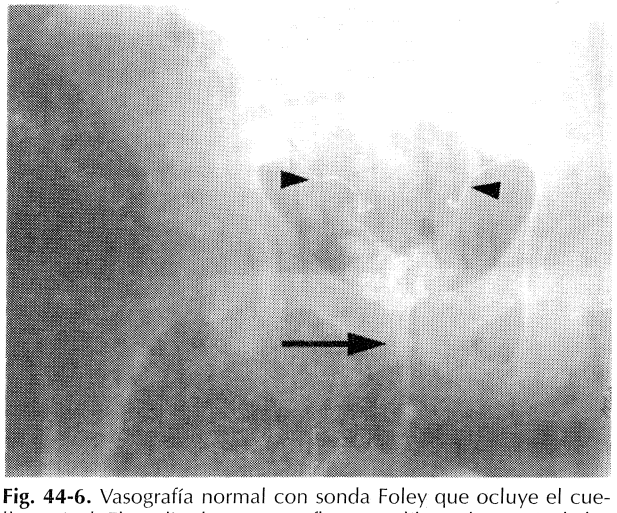


Fig. 44-6. Vasografía normal con sonda Foley que ocluye el cuello vesical. El medio de contraste fluye con libertad a través de los conductos eyaculatorios hacia adentro de la uretra (*puntas de flecha*, conductos izquierdo y derecho; *flecha*, verumontanum.) (Modificado de Goldstein M. Vasography and technique of testis biopsy. En: Rajfer J [ed.]. Common Problems in Infertility and Impotence. New York, Mosby-Year Book, 1990.)

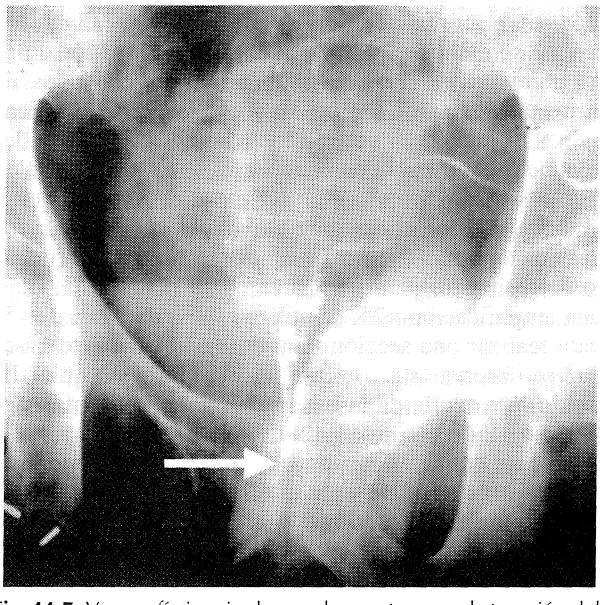


Fig. 44-7. Vasografía izquierda que demuestra una obstrucción del conducto eyaculatorio. Nótese que el medio de contraste no fluye más allá del conducto eyaculatorio (*flecha*) hacia la uretra. (Modificado de Goldstein M. Vasography and technique of testis biopsy. En: Rajfer J [ed.]. Common Problems in Infertility and Impotence. New York, Mosby-Year Book, 1990.)

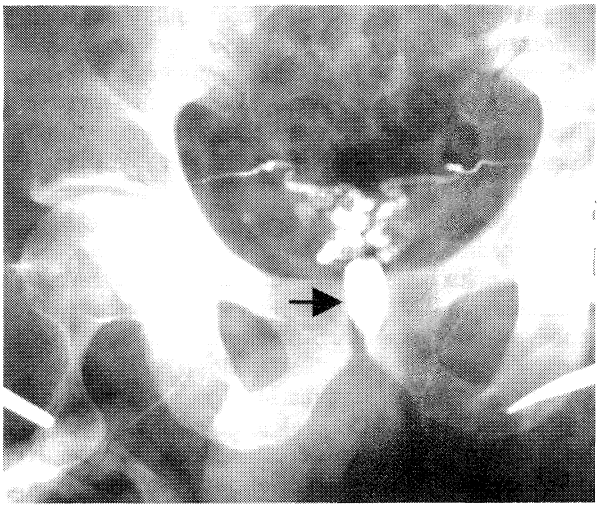


Fig. 44-8. Ambos conductos se visualizan después de la inyección del medio de contraste dentro del conducto derecho. Los conductos se vacían en una cavidad común, probablemente un conducto eyaculatorio quístico ubicado en la línea media (*flecha*).

región inguinal (fig. 44-11), pueden efectuarse tanto una vasovasostomía inguinal directa como una transeptal cruzada, usando el deferente contralateral no obstruido (véase "Vasovasostomía cruzada"). **Los sitios de sección transversal por donde se efectuaron las vasografías se cierran con cuidado con técnica microquirúrgica** mediante dos o tres puntos separados de nailon monofilamento 10-0 para la mucosa y nailon 9-0 para la muscular

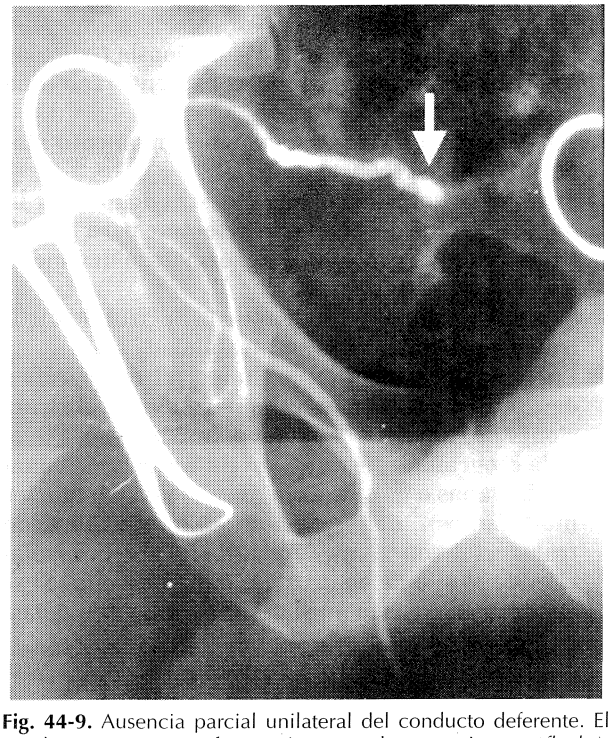


Fig. 44-9. Ausencia parcial unilateral del conducto deferente. El conducto termina en forma ciega en el retroperitoneo (*flecha*). (Modificado de Goldstein M. Vasography technique of testis biopsy. En: Rajfer J [ed.]. Common Problems in Infertility and Impotence. New York, Mosby-Year Book, 1990.)



Fig. 44-10. Ausencia parcial bilateral de los conductos deferentes. Ambos terminan en forma ciega en el retroperitoneo. (De Goldstein M. Vasography and technique of testis biopsy. En: Rajfer J [ed.]. Common Problems of Infertility and Impotence. New York, Mosby-Year Book, 1990.)

y la adventicia (véase "Método microquirúrgico multiplano con micromarcas").

Si el líquido del deferente no revela espermatozoides y la vasografía confirma que el extremo del deferente que lleva a las vesículas seminales está permeable, el conducto se secciona por completo y su trayecto distal hacia las vesículas seminales se prepara para una epididimovasos-

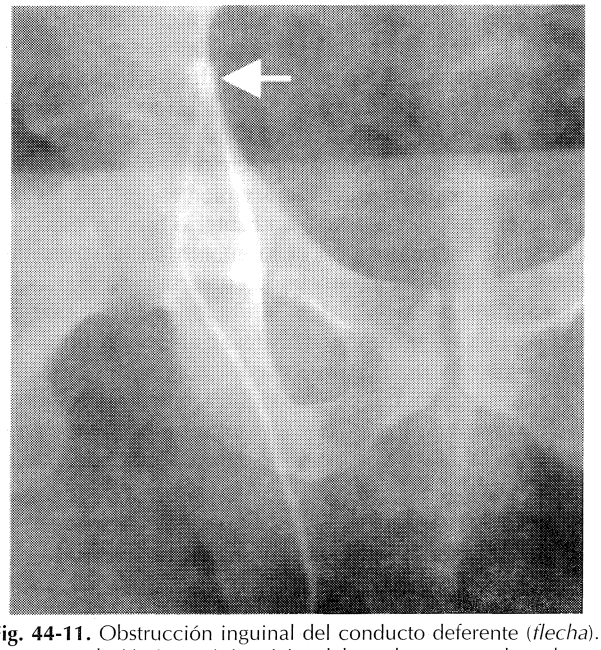


Fig. 44-11. Obstrucción inguinal del conducto deferente (*flecha*). Ésta es una lesión iatrogénica típica del conducto causada en la reparación previa de una hernia inguinal. (Modificado de Goldstein M. Vasography technique of testis biopsy. En: Rajfer J [ed.]. Common Problems in Infertility and Impotence. New York, Mosby-Year Book, 1990.)

tomía (véase, "Epididimovasostomía"). Si el líquido del deferente muestra muchos espermatozoides y la vasografía es normal, las causas de la azoospermia pueden ser eyaculación retrógrada, falta de emisión o aperistalsis del deferente (Tiffany y Goldstein, 1985; Tillem y Mellinger, 1999).

Vasografía con aguja fina

La exposición del deferente en su porción recta permite que la vasografía pueda efectuarse con aguja fina, lo que evita la necesidad de transección del conducto. Dewire y Thomas (1995) emplearon una aguja de linfoangiografía calibre 30 conectada a una tubuladura de Silástic®. Cuando se detecta sensación de punción de la luz, se inyecta medio de contraste hidrosoluble al 50% para confirmar la permeabilidad por radiografía. Se probó que ésta es una técnica difícil de ejecutar con maestría aun para microcirujanos experimentados. Es difícil una evaluación precisa del líquido del conducto en busca de espermatozoides debido a que éste es muy escaso. Si un lavado suave repetido con solución salina o de Ringer-lactato revela la presencia de espermatozoides, entonces la obstrucción del epidídimo se excluye y puede inyectarse medio de contraste. La recolección de espermatozoides para su criopreservación es difícil con esta técnica.

Complicaciones

Estrecheces. Varios intentos de vasografías percutáneas con agujas finas pueden terminar en estrechez u obstrucción a nivel del sitio de la vasografía. Un cierre descuidado o tosco de la vasotomía también puede llevar a estrechez u obstrucción (Howards y col., 1975; Poore y col., 1997). La utilización de agentes de contraste no-hidrosolubles también puede conducir a estrechez y éstos no deben emplearse para la vasografía.

Daño al lecho vascular del conducto. Si se daña el lecho vascular del deferente a nivel del sitio donde se realizó la vasografía, una vasovasostomía cercana a ese sitio puede terminar en isquemia, necrosis y obstrucción de los segmentos de conducto intervinientes.

Hematoma. Debe usarse un cauterio bipolar para una hemostasia meticulosa en el momento de la vasotomía para prevenir el hematoma en la cubierta perivasal.

Granuloma espermático. Filtraciones en el cierre del sitio de la vasografía pueden llevar al desarrollo de un granuloma espermático, que puede generar una estrechez o una obstrucción del conducto. La técnica microquirúrgica de cierre de los sitios de vasografía es idéntica a la empleada en la vasovasostomía, descrita más adelante en este capítulo.

Vasografía transrectal y vesiculografía seminal

Si la ecografía transrectal revela vesículas seminales marcadamente dilatadas o un quiste del conducto mülleriano en la línea media, en un hombre con una azoospermia obstructiva, la aspiración transrectal seguida de la instilación de índigo-carmín mezclado con un medio de contraste radiográfico es una maniobra diagnóstica útil (Jarow, 1994; Katz y col., 1994; Riedenklau y col., 1995).

Se emplean las mismas preparación intestinal y cobertura antibiótica que para la biopsia prostática transrectal. El aspirado obtenido por aguja fina se examina en busca de espermatozoides. Si éstos están presentes, significa que al menos un deferente y un epidídimo son permeables. Medio mililitro de índigo-carmín se diluye con 1,5 mL de medio de contraste hidrosoluble al 50% y se instila. Si la placa revela una lesión que puede ser resecable, se efectúa una RTU de los conductos eyaculatorios (véase más adelante). La visualización del colorante azul que emana de los conductos eyaculatorios o de un quiste destechado ayudan a determinar la adecuación de la resección (Cornel y col., 1999).

Esta técnica evita la necesidad de una vasografía formal a escroto abierto en hombres con lesiones accesibles por vía transrectal. Si se encuentran espermatozoides en el aspirado, puede efectuarse de inmediato una RTU sin abrir el escroto. Los aspirados cargados de espermatozoides pueden congelarse para su uso futuro en FIV con IICE si fracasa la cirugía.

Si no se encuentran espermatozoides en el líquido aspirado, esto sugiere que hay una obstrucción secundaria del epidídimo. El procedimiento simultáneo de RTU de los conductos eyaculatorios más una epididimovasostomía rara vez es exitoso. En presencia de obstrucción de los conductos eyaculatorios más obstrucción bilateral de los epidídimos; la mejor opción sería una aspiración de espermatozoides del epidídimo para criopreservación para una futura FIV-IICE.

Resumen

1. **La vasografía se ejecuta solo si la biopsia testicular confirma espermatogénesis consistente con una azoospermia obstructiva.**
2. **La vasografía se efectúa solo en el momento planeado para la reconstrucción.**
3. **Siempre se debe tomar una muestra del primer líquido obtenido del conducto deferente para permitir la criopreservación de espermatozoides móviles, si se los halla.**
4. **Se utiliza índigo-carmín en lugar de azul de metileno para confirmar la permeabilidad.**
5. **La vasografía regular, con material radiográfico de contraste, solo se necesita para ubicar obstrucciones proximales al anillo inguinal interno.**
6. **Si la ecografía transrectal revela vesículas seminales dilatadas o quistes de la línea media (conductos müllerianos), debe efectuarse una aspiración transrectal con aguja fina seguida por la instilación de medio de contraste e índigo-carmín. Si se encuentran espermatozoides móviles, éstos deben criopreservarse.**

VASECTOMÍA

La vasectomía es un método anticonceptivo permanente, seguro y efectivo (Schwingl y Guess, 2000). En

los Estados Unidos la emplea cerca del 7% de todas las parejas casadas y se efectúa en alrededor de medio millón de hombres por año, lo que supera cualquier otro procedimiento quirúrgico urológico realizado. Más allá de lo impresionantes que pueden parecer estos números, se efectúan muchas menos vasectomías que esterilizaciones femeninas por ligaduras de trompas en el mundo entero. Esto es así a pesar de que la vasectomía es un procedimiento más barato y se asocia con mucho menos morbilidad y mortalidad que la ligadura de trompas. Algunos hombres le temen al dolor y a las complicaciones, mientras que otros equiparan la vasectomía con la castración o la pérdida de la masculinidad. Aunque es un procedimiento muy simple, su dificultad técnica se refleja en el incremento marcado de la incidencia de complicaciones posoperatorias en manos de cirujanos que efectúan relativamente pocas vasectomías por año (Kendrick y col., 1987).

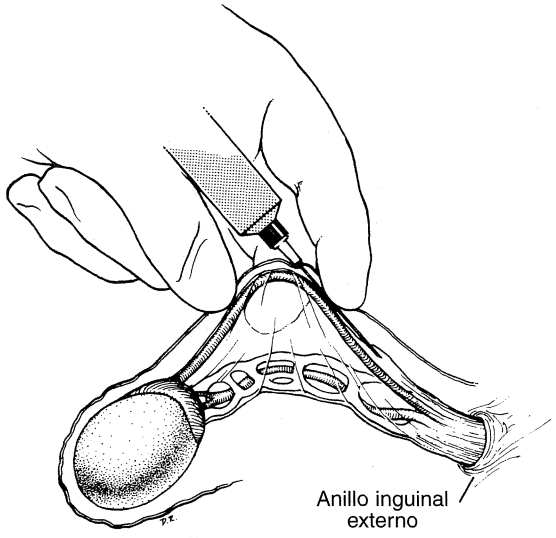


Fig. 44-13. Bloqueo del nervio vasal lejos del sitio de la vasectomía.

Anestesia local

La vasectomía puede efectuarse sin peligro como un procedimiento ambulatorio con anestésicos locales. Una mala técnica de anestesia local puede generar dolor y la formación de un hematoma. **Diez mg de Valium® por vía oral una hora antes del procedimiento relaja al paciente y su escroto.**

Con el cirujano parado en el lado derecho del paciente, el conducto deferente se separa de los vasos del cordón espermático y se lleva a una posición superficial bajo la piel escrotal. El conducto derecho se atrapa con firmeza entre el dedo medio, el índice y el pulgar de la mano izquierda (fig. 44-12). Se efectúa un habón superficial de 1 cm de diámetro en la piel con lidocaína corriente usando una aguja calibre 25 de 1,5 pulgadas. **Luego la aguja se avanza dentro de la funda perivasal en dirección al orificio inguinal externo, y se inyectan de 2 a 5 mL de lidocaína alrededor del conducto** sin hacer movimientos en zig-zag (fig. 44-13). **Esto produce el bloqueo nervioso del conducto** y minimiza el edema en el sitio preciso de la vasectomía (Li y col., 1991). El conducto deferente izquierdo se fija y se anestesia mediante la misma técnica de los tres dedos (fig. 44-14). El habón original se pellizca y se aprieta para reducir el edema local. Esta técnica de anestesia, cuando se realiza en forma

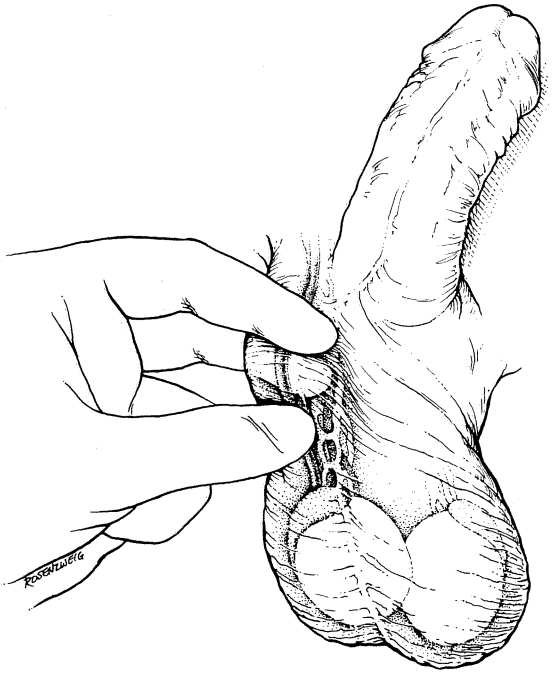


Fig. 44-12. Técnica de los tres dedos para la fijación del conducto deferente derecho con la mano izquierda. El cirujano está parado en el lado derecho del paciente.



Fig. 44-14. La técnica de los tres dedos para la fijación del conducto izquierdo con la mano izquierda. El cirujano permanece en el lado derecho del paciente. (De Li S, Goldstein M, Zhu J, Huber D. The no-scalpel vasectomy. J Urol 1991;145:341-344. © Por Williams y Wilkins, 1991.)

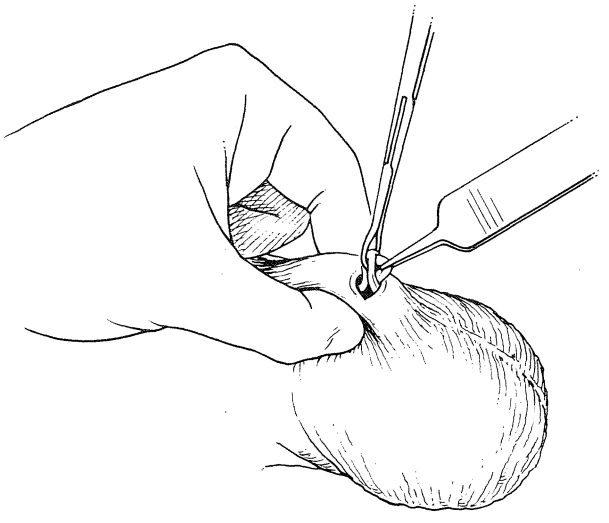


Fig. 44-15. Técnica por incisión para acceder al conducto.

acabada, permite que se efectúe una vasectomía virtualmente libre de dolor, con un riesgo mínimo de hematoma. La cantidad relativamente grande de anestésico usado asegura el bloqueo completo y está bien por debajo de los límites de toxicidad. **La inyección fuera del sitio de la vasectomía, dentro de la funda perivasal, evita los daños por exposición causados por el edema local.** Evitar numerosas punciones y el exceso de movimientos de la aguja minimiza el riesgo de hematoma. **El lugar del orificio de punción se señala con un marcador para que el área de anestesia pueda identificarse con rapidez.**

Técnicas convencionales por incisión

El conducto se moviliza hacia una posición superficial bajo la piel escrotal y se fija, con los dedos, con una pinza protegida o con una aguja. Se realizan dos incisiones bilaterales transversas de un centímetro o una sola incisión en el rafe medio, a través de la cubierta del deferente hasta que se expone el conducto desnudo (fig. 44-15). El conducto se exterioriza y la arteria, las venas y los nervios deferenciales se disecan y liberan del conducto. Se reseca un segmento pequeño y los extremos se ocluyen con una de las técnicas descritas más adelante en esta sección. El cierre de las heridas escrotales es opcional. Dejar esas pequeñas incisiones abiertas previene la formación de hematomas. Las heridas se cierran por sí solas a las 24 horas. Los vendajes con apósitos de gasa se mantienen en su lugar con un suspensor deportivo ajustado y cómodo.

Vasectomía sin bisturí

En China en 1974 (Li y col., 1976) se desarrolló un método elegante para obtener acceso a los conductos deferentes a través de un orificio de punción simple y pequeño, y en los Estados Unidos se introdujo en 1985 (Li y col., 1991). Este método elimina el bisturí, genera menos hematomas e infecciones y deja una herida mucho menor que los métodos convencionales de acceso a los conductos deferentes para una vasectomía (Sokal y col, 1999). Con el paciente en decúbito dorsal, el pene se lleva hacia cefálico sobre el abdomen usando una banda de goma asegurada en la ropa del paciente. **El procedimiento debe efectuarse en una habitación cálida y usando una solución calentada para relajar el escroto.** El cirujano se para en el lado derecho del sujeto.

La mano izquierda del cirujano fija el conducto deferente derecho bajo el rafe medio usando la técnica de los tres dedos (véase fig. 44-12). Después de realizar un habón, se efectúa el bloqueo nervioso del deferente como se describió antes. Después de que los dos conductos se anestesiaron, el conducto derecho se fija de nuevo bajo el sitio de punción, que se marcó con anterioridad, con la mano izquierda usando el método de tres dedos. Una pinza de fijación con punta en anillo (fig. 44-16), se toma con la mano derecha y se abre mientras se presiona hacia abajo, estirando con firmeza la piel del escroto sobre el conducto y abrazando el conducto dentro de las ramas de la pinza.

La pinza en anillo se coloca en la mano izquierda y el conducto atrapado se eleva con el índice izquierdo, estirando la piel escrotal sobre el conducto (fig. 44-17).

Se usa una pinza hemostática mosquito curva puntiaguda (fig. 44-18) (introducida a través del mismo orificio de punción usado para la anestesia) para agujerear la piel del escroto, la cubierta y la pared del conducto con una de sus ramas (fig. 44-19).

Si el escroto es grueso o compacto, la piel se punza primero con la pinza curva y se estira hasta que la apertura vertical en el rafe medio es lo suficientemente grande como para introducir la pinza anillada. Ésta se introduce en la apertura, el conducto se toma y se trae hacia la apertura, y el cirujano procede como se describe antes.

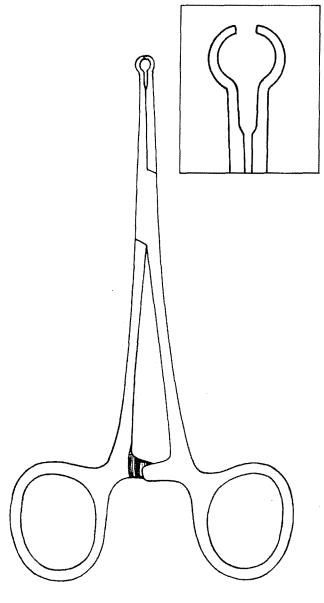


Fig. 44-16. Pinza de fijación del conducto deferente de punta en anillo. El diseño de agarre voladizo evita el daño a la piel escrotal. (De Li S, Goldstein M, Zhu J, Huber D. The no-scalpel vasectomy. J Urol 1991;145:341-344. © Por Williams y Wilkins, 1991.)

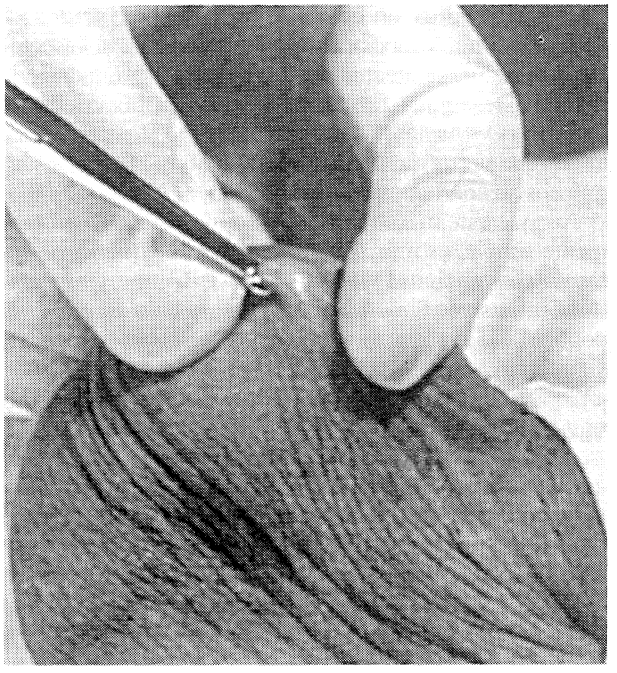


Fig. 44-17. Conducto fijado en la pinza en anillo. La piel escrotal se estira con firmeza sobre la porción más prominente del conducto. (De Li S, Goldstein M, Zhu J, Huber D. The no-scalpel vasectomy. J Urol 1991;145:341-344. © Por Williams y Wilkins, 1991.)

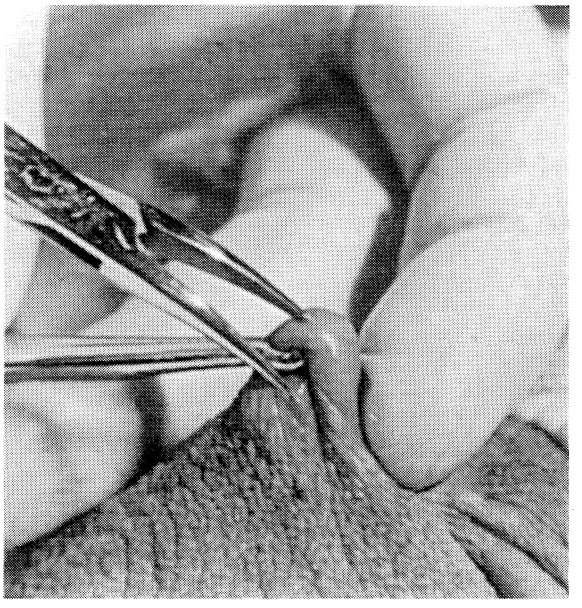


Fig. 44-19. Punción de la piel, la cubierta del conducto y la pared hacia el interior de la luz. (De Li S, Goldstein M, Zhu J, Huber D. The no-scalpel vasectomy. J Urol 1991;145:341-344. © Por Williams y Wilkins, 1991.)

Se retira la rama de la pinza hemostática y entonces la punta cerrada del instrumento se introduce a través del mismo orificio de punción. **Las ramas de la pinza se abren con suavidad, estirando todos los planos hasta que el conducto desnudo puede visualizarse.** Con la rama derecha del hemóstato, la pared del conducto se atraviesa desde el interior de la luz en un ángulo de 45° y la pinza se rota 180° (fig. 44-20). El conducto se exterioriza a través del orificio de punción mientras se retira la pinza de fijación de punta en anillo (fig. 44-21). La pinza de punta en anillo se usa para asegurar el conducto exteriorizado. La pinza hemostática aguda se utiliza para liberar al conducto de la cobertura vascular y producir un segmento limpio de unos 2 cm de longitud (fig. 44-22).

En este punto, el conducto se divide y se efectúa la oclusión mediante una de las técnicas descritas más adelante en esta sección.

Después de revisar la hemostasia, los extremos del conducto derecho se devuelven al escroto. Se fija entonces el conducto izquierdo directamente debajo del mismo orificio de punción mediante la técnica de los tres dedos (fig. 44-14). **Como alternativa, la pinza en anillo puede introducirse primero a través del orificio de punción, rodeando el conducto sin la piel circundante.** Las advertencias sobre el procedimiento son idénticas a las descritas para el lado derecho. Después de que los dos conductos se devolvieron al escroto, el orificio de punción se aprieta con pinzas durante un minuto y se inspecciona en busca de sangrado. El orificio de punción se

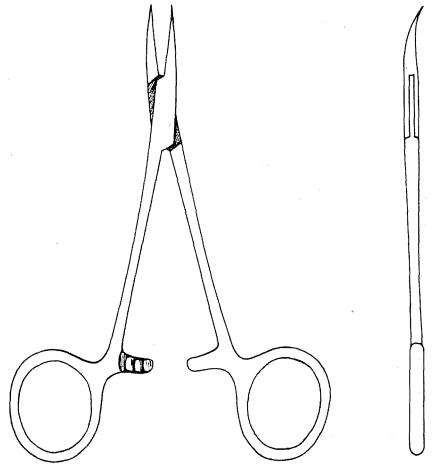


Fig. 44-18. Pinza hemostática mosquito curva de punta aguda. (De Li S, Goldstein M, Zhu J, Huber D. The no-scalpel vasectomy. J Urol 1991;145:341-344. © Por Williams y Wilkins, 1991.)

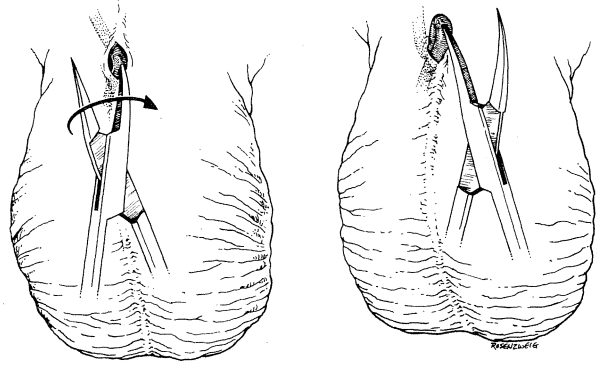


Fig. 44-20. La pared del conducto se engancha desde dentro de la luz con una de las ramas de la pinza y el conducto se exterioriza. (De Li S, Goldstein M, Zhu J, Huber D. The no-scalpel vasectomy. J Urol 1991;145:341-344. © Por Williams y Wilkins, 1991.)

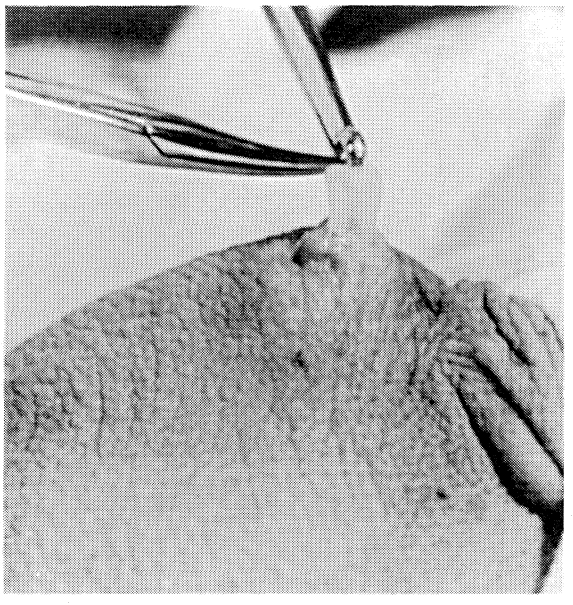


Fig. 44-21. Liberación del conducto denudado. (De Li S, Goldstein M, Zhu J, Huber D. The no-scalpel vasectomy. J Urol 1991; 145:341-344. © Por Williams y Wilkins, 1991.)

contrae y es virtualmente invisible. Se aplica un ungüento antibiótico en el sitio, y se mantiene un apósito estéril en su sitio mediante un suspensor atlético ajustado y cómodo.

En estudios de los Estados Unidos y China (Li y col., 1991), así como en un gran ensayo controlado llevado a cabo en Tailandia (Nirapathpongporn y col., 1990), en los que se comparó la vasectomía sin bisturí con la vasectomía convencional se mostró claramente que **la técnica sin bisturí reduce en grado significativo la incidencia de hematoma, infecciones y dolor**. Además, la vasectomía sin bisturí se efectúa en alrededor de 40% menos de tiempo. De alguna forma, la técnica sin bisturí puede compararse con las técnicas endoscópicas percutáneas, en las que un trayecto pequeño se dilata y los vasos sanguíneos se apartan más que se cortan.

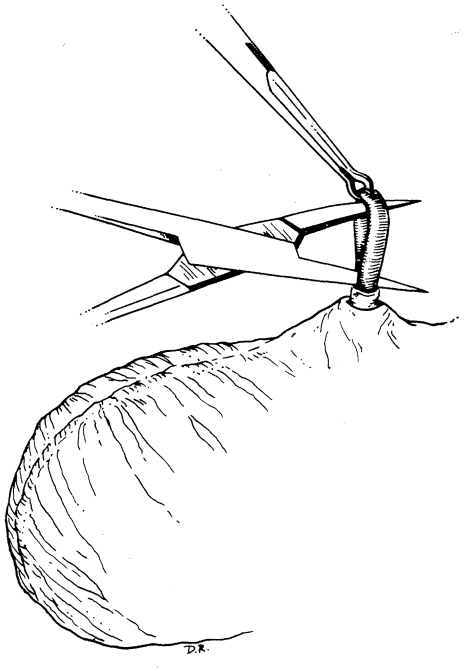


Fig. 44-22. Segmento denudado. (De Li S, Goldstein M, Zhu J, Huber D. The no-scalpel vasectomy. J Urol 1991;145:341-344. © Por Williams y Wilkins, 1991.)

Aunque **este método de vasectomía** parece engañosamente simple, **es más difícil de aprender que la vasectomía convencional y requiere un entrenamiento manual intensivo**. Sin embargo, su uso puede aumentar la popularidad de la vasectomía y hacerla una parte más significativa de la práctica de los urólogos.

Vasectomía percutánea

Los chinos realizaron más de 500.000 vasectomías verdaderamente percutáneas (y un número igual de vasografías) mediante la oclusión química con una combinación de cianacrilato y fenol (Li, 1980; Ban, 1980; Tao, 1980). Después de la fijación del conducto con la misma pinza de punta en anillo descrita antes, la piel escrotal y el propio conducto se punzan con una aguja Nº 22 y la luz se canula con una aguja roma Nº 24. La posición de la aguja dentro de la luz del conducto se confirma mediante una serie de pruebas ingeniosas, con la confirmación final obtenida por la inyección de rojo Congo dentro del lado abdominal del conducto deferente derecho y de azul de metileno dentro del conducto izquierdo. La inyección de 20 µL de una mezcla de dos partes de fenol con una parte de *N*-butil-2-cianacrilato a través de aguja de punta roma Nº 24 ocluye la luz. El paciente debe orinar después de terminar el procedimiento. La eliminación de orina roja significa que la canulación del lado izquierdo falló. La orina azul indica que el lado derecho se canuló mal y la orina marrón implica que ambos lados se canularon con éxito. Pruebas farmacológicas realizadas en China de la mezcla de cianacrilato-fenol no han demostrado toxicidad o carcinogénesis. Sin embargo, estos químicos no están aprobados por la FDA (Food and Drugs Administration) para su uso en los Estados Unidos. Además, obtener un acceso percutáneo de la luz del conducto, que tiene un diámetro de 300 µm, es una proeza que requiere gran destreza y un entrenamiento considerable.

En un trabajo experimental se probó la posibilidad de convertir este método químico en uno percutáneo láser. En otra investigación se demostró la eficacia en perros de un dispositivo de oclusión percutánea con grapas. Están pendientes ensayos clínicos con estos dispositivos.

El ultrasonido de alta frecuencia se usó para producir la obstrucción percutánea del deferente en perros (Chan y col., 2000). La oclusión es dudosa y las quemaduras de piel son problemáticas. La técnica es promisoria y justifica desarrollos futuros.

Métodos de oclusión del deferente y fracaso de la vasectomía

La técnica empleada para la oclusión de las luces de los conductos así como la longitud del conducto re-

secado determinan la incidencia de recanalización. La ligadura, todavía hoy el método más común empleado en todo el mundo, puede terminar en necrosis y escarización del extremo distal a la ligadura. Si esto ocurre en el extremo testicular del conducto, generará un granuloma espermático. Si ambos extremos se escarifican, es muy probable que haya recanalización. La tasa de fracasos oscila entre el 1 y el 5% cuando se usan solo ligaduras para la oclusión.

Cuando los conductos se sellan con dos grapas vasculares medianas (hemoclips) en cada extremo, las tasas de fracaso se reducen a menos del 1% (Moss, 1974; Bennett, 1976). Las grapas vasculares de mayor diámetro distribuyen la presión con más uniformidad en las paredes del conducto que las suturas, lo que previera menos necrosis y escaras.

La oclusión intraluminal con una aguja-electrocauterio o un cauterio térmico a batería fijado en la potencia suficiente para destruir la mucosa pero no tan elevada como para causar destrucción transmural del conducto, reduce las tasas de recanalización a menos del 0,5% (Schmidt, 1987). Al menos 1 cm de la luz debe cauterizarse en cada dirección. Las puntas térmicas deben rotarse para cauterizar la totalidad de la superficie mucosa. La aparición de humo es un buen parámetro.

La interposición de fascia entre los extremos cortados, el procedimiento de doblado de los extremos de los conductos y el asegurar uno de los extremos dentro del músculo dartos son todas técnicas defendidas en el intento de reducir los índices de fracaso de la vasectomía (Esho y Cass, 1978). No se efectuaron estudios controlados para documentar la eficacia de cualquiera de estos métodos en la reducción de las tasas de fracasos. Por otra parte, estas técnicas complican la vasectomía y aumentan el tiempo requerido para efectuar el procedimiento.

Es indudable que la longitud del conducto resecado influye en la tasa de fracasos de la vasectomía. La resección de segmentos muy largos reduce la posibilidad de recanalización. Esos procedimientos tan destructivos se asocian en mayor medida con hematomas posoperatorios y con una reducción de la posibilidad de reconstrucciones futuras de los conductos. La mayoría de los urólogos insiste en la resección de un segmento del conducto para su verificación por patología, sobre todo por razones médico-legales. Aun desde el punto de vista legal, un informe de un patólogo que confirme la presencia de conducto en la pieza de la vasectomía ofrece muy poca o ninguna protección contra los litigios. **Un consejo documentado, un seguimiento diligente para obtener al menos una y preferentemente dos muestras de semen azoospérmico posoperatorio, y una selección cuidadosa de los candidatos apropiados para la vasectomía en primer lugar otorgan la mejor protección para los pleitos por mala praxis.**

Métodos preferidos de oclusión

Las técnicas de oclusión que terminan en muy bajas tasas de recanalización sin destrucción de segmentos excesivamente largos de conducto o estrategias complicadas que consumen mucho tiempo, son:

1. **Resección de un segmento de 1 cm seguida de cauterización térmica intraluminal con dispositivos alimentados por batería hasta una distancia de 1 cm en cada dirección, más la aplicación de una grapa vascular (hemoclip) de tamaño medio en cada extremo distal al segmento cauterizado (ésta es nuestra técnica preferida).**
2. Cauterización intraluminal como se describe antes más separación de los extremos del conducto dentro de diferentes planos tisulares con resección de un segmento o sin ella.
3. Doble colocación de grapas vasculares medianas en cada cabo separadas 1 cm después de la resección de un segmento de 1 cm con separación dentro de diferentes planos tisulares o sin ella.

Análisis posoperatorio del semen

Ninguna técnica de oclusión vasal menor que la extirpación de la totalidad de los conductos escrotales es 100% efectiva (Maatman y col, 1997). **Es recomendable realizar análisis de semen de seguimiento, con el objetivo de obtener al menos una, y preferentemente dos, muestras absolutamente azoospérmicas separadas de 4 a 6 semanas. Si se halla algún espermatozoide móvil en la eyaculación después de 3 meses de la vasectomía, el procedimiento debe repetirse.** Si se encuentran escasos espermatozoides no móviles, la anticoncepción puede interrumpirse con precaución y hacerse análisis de semen repetidos cada 3 meses. En una larga serie de análisis de semen con una media de 10 años después de una vasectomía (Lemack y Goldstein, 1996) se hallaron espermatozoides completos en el 10% de las muestras.

Vasectomía a cabo abierto

Desde fines de la década de 1960 se intentó el desarrollo de métodos de vasectomía reversibles. La mayoría de estos esfuerzos se enfocó en el uso de válvulas mecánicas que podían abrirse o cerrarse. Lamentablemente estos intentos no fueron exitosos debido al daño al epidídimo que aparece después de una oclusión de largo plazo. Hay alguna evidencia de que una filtración de esperma en el sitio de la vasectomía previene este daño inducido por la presión y puede aumentar las posibilidades de una reversión exitosa cuando se efectúa una vasovasostomía microquirúrgica precisa (Silber, 1977). Si el cabo testicular del conducto deferente no está sellado (técnica a cabo abierto), se forma un granuloma espermático en el sitio de la vasectomía y el daño al epidídimo se reduce. La experiencia temprana con esta técnica provocó una incidencia inaceptable de fracasos de la vasectomía, que varió del 7 al 50% (Shapiro y Silber, 1979; Goldstein, 1983). Mejores métodos de sellado y ocultamiento del cabo abdominal del conducto redujeron la tasa de fracasos a alrededor del 4%. Ésta aún es muy elevada, en comparación con las obtenidas con las técnicas de oclusión cerradas descritas antes. Dado que la recanalización después de una vasectomía siempre se asocia con la formación de un granuloma espermático, es probable que la vasectomía a cabo abierto siempre se relacione con tasas eleva-

das de fracaso a menos que se hagan esfuerzos extraordinarios por separar de manera holgada los cabos del conducto o que largas extensiones del deferente se destruyan en el lado de las vesículas seminales. Como quiera que sea, estas medidas complican en forma indebida la ejecución de la vasectomía, o bien, paradójicamente, la hacen menos reversible.

Complicaciones

Hematoma e infección. El hematoma es la complicación más común de la vasectomía, con una incidencia promedio del 2% (entre el 0,09 y el 29%) (Kendrick y col., 1987). La infección es común, con una tasa promedio del 3,4%, pero en varias series se informaron tasas de 12 y el 38% (Appell y Evans, 1980; Randall y col., 1983, 1985). **La experiencia del vasectomista es el factor independiente más importante relacionado con las complicaciones** (Kendrick y col., 1987). **La tasa de hematoma fue significativamente mayor entre los médicos tratantes que efectuaban entre 1 y 10 vasectomías por año (4,6%) que entre los que efectuaban entre 11 y 50 vasectomías (2,4%) o más de 50 vasectomías (1,6%) por año.** Con el índice de internación se observó una relación similar.

Granuloma espermático. Los granulomas espermáticos se forman cuando el esperma se filtra desde el cabo testicular del conducto. Los espermatozoides son muy antigénicos, y cuando el esperma se escapa fuera del epitelio reproductivo aparece una reacción inflamatoria intensa. Los granulomas espermáticos rara vez son sintomáticos. La presencia o la ausencia de un granuloma espermático en el sitio de la vasectomía parece importante en la modulación de los efectos de la obstrucción crónica sobre el tracto reproductivo masculino. La red compleja de canales epitelizados del granuloma espermático otorga una superficie de absorción adicional que ayuda a desahogar la alta presión intraluminal en los conductos excretores obstruidos. En varios estudios en animales se correlacionó la presencia o la ausencia del granuloma espermático en los sitios de las vasectomías con el grado de daño epididimario o testicular. Las especies que siempre desarrollan granulomas después de una vasectomía tienen daño mínimo en los conductos seminíferos. En algunos estudios en hombres que pasaron por una reversión de la vasectomía se revelaron tasas de éxito un poco más altas en los que tienen granulomas espermáticos en el sitio de la vasectomía (Silber, 1977), mientras que en otro gran estudio no se observó lo mismo (Belker y col., 1991).

Aunque los granulomas espermáticos en el sitio de la vasectomía están presentes microscópicamente en el 10 al 30% de los hombres que pasaron por una reversión, es probable que, con tiempo suficiente, virtualmente todos los hombres desarrollen granulomas espermáticos en el sitio de la vasectomía o en el epidídimo o el plexo testicular.

Cuando un dolor crónico posvasectomía se localiza en el granuloma, la extirpación y la oclusión de los conductos con cauterización intraluminal suele aliviarlo y previene la recurrencia (Schmidt, 1979). Por el contrario, los hombres con epididimitis congestiva posvasectomía pueden aliviarse mediante una vasectomía a cabo abierto diseñada para producir a propósito un granuloma espermático que alivie la presión.

Efectos a largo plazo

Los efectos a largo plazo de la vasectomía en seres humanos incluyen vasitis nodosa, dolor epididimario o testicular crónico, alteraciones en la función testicular, obstrucción epididimaria crónica, presuntos efectos sistémicos de la vasectomía y, quizás, un incremento en la incidencia del cáncer de próstata (Choe y Kirkemo, 1996). Aunque en más del 66% de las muestras de vasectomía en hombres en quienes se realizó una reversión se informó vasitis nodosa (Freund y col., 1989), esto no parece asociarse con dolor o una secuela médica significativa.

En seres humanos, estudios de micropunciones revelaron que las presiones marcadamente aumentadas que aparecen en el lado testicular del conducto como en el epidídimo después de una vasectomía no se transmiten a los túbulos seminíferos (Johnson y Howards, 1975). Por esta razón, en los seres humanos es esperable una interrupción leve de la espermatogénesis. Biopsias de más de 15 años posteriores a una vasectomía muestran que los testículos están esencialmente normales al microscopio óptico. Por otra parte, en estudios en microscopio de electrones se informó un aumento en el grosor de la lámina basal y áreas dispersas de interrupción de la espermatogénesis en partes de las muestras de biopsia (Jarow y col., 1985). **La orquialgia crónica y el dolor epididimario posvasectomía tal vez se hallen en 1 cada 1.000 pacientes** (McConaghy y col., 1985). **En algunos casos debe considerarse la reversión de la vasectomía o, como alternativa, una vasectomía a cabo abierto como se describió antes. El peso del daño inducido por la presión después de la vasectomía recae sobre el epidídimo y los ductos eferentes.** Estas estructuras se tornan marcadamente distendidas y luego se adaptan para reabsorber grandes volúmenes de líquido testicular y productos espermáticos. **Cuando el dolor se localiza en el epidídimo, la epididectomía total incluida la resección de los conductos deferentes remanentes lo alivia en el 95% de los hombres** (Selikowitz y Schned, 1985) (véase "Epididectomía").

Se postularon efectos sistémicos de la vasectomía. **Ésta rompe la barrera sangre-testículo, lo que genera niveles detectables de anticuerpos antiespermatozoides en el suero en el 60 al 80% de los hombres** (Lepow y Crozier, 1979, Fuchs y Alexander, 1983). Algunos estudios sugieren que los títulos de anticuerpos disminuyen dos años o más después de la vasectomía. Otros sugieren que estos títulos de anticuerpos persisten. Como quiera que sea, ni complejos circulantes inmunes ni los depositados están incrementados en el hombre después de la vasectomía (Witkin y col, 1982). **Estudios en animales y en hombres no encontraron asociación alguna entre anticuerpos antiespermatozoides y enfermedades mediadas por complejos inmunes, como lupus eritematoso, esclerodermia, artritis reumatoidea y miastenia gravis** (Massey y col., 1984). Aunque en un estudio en

monos cinomolgus se halló una arteriosclerosis más frecuente y extensa en los grandes vasos en los individuos vasectomizados y alimentados con una dieta alta en colesterol (Alexander y Clarkson, 1978), **no se registró evidencia de enfermedad cardiovascular excesiva** (Walker y col., 1981a), **enfermedad que requiera hospitalización** (Walker y col., 1981b; Petitti y col., 1982), **o alteraciones bioquímicas** (Smith y Paulson, 1980) **en más de 15 reportes (12 empleando controles pareados) que examinaron a miles de hombres** (Schuman y col., 1993).

La principal entre todas las controversias es la posible unión entre vasectomía y cáncer de próstata. **En algunos estudios se encontró un incremento en el riesgo de cáncer de próstata en hombres que tenían una vasectomía de 20 años. No obstante, en dos estudios de cohortes a gran escala que evaluaron hombres de un amplio rango de estrato socioeconómico no se halló una asociación entre vasectomía y cáncer de próstata.** En otro estudio de secuelas de la vasectomía no se registró incidencia aumentada de cáncer u otras enfermedades (Schuman, 1993).

La explicación más probable para el incremento del diagnóstico de cáncer de próstata en pacientes con vasectomía es el sesgo de detección. Es probable que los hombres vasectomizados visiten con más frecuencia al urólogo y que éste sea el motivo de que la probabilidad de obtener un diagnóstico temprano de cáncer aumente. Además, los hombres que eligen pasar por una vasectomía es muy probable que también busquen con más interés cuidados sanitarios, lo que aumenta su oportunidad para la detección del cáncer de próstata. **Un panel multidisciplinario de los National Institutes of Health concluyó que las asociaciones epidemiológicas entre vasectomía y cáncer de próstata son débiles. No recomendó ningún cambio en la práctica clínica o de la salud pública e indicó que el screening para la detección del cáncer de próstata no debe ser diferente para los hombres vasectomizados** (Healy, 1993).

No obstante, los que buscan una vasectomía deben recibir información de estos y otros estudios relacionados y asesorarse sobre otras controversias. En el presente la American Urological Association recomienda el examen digital rectal anual y la prueba del antígeno próstato-específico para hombres que tengan una vasectomía de más de 20 años o que sean mayores de 40 años en el momento de la vasectomía.

VASOVASOSTOMÍA

El número de hombres norteamericanos que pasan por una vasectomía ha permanecido estable en alrededor de 500.000 por año, así como la tasa de divorcio del 50%. Los estudios poblacionales sugieren que entre el 2 y el 6% de los hombres vasectomizados termina por buscar la reversión. Además, la azoospermia obstructiva puede ser el resultado de daños iatrogénicos del conducto deferente, usualmente por reparación herniaria (Sheynkin y col., 1998), en el 6% de los pacientes azoospérmicos (Hendin y col., 1992).

Evaluación preoperatoria

Antes de intentar una reconstrucción quirúrgica del tracto reproductivo, la espermatogénesis en el paciente debe ser manifiesta. Una historia previa de fertilidad natural antes de la vasectomía suele ser adecuada. En otros casos puede estar indicada una biopsia testicular para confirmar la presencia de espermatogénesis.

Examen físico

Testículos. Testículos pequeños o blandos sugieren espermatogénesis deteriorada y predicen un mal pronóstico.

Epidídimos. Un epidídimo indurado e irregular con frecuencia predice obstrucción epididimaria secundaria, que necesitará epididimovasostomía.

Hidrocele. La presencia de hidrocele ante una obstrucción del sistema ductal excretor se asocia con frecuencia con obstrucción secundaria del epidídimo. Los cirujanos que intentan una reconstrucción deben estar advertidos de la posibilidad de que se precise epididimovasostomía.

Granuloma espermático. Un granuloma espermático en el cabo testicular indica que el esperma se fue filtrando en el sitio de la vasectomía. Esto desahoga las altas presiones lejos de los epidídimos y se asocia con un mejor pronóstico en la restitución de la fertilidad, con independencia del intervalo transcurrido desde la vasectomía.

Brecha vasal. Cuando se efectuó una vasectomía muy destructiva, la mayor parte de la porción recta del conducto deferente puede estar ausente o fibrótica y el paciente debe estar advertido de que se necesitará una extensión inguinal de la incisión escrotal para movilizar una longitud adecuada del conducto para hacer posible una anastomosis libre de tensión.

Cicatrices de una cirugía previa. Las cicatrices quirúrgicas en la región inguinal o escrotal deben alertar al cirujano de la posibilidad de obstrucciones iatrogénicas de los deferentes o los epidídimos.

Pruebas de laboratorio

Análisis de semen. El análisis de semen con centrifugación y examen del coágulo en busca de espermatozoides debe efectuarse en el preoperatorio. Se encuentran espermatozoides completos con cola en el 10% de los análisis preoperatorios con una media de 10 años posteriores a una vasectomía (Lemack y Goldstein, 1996). **Bajo estas circunstancias es seguro que se hallen espermatozoides en el conducto de al menos un lado, lo que indica un pronóstico favorable para establecer la fertilidad.** Los hombres con bajo volumen de semen deben realizarse una ecografía transrectal para estar atentos sobre la posibilidad de una obstrucción adicional de los conductos eyaculatorios.

Suero y estudios de anticuerpos antiespermáticos. La presencia de anticuerpos antiespermáticos séricos corrobora el diagnóstico de obstrucción y la presencia de espermatogénesis activa. Actualmente el valor pronóstico de esta prueba se conoce, por lo que es opcional.

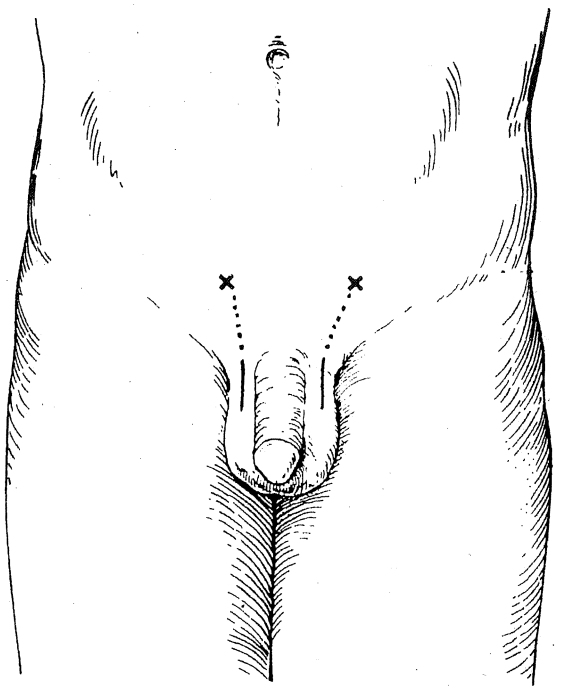


Fig. 44-23. Incisiones preferidas para la reversión de la vasectomía que permiten una extensión sobre el anillo inguinal externo (*marcado con una X*) cuando la porción abdominal del conducto es corta.

FSH en el suero. En los hombres con testículos pequeños y blandos se debe medir la FSH en suero. Una FSH elevada pronostica una espermatogénesis deteriorada y un pronóstico peor.

Antígeno prostático-específico. En todos los candidatos a una reversión de la vasectomía mayores de 40 años se deben medir los niveles séricos de antígeno prostático-específico.

Anestesia

Se prefiere anestesia general superficial. El microscopio quirúrgico suele magnificar ligeros movimientos que alteran la ejecución de la anastomosis. En pacientes que cooperan puede emplearse anestesia regional y hasta local con sedación si los cabos del conducto se palpan con facilidad, está presente un granuloma espermático o el intervalo desde la vasectomía es corto, lo que disminuye la posibilidad de obstrucción secundaria del epidídimo. Cuando se hallan grandes brechas del conducto, pueden necesitarse extensiones de las incisiones muy altas hacia el canal inguinal. Además, si se necesita una epididimovasostomía, el tiempo operatorio puede extenderse 4 o 5 horas. **La anestesia local limita las opciones disponibles para el cirujano.** La espinal hiperbárica con agentes de acción prolongada, como bupivacaína (Marcaine®), pueden otorgar 4 o 5 horas de tiempo anestésico y tienen la ventaja de eliminar el movimiento de la región baja del cuerpo. La anestesia epidural con catéter permanente puede ser igualmente efectiva.

Abordajes quirúrgicos

Incisión escrotal

Incisiones escrotales bilaterales verticales altas otorgan el acceso más directo al sitio de la obstrucción en casos de reversión de la vasectomía. La longitud suele ser un problema en el cabo abdominal pero no en el testicular. Se marca la posición del anillo inguinal (fig. 44-23). **Si la brecha del conducto es grande, o si el sitio de la vasectomía es alto, esta incisión puede extenderse con facilidad hacia la ingle en dirección del anillo externo.** Si el sitio de la vasectomía es bajo, es fácil atraer el cabo testicular. Esta incisión debe hacerse al menos 1 cm lateral a la base del pene. **Los testículos deben exteriorizarse con la túnica vaginal intacta.** Esto otorga una exposición excelente de la totalidad del conducto deferente escrotal y, si es necesario, del epidídimo.

Incisión inguinal

Una incisión inguinal es el abordaje preferido en los hombres cuando se sospecha con firmeza que la obstrucción del conducto deferente inguinal se debe a una hernioplastia previa o una orquidopexia. La incisión a través de la cicatriz anterior suele llevar en forma directa al sitio de la obstrucción. Si la obstrucción resulta ser escrotal o del epidídimo, es solo cuestión de exteriorizar el testículo a través de la incisión inguinal o de una incisión escrotal separada para efectuar la anastomosis.

Preparación de los conductos deferentes

El conducto se toma por encima y debajo del sitio de la obstrucción con dos pinzas de Babcock. Drenajes de Penrose reemplazan las pinzas de Babcock y facilitan la disección. Se incluyen los vasos de los conductos y la cubierta periadventicia. **La transiluminación de la cubierta periadventicial** mediante el ajuste apropiado de la luz operatoria, **permite visualizar los vasos sanguíneos con claridad; esto facilita la disección de la cubierta periadventicia y previene el daño a los vasos del conducto**. Éste se moviliza lo suficiente como para permitir una anastomosis libre de tensión. Para preservar un buen suministro de sangre, **el conducto no debe desnudarse de su cubierta**. El segmento obstruido y, si está presente, el granuloma espermático en el sitio de la vasectomía deben disecarse y extirparse. Si se permanece justo sobre el conducto o sobre el granuloma espermático durante la disección se reduce el riesgo de lesionar la arteria testicular. **El daño a las estructuras adyacentes del cordón, en especial a la arteria testicular, es probable que genere una atrofia testicular debido a que las arterias del conducto suelen interrumpirse en el sitio de la vasectomía.**

Cuando se hallan grandes vacíos del conducto, se usa el dedo índice revestido en una gasa para separar en forma roma del conducto las estructuras del cordón. La disección roma con el dedo a través del orificio externo liberará el conducto del anillo inguinal interno si se re-

quiere una mayor longitud del cabo abdominal. Estas maniobras dejarán todos los vasos del conducto intactos. **Cuando la brecha del conducto es extremadamente larga, se puede obtener una extensión adicional mediante la disección de todo el conducto deferente convoluto que se deja libre de sus adherencias a la túnica epididimaria** (fig. 44-24), lo que permite que el testículo se desprenda de arriba hacia abajo. Esta maniobra puede otorgar una longitud adicional de 4 a 8 cm. Para mantener la integridad de los vasos del conducto, es mejor efectuar esta disección con lupas de aumento o microscopio quirúrgico en baja potencia. Si la cantidad de conducto resecado es tan grande que hasta estas maniobras fracasan en permitir una anastomosis libre de tensión, puede extenderse la incisión hacia el orificio interno, cortar el piso del canal inguinal y redirigir el conducto por debajo del piso del canal, como en una orquidopexia difícil. Pueden obtenerse 4 a 8 cm de longitud adicionales mediante la disección del epidídimo y su liberación del testículo, desde la unión vasoepididimaria hacia la cabeza del epidídimo (fig. 44-25A y B). Los vasos epididimarios superiores se dejan intactos y proveen un aporte adecuado de sangre al cabo testicular del conducto. Con esta combinación de maniobras puede salvarse una brecha de más de 15 cm.

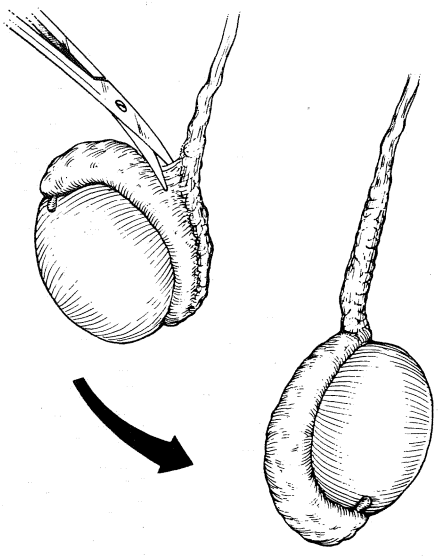


Fig. 44-24. La porción convoluta del conducto deferente, disecada y liberada de la túnica del epidídimo, otorga longitud adicional en el lado testicular.

Después de que los conductos se liberaron, el cabo testicular del conducto se corta en forma transversal. Se hace pasar un bisturí ultrafino a través de la ranura de una pinza sujetadora de nervios de 2, 2,5 o 3 mm de diámetro (Accurate Surgical and Scientific Instrument Corporation, Westbury, New York) que produce un corte perfecto en 90° (fig. 44-26). La superficie de corte del cabo testicular del conducto deferente se inspecciona mediante un aumento ×15 a ×25. **Debe verse un anillo de mucosa blanca y saludable, que se retrae después de una dilatación suave. La muscular debe aparecer lisa y suave. Un plano muscular de aspecto arenoso indica la presencia de tejido cicatrizal o fibroso.** La superficie de corte debe verse como un ojo de buey, con los tres planos del conducto claramente visibles. Debe observarse un sangrado saludable desde ambos bordes del corte de la mucosa y la superficie de la muscular. Si el aporte de sangre es malo o la muscular es arenosa, el conducto se corta de nuevo hasta que se encuentre tejido sano. La arteria y la vena deferenciales entonces se pinzan y ligan con nailon 6-0. Los sangrados pequeños se controlan con una pinza microbipolar fijada en baja potencia. Una vez que se estableció una luz visible en el cabo testicular, el conducto se ordeña y se pasa un portaobjetos limpio por su superficie. El líquido del conducto se mezcla de inmediato con una o dos gotas de solución salina o Ringer-lactato y se preserva bajo un cubreobjetos para su examen microscópico. El cabo abdominal del conducto deferente se prepara en una forma similar, y la luz se dilata con delicadeza con un dilatador de microvasos, y se canula con la funda de un angiocatéter N° 24. La inyección de solución salina o de Ringer-lactato confirma su permeabilidad. Después de la inyección de solución de Ringer-lactato y una prueba de dilatación, el conducto se recorta para obtener una superficie nueva. **Debe ejercerse una instrumentación mínima de la mucosa.**

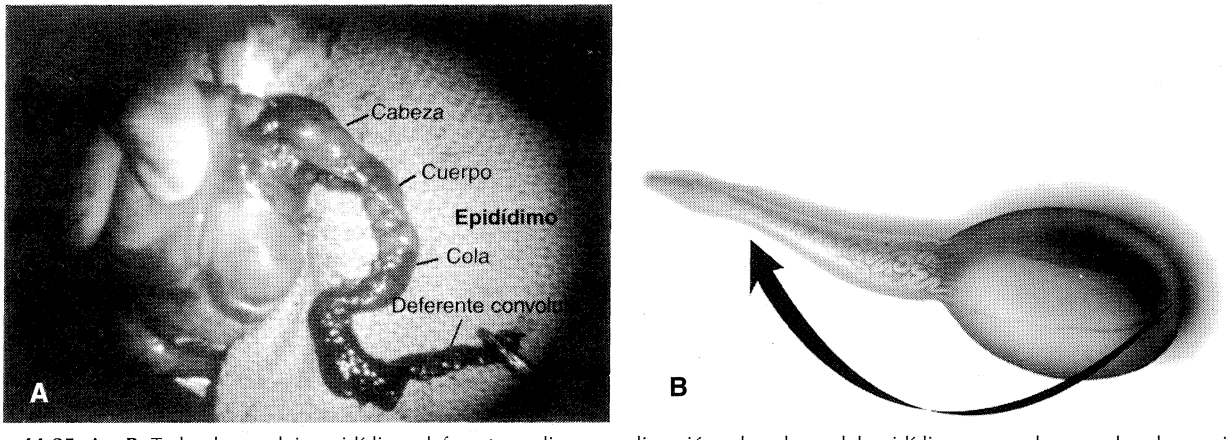


Fig. 44-25. A y **B.** Todo el complejo epidídimo-deferente se diseca en dirección a la cabeza del epidídimo para salvar una brecha masiva del conducto.

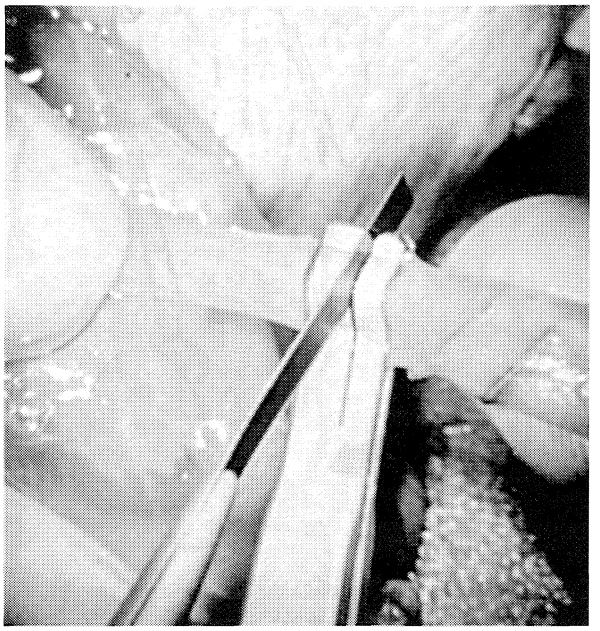


Fig. 44-26. Un bisturí ultrafino se hace pasar a través de la ranura de 2 o 3 mm de una pinza ranurada de sujeción de nervios (Accurate Surgical and Scientific Instrument Corp., Westbury, NY) y produce un corte perfecto en ángulo de 90°.

Después de la preparación, los cabos de los conductos se estabilizan con una pinza de aproximación Microspike® para eliminar toda tensión antes de efectuar la anastomosis (Goldstein, 1985). El aislamiento del campo a través de una ranura en una goma-dique evita que las microsuturas se coloquen en el tejido circundante. Una valva cubierta con un gran drenaje de Penrose se coloca debajo de los cabos de los conductos para proporcionar una plataforma sobre la que se pueda efectuar la anastomosis.

Cuándo efectuar una epididimovasostomía

La apariencia macroscópica del líquido extraído del cabo testicular del conducto suele ser predictiva de los hallazgos en el examen microscópico (cuadro 44-2). Si éste revela espermatozoides con cola, se efectúa la vasovasostomía. Si no se encuentra líquido, se inserta la funda de un angiocatéter Nº 24 dentro de la luz del cabo testicular del conducto y se lava repetidas veces con 0,1 mL de solución salina al tiempo que la porción convoluta del conducto se ordeña en forma vigorosa. El líquido de lavado se extrae y se coloca en un portaobjetos, donde se examina. **Los hombres con granulomas espermáticos grandes con frecuencia no tienen dilatación del cabo testicular del conducto y en principio presentan poco o ningún líquido; sin embargo, con un lavado delicado y extracción suave, y un ordeñe vigoroso, siempre se pueden hallar espermatozoides en este líquido escaso.** Si no hay granuloma espermático y el conducto está absolutamente seco y sin espermatozoides después de que se examinaron numerosas muestras, está indicada la epididimovasostomía. Si el líquido extraído del conducto se halla espeso, blanco, insoluble en agua y parecido, en calidad, a la pasta dental, el examen microscópico rara vez revela espermatozoides. Bajo estas circunstancias se abre la túnica vaginal y se inspecciona el epidídimo. Si se halla evidencia clara de obstrucción, esto es, un granuloma espermático epididimario con túbulos dilatados por arriba y túbulos colapsados por debajo, se efectúa la epididimovasostomía. **Cuando se está en duda, o si no se tiene mucha experiencia con la epididimovasostomía, debe realizarse una vasovasostomía.** De cualquier modo, solo el 15% de los hombres con ausencia bilateral de espermatozoides en el líquido del conducto después de un lavado delicado y repetido, y de una búsqueda intensiva, tendrá un retorno de espermatozoides a la eyaculación luego de una vasovasostomía (Sheynkin y col, 2000).

Cuando por el conducto sale a chorros un líquido copioso, claro como el cristal, parecido al agua y no se encuentran espermatozoides en él, se efectúa una vasovasostomía porque existe la posibilidad que los espermatozoides regresen a la eyaculación después de esta anastomosis.

Obstrucciones múltiples del conducto

Si la inyección de solución salina revela que el cabo abdominal del deferente no está permeable, un hilo de nailon o polipropileno 2-0 se enhebra con suavidad dentro de la luz del conducto para determinar el sitio de la obstruc-

Cuadro 44-2. *Relación entre apariencia en bruto del líquido del conducto y hallazgos microscópicos*

Apariencia del líquido del conducto	*Hallazgos más comunes en el examen microscópico*	*Procedimiento quirúrgico indicado*
Copioso, cristalino, acuoso	No hay espermatozoides en el líquido	Vasovasostomía
Copioso, blanco vaporoso, poco viscoso, hidrosoluble	Por lo general espermatozoides con colas	Vasovasostomía
Copioso, amarillo cremoso, hidrosoluble	Por lo general muchas cabezas de espermatozoides, en ocasiones espermatozoides con colas cortas	Vasovasostomía
Copioso, espeso, blanco, parecido a la pasta de dientes, hidrosoluble	No hay espermatozoides	Epididimovasostomía
Líquido escaso, poco viscoso, blanco	No hay espermatozoides	Epididimovasostomía
Conducto seco sin espermatozoides-sin granuloma en el sitio de la vasectomía	No hay espermatozoides	Epididimovasostomía
Líquido escaso-granuloma presente en el sitio de la vasectomía	El líquido de lavado revela espermatozoides	Vasovasostomía

ción. Si ésta se halla dentro de los 5 cm del sitio original de la vasectomía, el cabo abdominal del conducto deferente puede disecarse hacia ese sitio y extirparse. La incisión entonces debe extenderse en sentido inguinal para liberar el conducto en forma vasta en dirección del anillo inguinal interno. El cabo testicular también debe liberarse en la unión vasoepididimaria. Si el sitio de la segunda obstrucción está tan lejos del de la vasectomía que se necesitan dos vasovasostomías, debe efectuarse entonces una sola anastomosis cruzada conducto-conducto para producir un solo buen sistema (véase "Vasovasostomía cruzada"). Si esto no es posible, el esperma del conducto o del epidídimo se aspira con micropipetas y se criopreserva para futuras FIV con IICE (véase "Técnicas de recuperación de espermatozoides"). **La vasovasostomía en dos sitios separados puede llevar a la desvascularización del segmento intermedio con fibrosis y necrosis.**

Reparación del varicocele y vasovasostomía

Cuando se encuentran hombres candidatos para una vasovasostomía o epididimovasostomía que presentan varicoceles significativos en el examen físico, es tentador reparar los varicoceles en el mismo tiempo quirúrgico. **Cuando la reparación del varicocele se efectúa en forma apropiada, todas las venas espermáticas se ligan y las únicas vías restantes para el retorno venoso testicular son las venas del conducto. En hombres que tuvieron una vasectomía y se presentan para la reversión, es probable que las venas del conducto estén comprometidas por la vasectomía original o por la reversión en sí. Además, es probable que la integridad de la arteria deferencial en estos sujetos también esté comprometida. La reparación del varicocele en tales hombres requiere la preservación de la arteria testicular como el aporte de sangre primario testicular remanente así como la conservación de algunas vías para el retorno venoso.**

La reparación microscópica del varicocele puede garantizar la preservación de la arteria testicular en la mayoría de los casos. La conservación premeditada de las venas cremastéricas proporciona retorno venoso. En una serie de 570 hombres que se presentaron para reversión de la vasectomía, 19 tenían varicoceles grandes (20 izquierdos, 7 bilaterales). La reparación microquirúrgica del varicocele se efectuó en el mismo momento de la vasovasostomía. Las venas cremastéricas y la red fina de venas adheridas a la arteria testicular se dejaron intactas para el retorno venoso y para minimizar las probabilidades de daño a la arteria testicular. En el posoperatorio, recidivaron 5 de 26 varicoceles (22%) (Goldstein, 1995). Esto confronta con una tasa de recidiva de menos del 1% en 2.700 reparaciones de varicoceles que yo efectué en hombres no vasectomizados, en los que los vasos del conducto estaban intactos y las venas cremastéricas y la red venosa periarterial se ligaron. No obstante, Mulhall y col., (1997) efectuaron una serie de vasovasostomías microquirúrgicas y reparación del varicocele simultánea sin preservar, en forma intencionada, la red cremastérica ni periarterial. Comunicaron un bajo índice de recidiva y ningún caso de atrofia.

Si la reparación del varicocele se efectúa en el mismo momento que la vasovasostomía o epididimovasostomía, es importante que se utilice un microscopio y se preserve la arteria testicular. Un enfoque más seguro es hacer la vasovasostomía o la epididimovasostomía primero. La calidad del semen se evalúa en el posoperatorio. **Si es necesario, la extirpación del varicocele puede efectuarse sin peligro 6 o más meses después cuando se hayan formado los canales venosos y arteriales a través de la línea anastomótica.** Este abordaje diferido en dos tiempos se realizó una docena de veces sin atrofia ni recurrencia.

El incremento en las recidivas cuando las venas cremastéricas y la red venosa periarterial se dejaron intactas sugiere que estas venas contribuyen con una proporción significativa de las recurrencias del varicocele.

Técnicas anastomóticas: claves para el éxito

Todas las técnicas de vasovasostomía exitosas dependen de la adherencia a los principios quirúrgicos que son universalmente aplicables a las anastomosis de todas las estructuras tubulares:

1. **Aproximación precisa mucosa-a-mucosa.** En la vasovasostomía en el ser humano, la luz del lado testicular suele estar dilatada, con frecuencia en un diámetro de dos a cinco veces el del lado abdominal. Las técnicas que funcionan bien con las luces de igual diámetro pueden ser menos exitosas cuando se aplican a luces con discrepancia marcada en los diámetros.
2. **Anastomosis a prueba de filtraciones.** Los espermatozoides son muy antigénicos y provocan una reacción inflamatoria cuando se escapan de la normalmente intacta línea epitelial de los conductos excretores del tracto reproductivo masculino. Los espermatozoides extravasados perjudican el resultado de la anastomosis (Hagan y Coffey, 1977). **A diferencia de las anastomosis de los vasos sanguíneos, donde las plaquetas y los factores de la coagulación sellan los resquicios entre los puntos, el líquido del conducto y del epidídimo no contiene plaquetas ni factores de la coagulación, así que la impermeabilidad de la anastomosis depende por completo de las suturas de la mucosa.**
3. **Anastomosis libre de tensión.** Cuando una anastomosis se realiza bajo tensión, los espermatozoides pueden aparecer en la eyaculación por varios meses después de la cirugía. Por último, la cantidad de espermatozoides y su movilidad disminuirán y puede sobrevenir la azoospermia. En la reexploración solo se halla una banda fibrótica fina en el sitio de la anastomosis. Esto se puede prevenir si se liberan de manera adecuada los conductos y se colocan puntos de refuerzo en la cubierta del conducto.
4. **Buen suministro de sangre.** Si el corte del conducto muestra un aporte de sangre deficiente, debe recortarse hasta que se encuentre un sangrado saludable. Si se necesita una resección extensa, la longitud adicional puede obtenerse con las técnicas descritas antes.



Fig. 44-27. La silla de microcirugía estabiliza la parte baja del cuerpo, el pecho y los brazos, mejorando en grado sustancial la estabilidad y la precisión.

5. **Mucosa y muscular sanas.** Si la mucosa o la superficie de corte del conducto exhiben escasa distensibilidad después de la dilatación, se separa de la muscular subyacente, o se desmenuza con facilidad, entonces el conducto debe cortarse de nuevo hasta que se encuentre mucosa sana. Los cirujanos deben saber que si una aguja de electrocauterio se usó en la vasectomía, el área de daño de la mucosa y de la muscular por la corriente eléctrica puede extenderse mucho más allá de la punta del cauterio. Si la muscular se encuentra fibrótica o arenosa, el conducto debe cortarse de nuevo hasta que se encuentre tejido sano.
6. **Buena técnica anastomótica atraumática.** Si se producen numerosos errores quirúrgicos durante el procedimiento, como un corte inadvertido de la mucosa con las agujas cuando se colocan los puntos, tironeo de las suturas o eversión de la mucosa, la anastomosis debe resecarse y hacerse de nuevo inmediatamente.

Postura

Se emplea un microscopio quirúrgico que provea una amplificación variable desde ×6 hasta ×32. Es preferible un diploscopio que otorgue campos idénticos tanto para el cirujano como para el ayudante. Los controles de pedales para el zoom motorizado y el foco dejan libres las manos del cirujano.

Tanto el cirujano como el ayudante deben estar cómodos en sillas de microcirugía que estabilicen el pecho y los brazos. Esto mejora en forma dramática la estabilidad y la precisión (fig. 44-27). Una alternativa barata son un taburete rodante simple y un almohadón redondo (un almohadón de meditación) para que sirva de apoyo al torso, afirmado por medio de cintas. Dos brazales, colocados en ambos lados del cirujano y elevados a la altura apropiada mediante toallas dobladas, enrolladas y afirmadas con cintas a las tablas, otorgan un apoyo excelente para los antebrazos. **Un cirujano diestro se sienta en el lado derecho del paciente**, así la curvatura de su mano más hábil, y la dirección correcta de la sutura, están siempre hacia el cabo abdominal del conducto, que es el más pequeño y dificultoso.

Método microquirúrgico multiplano con micromarcas

Este método de vasovasostomía puede manejar diámetros luminales marcadamente discrepantes, tanto en las porciones convoluta como recta del deferente. **La técnica con micromarcas garantiza la colocación precisa del punto de sutura mediante la planificación exacta de cada punto.** El método por micromarca separa la planificación de la colocación (Goldstein y col., 1998). Esto permite abocarse a una tarea a la vez y genera una mejoría sustancial en la eficacia.

Se usa un lápiz marcador con micropunta (marcador de piel Devon® extrafino N° 151; 1-800-DEVON PO) para marcar el lugar donde se planea que salgan las agujas de las suturas. **Se usan exactamente seis puntos de sutura mucosos por cada anastomosis** (fig. 44-28) porque es fácil de planificar en detalle y siempre propicia un cierre a prueba de filtraciones, aun cuando los diámetros luminales son marcadamente discrepantes.

Inmediatamente después de secar la superficie de corte del cabo testicular del conducto con una microesponja absorbente (Weck cell), se marca un punto en posición hora 3, a medio camino entre el anillo mucoso y el borde externo del plano muscular. Se extiende una línea hacia afuera de esta marca para que sirva como punto de referencia. El segundo punto se marca en hora 9, y también se extiende una línea por fuera de esta marca. Se colocan marcas adicionales en horas 11, 1, 5 y 7, para un total de seis. El cabo abdominal del conducto se marca en la misma forma para que se corresponda con exactitud con el cabo testicular (fig. 44-29). Se usan suturas de nailon monofilamento 10-0, con doble aguja curva, punta fina, configuración en anzuelo de 70 μm de diámetro (disponibles de Sharpoint y Ethicon). **Los hilos de sutura con doble aguja permiten la colocación de-adentro-hacia-afuera** (fig. 44-30)**, lo que elimina la necesidad de manipulación de la mucosa y la posibilidad de la eversión.** Si los anillos mucosos no están rigurosamente definidos, las superficies de corte de los cabos del conducto se tiñen con índigo-carmín para así poner en relieve la mucosa (Sheynkin y col., 1999b).

La anastomosis se inicia con la colocación de los tres puntos 10-0 mucosos anteriores (fig. 44-31). **En el cabo**

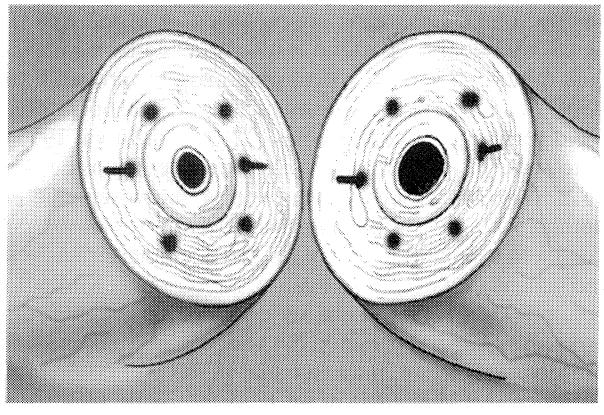


Fig. 44-28. Ubicación de los seis puntos mucosos.

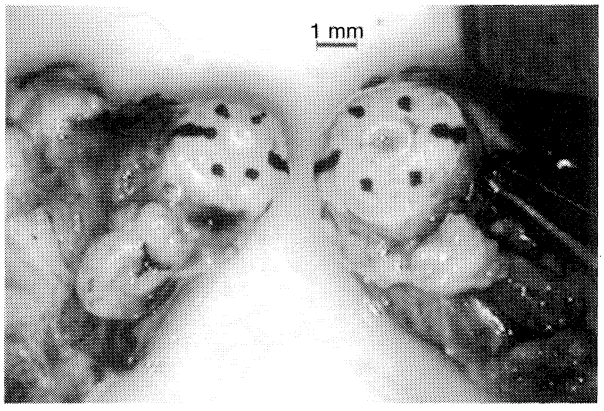


Fig. 44-29. La colocación precisa de los puntos se facilita al secar la superficie de corte del conducto con una microesponja absorbente (Weck cell) y usar un marcador con micropunta para planificar los puntos de salida de las agujas. Se dibujan líneas en las horas 3 y 9 para ayudar en el acople. Este planeamiento evita las orejuelas y las filtraciones cuando los diámetros de las luces son discrepantes.

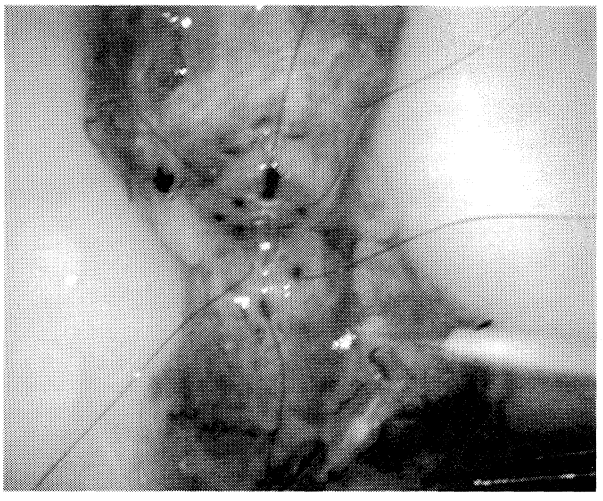


Fig. 44-31. Los tres primeros puntos 10-0 se colocan por delante. Los puntos salen a través de las micromarcas.

abdominal, más pequeño, la luz es delicada y se dilata en forma momentánea con un dilatador de microvasos justo antes de la colocación de los puntos. Para una aproximación precisa de la mucosa, el punto de sutura debe incluir solo una pequeña cantidad de mucosa, pero entre un tercio y la mitad del grosor de la pared muscular. **Se incluye exactamente la misma cantidad de tejido en las tomas de cada uno de los dos cabos. La aguja debe salir a través del centro de cada marca.** Después de la colocación, las tres suturas mucosas se anudan. Se colocan dos puntos musculares profundos, con nailon monofilamento 9-0, justo entre los puntos mucosos colocados antes, encima pero no a través de la mucosa (fig. 44-32) y luego se anudan. Estos puntos sellan los resquicios entre los puntos de la mucosa (fig. 44-33) sin traumatismo para la mucosa por parte de las agujas más grandes y cortantes, de 100 µm de diámetro, requeridas para penetrar las resistentes muscular y adventicia del conducto. El conducto se rota 180° (fig. 44-34), y se colocan tres puntos 10-0 adicionales a través de cada micromarca, entonces se anudan para completar la porción mucosa de la anastomosis (figs. 44-35 y 44-36). Justo antes de que el último punto de mucosa se anude, la luz se irriga con una solución heparinizada de Ringer-lactato para prevenir la formación de coágulos en esa luz. Después de completar el plano mucoso (fig. 44-37), se colocan cuatro puntos más, 9-0 musculares profundos, exactamente entre cada punto mucoso, justo encima, pero sin penetrar la mucosa. Entre cuatro y seis puntos separados de nailon 9-0 se colocan entre cada sutura muscular (fig. 44-38). Éste es un plano puramente adventicio que cubre la sutura mucosa subyacente. La anastomosis se termina mediante la aproximación de la cubierta del conducto con seis puntos separados de PDS® 7-0 que cubren por completo la anastomosis y la liberan de toda tensión (fig. 44-39A y B). La anastomosis consiste en cuatro planos, seis puntos por plano, para un total de 24 puntos.

Anastomosis en el deferente convoluto

La vasovasostomía efectuada en la porción convoluta del conducto deferente es técnicamente más demandante

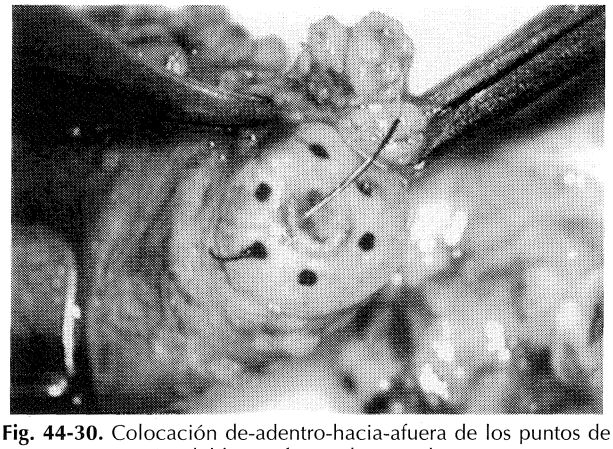


Fig. 44-30. Colocación de-adentro-hacia-afuera de los puntos de mucosa con agujas dobles en forma de anzuelo.

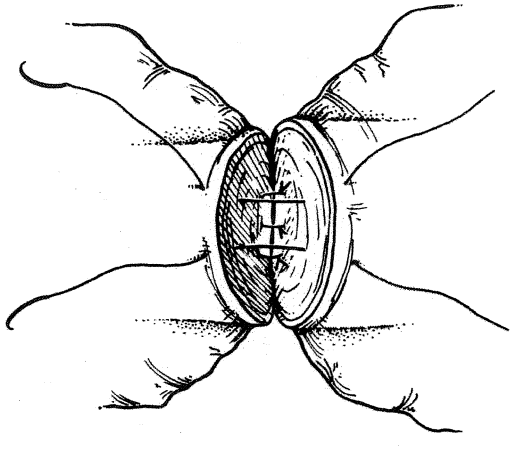


Fig. 44-32. Puntos musculares profundos colocados justo entre las suturas mucosas.

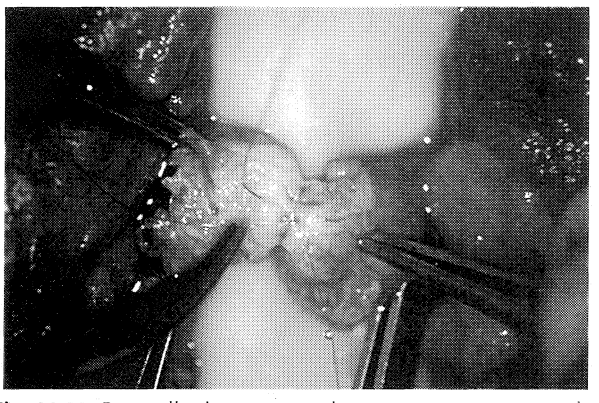


Fig. 44-33. Para sellar huecos entre las suturas mucosas, se colocan puntos 9-0 justo encima, pero no a través, de la mucosa.

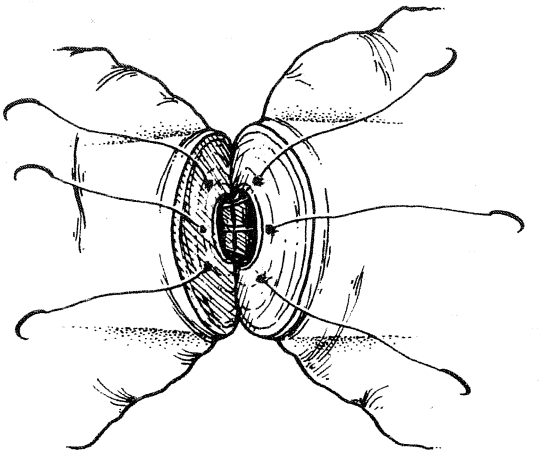


Fig. 44-35. Esquema para la colocación de tres puntos mucosos adicionales.

que la anastomosis de la porción recta. **El temor de avanzar en el corte hacia la porción convoluta para obtener un tejido sano puede llevar a los cirujanos a completar una anastomosis en la porción recta aun cuando el cabo testicular del conducto tenga un deficiente de sangre, una mucosa enferma o friable, o una muscular fibrótica y arenosa.** La adherencia a los siguientes principios permitirá que una anastomosis en el deferente convoluto sea tan exitosa como una efectuada en la porción recta.

1. **Es esencial un corte transverso perfecto que deje un anillo circular de mucosa y una luz dirigida en línea recta hacia abajo** (fig. 44-40A). Una luz muy oblicua con un colgajo fino de músculo y mucosa en uno de sus lados no es aceptable (véase fig. 44-40B). El conducto debe recortarse en intervalos de 0,5 mm hasta que se obtenga un corte perfecto, con un buen aporte de sangre y tejido sano. Una pinza de nervio acanalada de 2,5 o 3 mm de diámetro y un bisturí ultra agudo facilitan esta parte del procedimiento (véase fig. 44-26). Con frecuencia el conducto debe recortarse dos o tres veces hasta que se obtiene un corte satisfactorio.
2. **El conducto convoluto no debe desenredarse.** Esto altera el suministro de sangre en la línea anastomótica.
3. La cubierta del conducto convoluto puede disecarse y liberarse con cuidado de sus adherencias a la túnica del epidídimo (véase fig. 44-24). Esto minimizará las alteraciones en el suministro de sangre y otorgará la longitud necesaria para efectuar una anastomosis libre de tensión.
4. Debe tenerse cuidado de evitar grandes tomas en los planos muscular y en la adventicia del lado convoluto para prevenir la perforación inadvertida de las circunvoluciones adyacentes.
5. La anastomosis se refuerza por la aproximación de la cubierta de la porción recta hacia la cubierta de la porción convoluta con seis puntos separados de PDS 7-0. Esto eliminará la tensión de la anastomosis.

Vasovasostomía cruzada

Éste es un procedimiento útil que aporta con frecuencia una solución fácil para problemas de otra forma difíciles (Lizza y col., 1985; Hamidinia, 1988; Sheynkin y

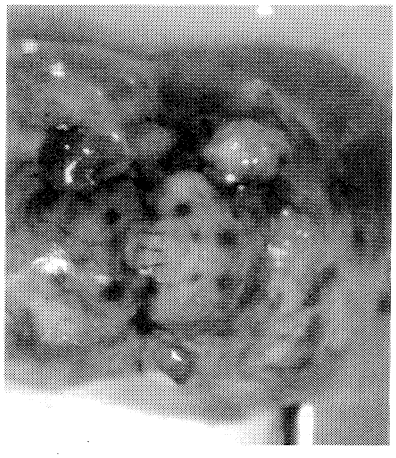


Fig. 44-34. Apariencia de la anastomosis después de que el conducto se rota 180°.

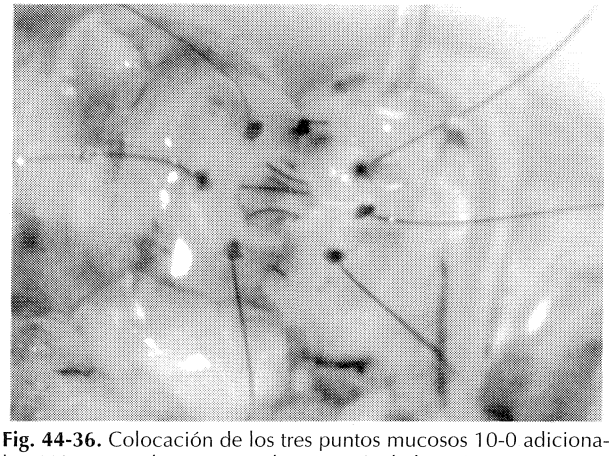


Fig. 44-36. Colocación de los tres puntos mucosos 10-0 adicionales. Nótese que las suturas salen a través de las micromarcas.

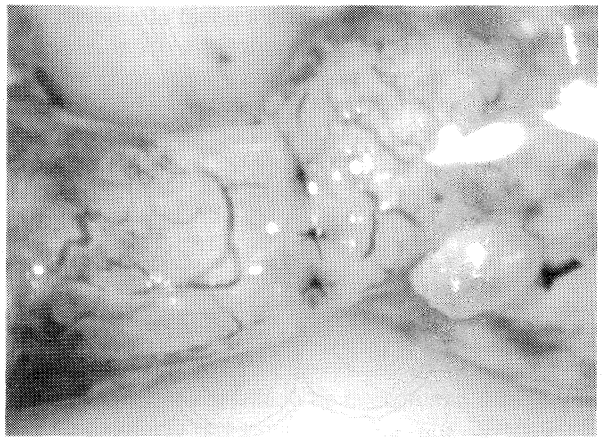


Fig. 44-37. Plano mucoso con sutura 10-0 completo. Nótese la ausencia de orejuelas.

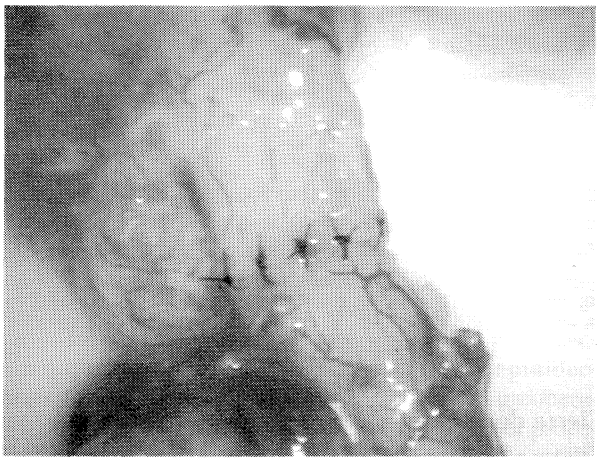


Fig. 44-38. Planos de muscular y adventicia con suturas 9-0 completos.

col., 1998). **El cruzamiento está indicado en las siguientes circunstancias:**

1. **Obstrucción inguinal unilateral del conducto deferente asociada con atrofia testicular del lado contralateral. Debe efectuarse una vasovasostomía cruzada para conectar el testículo sano con el conducto contralateral no obstruido.**
2. **Obstrucción o aplasia del conducto deferente inguinal o del conducto eyaculatorio de un lado, y obstrucción del epidídimo del lado contralateral.**

Es preferible una anastomosis con una alta probabilidad de éxito (vasovasostomía) que dos operaciones con un resultado mucho más dudoso, esto es, una epididimovasovasostomía de un lado y la RTU de los conductos eyaculatorios contralaterales.

Técnica

El conducto unido al testículo atrófico se secciona a nivel de la unión de sus porciones recta y convoluta, y se confirma su permeabilidad con una vasografía con solución de Ringer-lactato o índigo-carmín (fig. 44-41). El conducto contralateral se diseca, junto con el testículo normal, en dirección de la obstrucción inguinal. Este conducto se pinza y secciona tan alto como sea posible con una pinza de ángulo recto. El cabo testicular del conducto se hace cruzar a través de una apertura amplia en el tabique escrotal y se continúa con la anastomosis como se describió antes. Este procedimiento es más sencillo que una vasovasostomía inguinal, la cual requiere encontrar ambos cabos del conducto dentro de la densa cicatriz de una operación inguinal previa.

Transposición del testículo

En ocasiones, cuando la longitud del conducto es críticamente corta, una vasovasostomía cruzada libre de tensión puede completarse mejor mediante una transposición de testículo (fig. 44-42). El cordón espermático siempre es más largo que el conducto. El testículo cruzará con comodidad a través de una apertura generosa en el tabique y se colocará con delicadeza en el compartimiento escrotal contralateral.

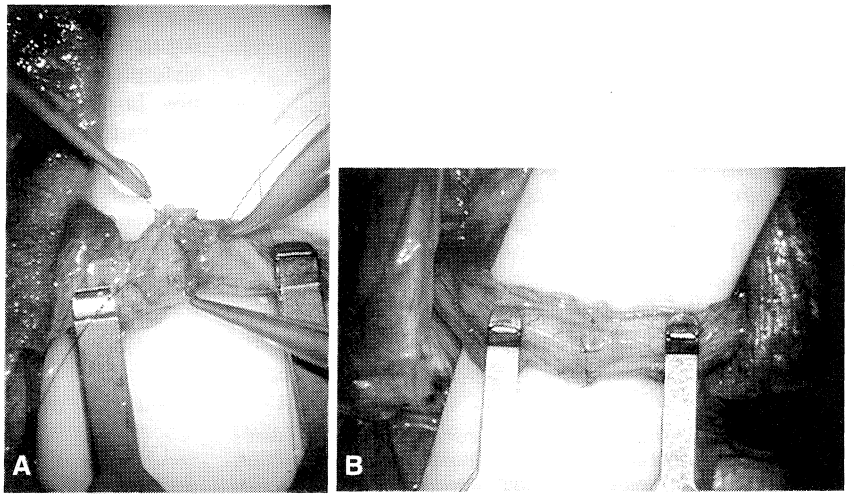


Fig. 44-39. A y **B**. Aproximación de la cubierta del conducto con suturas PDS® 7-0.

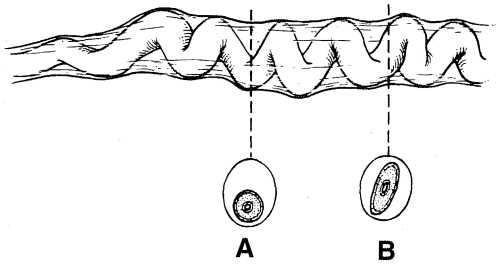


Fig. 44-40. A. Luz redonda, esencial para el éxito de la anastomosis en la porción convoluta. **B.** Un corte oblicuo no es aceptable.

Cierre de la herida

Si la disección del conducto fue extensa, se dejan drenajes de Penrose que salen a través de la porción dependiente del hemiescroto derecho e izquierdo y que se fijan con suturas y alfileres imperdibles, preferiblemente antes de iniciar la anastomosis. La colocación de drenajes al final del procedimiento puede estorbar la anastomosis. El plano del dartos se aproxima con puntos separados de hilo 4-0 reabsorbible, y la piel, con sutura intradérmica de Monocryl® 5-0. La herida se cura con una cicatriz fina. Debe evitarse el uso de cierres de piel a puntos totales, que dejan una cicatriz inaceptable parecida a la vía de un ferrocarril. Casi todos nuestros procedimientos se efectúan sobre las bases de la cirugía ambulatoria. Si se dejan drenajes, se le deben dar instrucciones detalladas al paciente (con dibujos explícitos) sobre cómo retirar los drenajes a la mañana siguiente.

Manejo posoperatorio

Vendajes apósitos de gasa estéril se mantienen con un suspensor escrotal cómodo y ajustado. Solo se usan antibióticos perioperatorios. Los pacientes se dan de alta con una prescripción de acetaminofeno con codeína. Se pueden bañar 48 horas después de la cirugía. **Deben usar suspensores escrotales en todo momento (excepto en la ducha), hasta cuando duermen, por las 6 semanas posoperatorias. Después de eso, se usa un suspensor escrotal durante la actividad física, hasta que se logre el embarazo.** El trabajo de escritorio se reasume en 3 días. No se permiten trabajo pesado o deportes por 3 semanas, **tampoco el coito ni la eyaculación durante las primeras 4 semanas posoperatorias**. Los análisis de semen se realizan a los 1, 3 y 6 meses posoperatorios y cada 6 meses después de eso. Si la azoospermia persiste al sexto mes, será necesario rehacer la vasovasostomía o la epididimovasostomía.

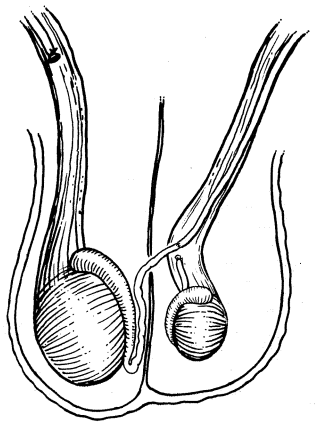


Fig. 44-41. Vasovasostomía cruzada transeptal. El testículo derecho con producción normal de espermatozoides se conecta a un conducto permeable en el lado contralateral.

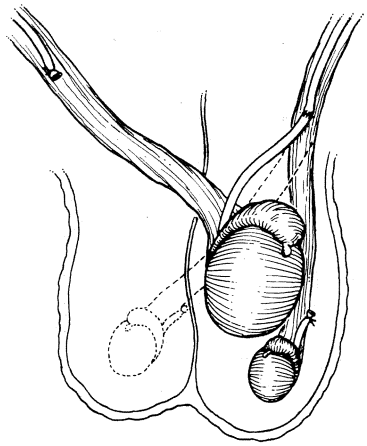


Fig. 44-42. La transposición testicular, cuando se usa durante una vasovasostomía cruzada, puede reducir aun más la tensión en la anastomosis debida a la corta longitud del conducto.

Complicaciones posoperatorias

La complicación más común es el hematoma. En 2.100 operaciones, se produjeron 7 hematomas pequeños. No se requirió ninguna cirugía de drenaje. La mayoría fue del tamaño de una nuez y perivasales. Se requirieron de 6 a 12 semanas para su resolución. No se registró infección de la herida. La complicación tardía es el granuloma espermático en el sitio de la anastomosis (~5%). Por lo general, éste es un presagio de obstrucción. Las estrecheces y las obstrucciones tardías son comunes (véase más adelante). **La pérdida progresiva de la movilidad seguida de una disminución en la cuenta son indicadores de una estrechez.** Nuestro retorno reciente a las **suturas de nailon** (Sheynkin y col., 1999a), **el uso del sistema de micromarcas para prevenir las filtraciones, la disección extensa del conducto hasta hallar una mucosa y una muscular sanas, y un buen aporte de sangre, así como el uso generoso del suspensor escrotal hasta lograr el embarazo, pueden reducir esta incidencia. Dada la tasa significativa de estrechez y obstrucción tardías, alentamos con firmeza la criopreservación de las muestras de semen tan pronto como aparezcan espermatozoides móviles en la eyaculación.**

Evaluación del seguimiento a largo plazo

Cuando se encuentran espermatozoides en el líquido del conducto en al menos un lado en el momento

de la cirugía, la técnica anastomótica descrita genera la aparición de espermatozoides en el 99,5% de los hombres (Goldstein y col., 1998). **En más del 12% de los hombres es factible la obstrucción tardía, después de una permeabilidad inicial, a los 14 meses del posoperatorio** (Matthews y col., 1995). En el 52% de las parejas seguidas por lo menos por 2 años y en el 63% cuando los factores femeninos estaban excluidos se logró el embarazo.

CIRUGÍA DEL EPIDÍDIMO

El conocimiento detallado de la anatomía del epidídimo y su fisiología (presentados en los caps. 2, Anatomía del tracto urinario bajo y los genitales masculinos, y el 42, Fisiología reproductiva masculina) es esencial antes de emprender la cirugía de estas estructuras delicadas e importantes. La movilidad de los espermatozoides y su capacidad fertilizante aumentan de manera progresiva durante el pasaje a través del trayecto de 3,5 a 4,5 metros y 200 μm de diámetro de un túbulo enrollado con firmeza. Cuando el epidídimo está obstruido y funcionalmente acortado después de una epididimovasostomía, aun las longitudes más cortas son capaces de adaptarse y permitir que algunos espermatozoides adquieran movilidad y capacidad fertilizante (Silber, 1989; Jow y col., 1993). La adaptación puede continuar en forma gradual más allá de los 2 años después de la reconstrucción quirúrgica, con un mejoramiento progresivo en la fertilidad y movilidad de los espermatozoides. No obstante, la preservación de la mayor cantidad posible de longitud y funcionalidad del epidídimo es lo que es más probable que lleve a la mejor calidad de los espermatozoides después de una epididimovasostomía (Schoysman y Bedford, 1986; Schlegel y Goldstein, 1993). Además, dado que la pared del epidídimo es más fina en la región de la cabeza y se va engrosando debido al incremento del número de células del músculo liso en su extremo más distal (inferior), las anastomosis son técnicamente más fáciles de efectuar y es más probable que aporten los mejores resultados en sus regiones distales.

Dado que el cuerpo y la cola del epidídimo son un solo túbulo con un diámetro muy pequeño, el daño o la obstrucción de un túbulo en cualquier sitio a lo largo de su longitud llevará a una obstrucción total del flujo en ese nivel. Por estas razones **es esencial el aumento, con lupas para la macrodisección y con microscopios operatorios para las anastomosis, cuando se efectúa cualquier cirugía del epidídimo.**

Felizmente, el epidídimo presenta un rico aporte de sangre derivado de los vasos testiculares en su parte superior y de los vasos deferenciales en su porción inferior (véase "Anatomía quirúrgica" y cap. 2, Anatomía del tracto urinario bajo y los genitales masculinos, y 42, Fisiología reproductiva masculina). Debido a las interconexiones extensas entre estas ramas, las testiculares o bien las deferenciales (pero no ambas) que llegan al epidídimo pueden cortarse sin compromiso para su viabilidad.

Por el contrario, dado que las ramas epididimarias de la arteria testicular son mediales a la arteria y las venas testiculares principales (y están separadas por ellas), los procedimientos quirúrgicos pueden efectuarse sobre el epidídimo sin comprometer el suministro testicular.

Epididectomía

La epididectomía puede estar indicada en hombres con una infección crónica o abscesos del epidídimo que no responden a la antibioticoterapia. Los sujetos con SIDA pueden desarrollar infecciones del epidídimo por citomegalovirus, que pueden requerir epididectomía (Randazzo y col., 1986). **El dolor crónico del epidídimo posvasectomía que no remite, puede aliviarse con la epididectomía total** (Selikowitz y Schned, 1985). En el preoperatorio se debe advertir a todos los pacientes que el procedimiento puede empeorar su fertilidad o volverlos estériles si se efectúa la epididectomía bilateral.

Técnica quirúrgica

El testículo se exterioriza a través de una incisión vertical mediana en el rafe medio o una transversa escrotal. El conducto deferente se aísla a nivel de la unión de sus regiones recta y convoluta, y se liga y se corta doblemente, con los vasos deferenciales incluidos. El conducto convoluto entonces se diseca y libera de sus adherencias a la túnica epididimaria y se sigue hasta la unión vasoepididimaria (véase fig. 44-24). Se abre la túnica vaginal y se continúa la disección en el plano entre el epidídimo y el testículo (véase fig. 44-25A y B). El uso de un microscopio quirúrgico (×2,5) y la elevación del epidídimo mediante un drenaje de Penrose que lo rodee, con transiluminación del meso entre el testículo y el epidídimo, permiten visualizar mejor el suministro de sangre epididimario. Esta maniobra previene el daño a los vasos del cordón espermático, que se encuentran en la unión de los tercios medio y superior del testículo, penetrando en posición medial en el epidídimo. Los ductos eferentes, ubicados en posición superior al pedículo vascular testicular, se ligan con sutura no reabsorbible y se extirpa la pieza de la epididectomía. Los bordes de la túnica vaginal a lo largo de su base del epidídimo resecado deben coserse con una sutura continua reabsorbible para la hemostasia. El dartos se cierra en forma holgada con hilo reabsorbible, y la piel con una sutura subcuticular monofilamento reabsorbible 5-0.

Resección del espermatocele

Un espermatocele es el equivalente epididimario de un aneurisma en fresa (berry aneurysm); puede presentarse en cualquier lugar del epidídimo pero es más común en la región cefálica. Es en extremo común, y su frecuencia aumenta con la edad; se identifica de manera incidental en más del 30% de los hombres que se realizan una ecografía escrotal de alta resolución. **La intervención quirúrgica por un espermatocele rara vez está indicada.** El espermatocele suele ser indoloro y no obstruye el túbulo epididimario de donde surge. **La resección del espermatocele puede causar una obstrucción del epidídimo.** La extirpación está indicada cuando el espermato-

cele se asocia con dolor que no remite o creció a un tamaño que provoca incomodidad. Por definición, un espermatocele contiene esperma. La punción con una aguja 30 y la identificación de espermatozoides en el líquido de aspiración confirman el diagnóstico. El esperma estancado dentro del espermatocele en ocasiones lleva a la formación de anticuerpos antiespermáticos, y la extirpación puede eliminarlos.

Técnica quirúrgica

El testículo se exterioriza a través de una incisión mediana en el rafe medio o transversal en el escroto y la túnica vaginal se abre. **El espermatocele se diseca hasta que se libera del epidídimo mediante un microscopio operatorio para evitar los daños inadvertidos a los túbulos epididimarios.** La unión del espermatocele al epidídimo se liga con nailon 6-0 o sutura monofilamento reabsorbible para prevenir la extravasación de espermatozoides y la formación de un granuloma. La túnica vaginal se reaproxima con una sutura continua de Vicryl® 5-0 y el dartos y la piel se cierran en planos separados.

Extirpación de tumores y quistes del epidídimo

La mayoría de las masas no transiluminables del epidídimo son tumores adenomatosos benignos. Los tumores malignos del epidídimo son en extremo raros. Al igual que con cualquier masa testicular potencialmente maligna, debe manejarse mediante exploración inguinal, pinzamiento del cordón y exteriorización del testículo. Si el diagnóstico de neoplasia maligna es dudoso, el campo debe aislarse y enfriarse con hielo semilíquido antes de la apertura de la túnica vaginal para una inspección y biopsia directa. Esta modificación de la maniobra de Chevassu es particularmente útil para la exploración de los tumores del epidídimo, que suelen ser benignos, y previene la orquiectomía innecesaria (Goldstein y Waterhouse, 1983). Si el diagnóstico de malignidad ha sido excluido, el tumor o quiste epididimario es extirpado en una manera idéntica a la empleada para un espermatocele.

Epididimovasostomía

Los abordajes microquirúrgicos permiten una aproximación precisa de la mucosa del conducto a la de un único túbulo epididimario (Silber, 1978), lo que genera una mejoría marcada en la permeabilidad y las tasas de embarazo (Schlegel y Goldstein, 1993; Berger, 1999). Sin embargo, **la epididimovasostomía microquirúrgica es el procedimiento técnicamente más demandante en toda la microcirugía.** En casi ninguna otra operación los resultados son tan dependientes de la perfección quirúrgica. **La epididimovasostomía microquirúrgica solo deberían intentarla microcirujanos experimentados que ejecutan este procedimiento con frecuencia.**

Indicaciones

Las indicaciones para una epididimovasostomía en el momento de la reversión de la vasectomía se analizan en "Vasovasostomía", antes en este capítulo. Para la azoospermia obstructiva no causada por vasectomía, **la epididimovasostomía está indicada cuando la biopsia testicular revela una espermatogénesis completa y la exploración escrotal muestra ausencia de espermatozoides en la luz del conducto deferente o una obstrucción en los conductos eyaculatorios.** La evaluación preoperatoria es idéntica a la descrita antes para la vasovasostomía.

Epididimovasostomía microquirúrgica terminolateral

Las técnicas terminolaterales de la epididimovasostomía tienen la ventaja de ser mínimamente traumáticas para el epidídimo y relativamente exangües (cuadro 44-3) (Wagenknecht y col., 1980; Krylov y Borovikov, 1984; Fogdestam y col,, 1986; Thomas, 1987). **La técnica terminolateral no altera el aporte de sangre epididimario.** Cuando el nivel de la obstrucción epididimaria está delimitado con claridad por la presencia de túbulos marcadamente dilatados en el lado proximal y túbu-

Cuadro 44-3. *Comparación de tres técnicas para epididimovasostomía*

Técnicas	*Ventajas*	*Desventajas*
Intususcepción (terminolateral)	Dos o tres puntos colocados en el túbulo epididimario proporcionan cuatro a seis puntos de fijación Anastomosis virtualmente exangüe	No se puede evaluar el líquido tubular en busca de espermatozoides antes de establecer la anastomosis
Terminolateral	Anastomosis virtualmente exangüe El líquido epididimario puede examinarse antes de la anastomosis	La colocación de los puntos es difícil en un túbulo colapsado
Terminoterminal	El líquido epididimario puede examinarse antes de la anastomosis Identificación fácil y rápida del nivel de la obstrucción en el epidídimo Permite la movilización hacia arriba del epidídimo para salvar una gran brecha del conducto	La hemostasia es difícil en el túbulo seccionado Dificultad para identificar el túbulo apropiado para la anastomosis Difícil cierre de los planos externos El suministro de sangre del conducto proveniente de la arteria epididimaria inferior se sacrifica

los colapsados en el lado distal, el sitio en el que debe efectuarse la anastomosis es rápidamente evidente. **El abordaje terminolateral tiene la ventaja de permitir una aproximación correcta de la muscular y la adventicia de los conductos deferentes a una apertura exactamente a medida en la túnica vaginal.** Ésta es la técnica preferida cuando se efectúa una epididimovasostomía en forma simultánea con una vasovasostomía inguinal, porque así es posible preservar el aporte de sangre del conducto proveniente de las ramas epididimarias de la arteria testicular (fig. 44-43). Esto otorga un suministro de sangre al segmento de conducto interpuesto entre las dos anastomosis. El mantenimiento de la contribución de la arteria deferencial al aporte de sangre testicular también es importante en situaciones en las que la integridad de la arteria testicular está en duda debido a cirugías previas, como una orquidopexia, una reparación no microscópica de un varicocele o la reparación de una hernia.

El testículo se exterioriza a través de una incisión escrotal vertical de 3 a 4 cm. El conducto deferente se identifica y se aísla con una pinza de Babcock y entonces se rodea con un drenaje de Penrose en el nivel de la unión de las porciones recta y convoluta. Con el uso de una magnificación ×8 a ×15 proporcionada por el microscopio quirúrgico, la cubierta del conducto se incide en sentido longitudinal con microtijeras y se exterioriza un segmento seleccionado del conducto desnudo, con sus vasos preservados con cuidado. El conducto se hemitransecciona con un bisturí ultraafilado y se ingresa en la luz (fig. 44-3B). **Se toma una muestra del líquido del conducto deferente. Si el examen microscópico de este líquido revela ausencia de espermatozoides, el diagnóstico de obstrucción epididimaria está confirmado.** La permeabilidad de los conductos deferentes eyaculatorios se confirma mediante la canulación del cabo abdominal del conducto con la cubierta de un angiocatéter N° 24 y la inyección delicada de solución de Ringer-lactato con una jeringa de tuberculina de 1 mL (fig. 44-4). La confirmación subsiguiente de la permeabilidad puede obtenerse mediante la inyección de índigo-carmín, cateterización de la uretra y observación de la orina teñida de azul. Luego el conducto se secciona por completo con una pinza ranurada para nervios de 2,5 mm (véase fig. 44-26) y se prepara para la anastomosis como se describió antes (véase "Preparación de los conductos deferentes"). Luego se liga el muñón del conducto que lleva al testículo.

Después de que la túnica vaginal se abre, se inspecciona el epidídimo bajo el microscopio quirúrgico. Se selecciona un sitio para la anastomosis por encima del área donde se sospecha que está la obstrucción, cercana a cualquier granuloma espermático visible, donde los túbulos epididimarios se ven con claridad a través de la túnica epididimaria (fig. 44-44A). Se toma un área relativamente avascular con unas pinzas agudas de joyero, y la túnica epididimaria se tiende hacia arriba. **Se hace un ojal de 3 a 4 mm con las microtijeras en la túnica para crear una apertura redonda que encaje con el diámetro externo del conducto deferente preparado con anterioridad.** Los túbulos epididimarios entonces se disecan con delicadeza con una combinación de disección a bisturí y roma hasta que los rulos del túbulo se exponen

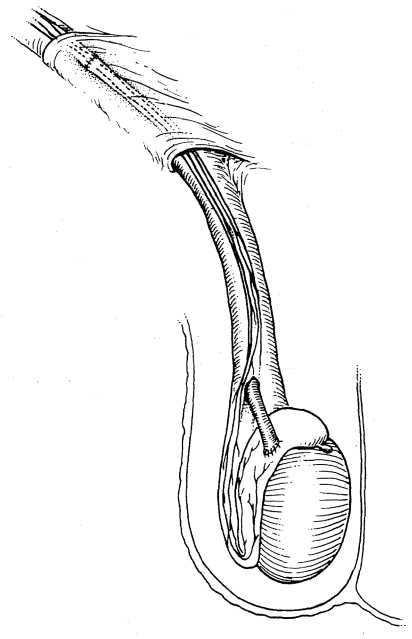


Fig. 44-43. Anastomosis simultáneas, vasovasostomía en la región inguinal y epididimovasostomía en el escroto, con preservación de las ramas de la arteria epididimaria media.

con claridad (véase fig. 44-44B). **Si el nivel de la obstrucción no se delimitó con exactitud, después de realizada la apertura del ojal en la túnica, se usa la aguja de 70 μm de diámetro de una sutura nailon 10-0 para punzar el túbulo, empezando desde lo más distal posible, y se toma una muestra del líquido desde ese sitio de punción. Cuando se encuentran espermatozoides, se sella el sitio de punción con una pinza microbipolar, se realiza un ojal nuevo en la túnica epididimaria en dirección proximal a ese lugar y se prepara el túbulo como se describe antes.**

Se hace pasar el conducto deferente a través de una apertura en la túnica vaginal y se fija en la proximidad del sitio anastomótico con dos a cuatro puntos separados de polipropileno 6-0 colocados a través de la adventicia del conducto y la túnica vaginal. **La luz del conducto debe penetrar con facilidad en la apertura de la túnica vaginal, con longitud de sobra.** El borde posterior de la túnica epididimaria se aproxima al de la muscular y la adventicia del conducto con dos o tres puntos separados de nailon 9-0, hebra con doble aguja (véase fig. 44-44C y D). Esto se hace de forma que la luz del conducto quede en aproximación cercana al túbulo epididimario seleccionado para la anastomosis.

Técnica terminolateral clásica

Bajo una magnificación ×25 a ×32, se usan una microtijera curva pequeña o un microbisturí de 15° para hacer una apertura de 0,3 a 0,5 mm de diámetro en el túbulo seleccionado. El líquido epididimario se toca con un portaobjetos, se diluye con solución salina o de Ringer-lactato y se inspecciona bajo el microscopio en busca de espermatozoides. Si no se encuentran, la apertura en el túbulo

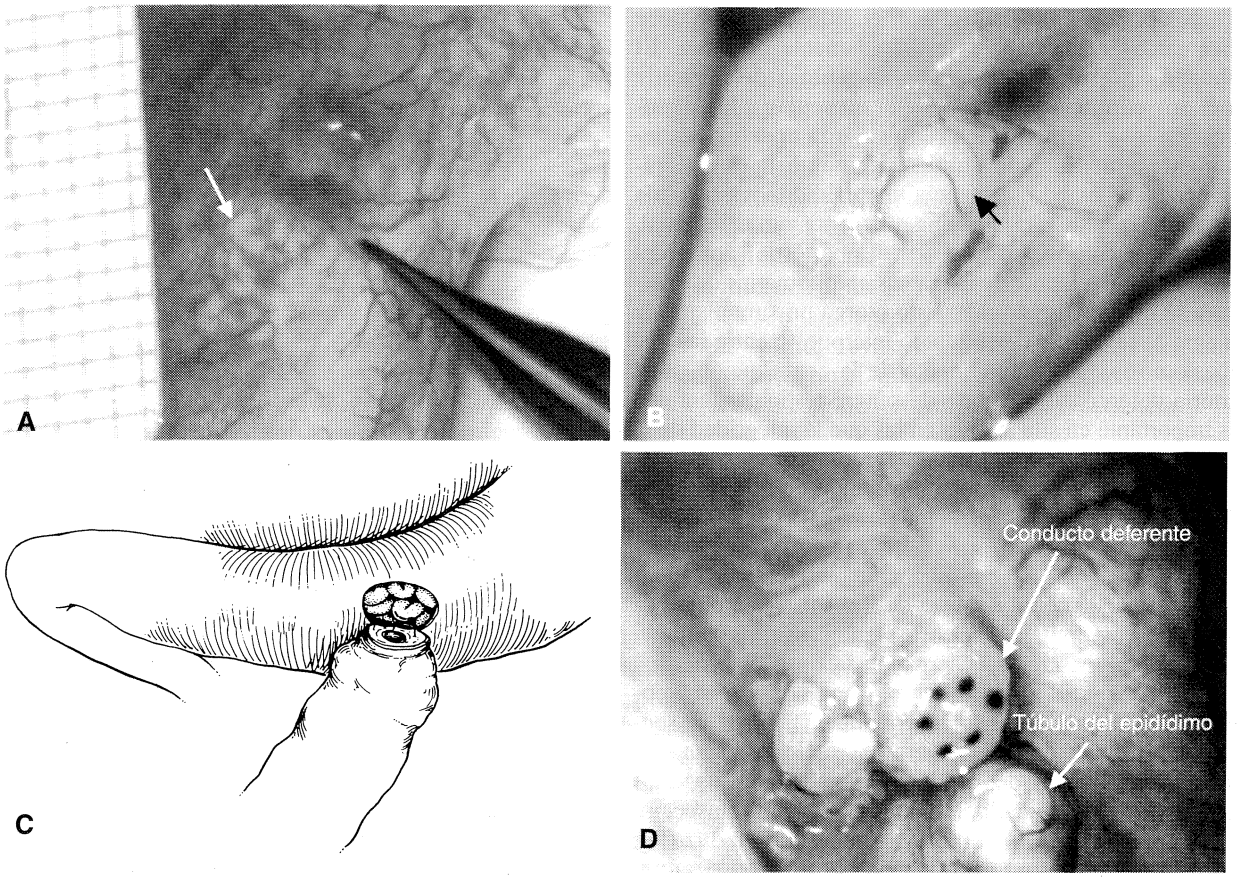


Fig. 44-44. A. Inspección del epidídimo en busca de túbulos dilatados (*flecha*) observado a través de la túnica epididimaria. **B.** Disección que expone los rulos dilatados de los túbulos (*flecha*). **C** y **D.** Preparación para la epididimovasostomía terminolateral. Dos o tres puntos de sutura 9-0 aproximan el labio posterior de la adventicia del conducto al borde inferior de la apertura confeccionada en la túnica del epidídimo. Al igual que en la vasovasostomía, el uso de micromarcas en la superficie de corte del conducto mejoran la precisión en la colocación de la sutura.

se cierra con suturas 10-0, se suelta el conducto y se cierra la incisión de la túnica con nailon 9-0. El procedimiento se repite en el epidídimo en un sitio más proximal.

Una vez que se identificaron espermatozoides, se aspiran en pipetas capilares de vidrio y se inyectan en un medio para criopreservación (véase fig. 44-51A, "Técnica de túbulo abierto") (Matthews y col., 1995). **Se gotea una solución de índigo-carmín en el túbulo cortado para delinear la mucosa.** El azul de metileno mata los espermatozoides en forma instantánea, aun cuando está diluido, y los torna inútiles para la criopreservación (Sheynkin y col., 1999). El índigo-carmín, diluido al 50%, es seguro para los espermatozoides. El borde posterior de la mucosa del túbulo epididimario se aproxima al borde posterior de la mucosa del conducto con dos puntos separados de nailon monofilamento 10-0, doble aguja en anzuelo de 70 μm de diámetro (fig. 44-45). La luz se irriga con solución de Ringer-lactato justo antes de la colocación de cada punto para mantener la luz del epidídimo abierta. Después de que estos puntos mucosos se anudan, se completa la cara anterior mucosa de la anastomosis con dos a cuatro puntos adicionales 10-0. La muscular externa y la adventicia del conducto entonces se aproximan al borde cortante de la túnica epididimaria con 6 a 10 puntos separados adicionales de nailon 9-0, doble aguja de 100 μm de diámetro (fig. 44-46). La cubierta del conducto se fija a la túnica epididimaria con tres a cinco puntos de nailon 9-0. El testículo y el epidídimo se devuelven con suavidad a la túnica vaginal, que se cierra con Vicryl 5-0. Por lo general, los drenajes de Penrose no son necesarios. El escroto se cierra como se describió antes para la vasovasostomía.

Técnica terminolateral con intususcepción

Este método, también conocido como técnica de la triangulación, lo introdujo Berger (1998). Presenta varias ventajas con respecto a las técnicas previas (véase cuadro 44-3), y **en la actualidad es nuestro método preferido para todas las epididimovasostomías** (Chan y col., 2002a y 2002b; McCallum y col., 2002).

La posición es idéntica a la propuesta para la epididimovasostomía terminolateral clásica. Después de que el conducto se fija a la apertura en la túnica vaginal, se colocan seis micromarcas en la superficie de corte del conducto de una forma idéntica a la descrita para la vasovasostomía. El túbulo epididimario seleccionado se diseca mediante microtijeras romas y microportaagujas hasta que se encuentra libre del tejido circundante y sobresale. Este túbulo entonces se colorea con índigo-carmín. Tres

puntos de nailon monofilamento 10-0, de alrededor de 5 cm de longitud y con doble aguja tipo anzuelo de 70 µm de diámetro, se colocan en el túbulo epididimario en una forma triangular. El ápice del triángulo se coloca frente al borde inferior de la mucosa del conducto (fig. 44-47A). **Las agujas no se pasan sino que se dejan in situ,** para crear un triángulo de agujas (véase fig. 44-47B). Un microbisturí de 15° con la hoja que apunta hacia arriba se usa para hacer una apertura generosa en el túbulo epididimario en el centro del triángulo, creado por las tres agujas (véase fig. 44-47C). Recién entonces se pasan las tres agujas. Las seis agujas ahora se disponen de manera de evitar el enredo tipo espagueti.

Se usa un portaobjetos de vidrio con el cual se toca el líquido que exuda de la apertura en el túbulo epididimario que se mezcla con medio líquido tubario humano y se cubre con un cubreobjetos; luego el cirujano lo examina usando el microscopio en un banco de trabajo separado bajo una amplificación ×400. Si se hallan espermatozoides (móviles o no) se toma la decisión de proceder con la anastomosis. Los espermatozoides primero se aspiran en micropipetas (véase fig. 44-47D) y se liberan en medio líquido tubario humano y envían a criopreservación si se observa movilidad. Cuando espermatozoides que primero aparecen inmóviles se mezclan con líquido tubario humano, con frecuencia recuperan la movilidad adecuada para una criopreservación exitosa. Hasta los inmóviles deberían colocarse en el medio y evaluarse para una posible criopreservación.

Si las agujas se pasan antes de que las tres se coloquen o antes de hacer la abertura en el túbulo, el líquido epididimario y los espermatozoides podrían inmediatamente gotear a través del orificio de una de las suturas, y causar el colapso del túbulo. Esto hace que la colocación de puntos subsecuentes y la creación de la abertura en el centro del triángulo sean considerablemente más dificultosas. **Dejar las agujas en el túbulo epididimario antes de hacer la abertura también previene cortes accidentales de los hilos cuando ésta se efectúa en el centro del triángulo.** Después de que se aspiró abundante cantidad de espermatozoides dentro de las micropipetas y se efectuó la criopreservación, las seis agujas se pasan de-adentro-hacia-afuera en el conducto

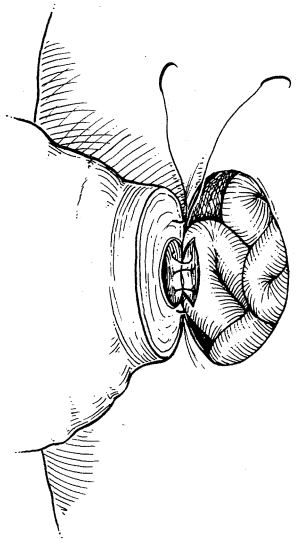


Fig. 44-45. Línea posterior de puntos mucosos 10-0 colocados de-adentro-hacia-afuera.

deferente, saliendo por las seis micromarcas colocadas antes, en el orden indicado (fig. 44-47E). Cada par de suturas se anuda de manera secuencial; se empieza con la sutura a1 y a2, luego b1 y b2, y por último c1 y c2. El anudamiento intususcepta el túbulo dentro de la luz del conducto (véase fig. 44-47F y G). Esto crea un cierre hermético. Además, el flujo del líquido epididimario desde el túbulo hacia el conducto deferente contribuye para revocar los bordes del túbulo epididimario contra las paredes mucosas del conducto, lo que ayuda aún más a crear un cierre a prueba de filtraciones. El segundo plano de la anastomosis se completa en una forma idéntica a la descrita antes para la operación terminolateral clásica.

Variante de dos agujas de la técnica de intususcepción

Para las anastomosis en muy pequeños túbulos epididimarios, como los encontrados en la cabeza del epidídimo o en los conductillos eferentes (Chan y Goldstein,

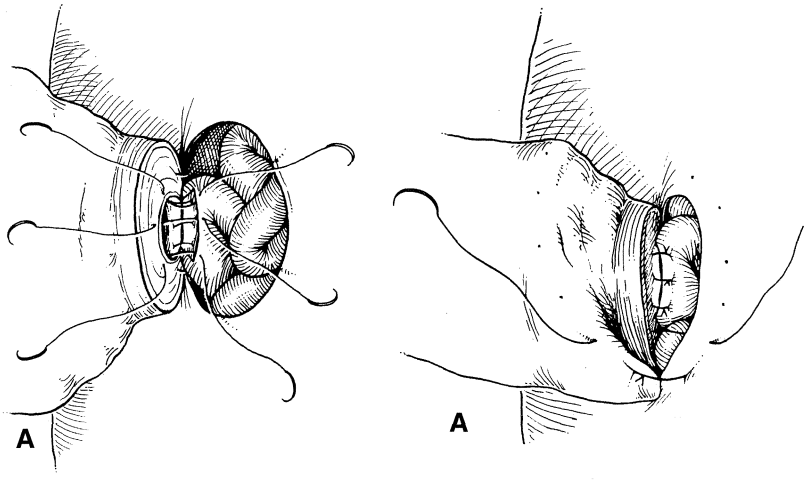


Fig. 44-46. A y **B.** Después de completar la cara mucosa anterior de la anastomosis, se completa un segundo plano con suturas de nailon 9-0 que proporciona un sello impermeable.

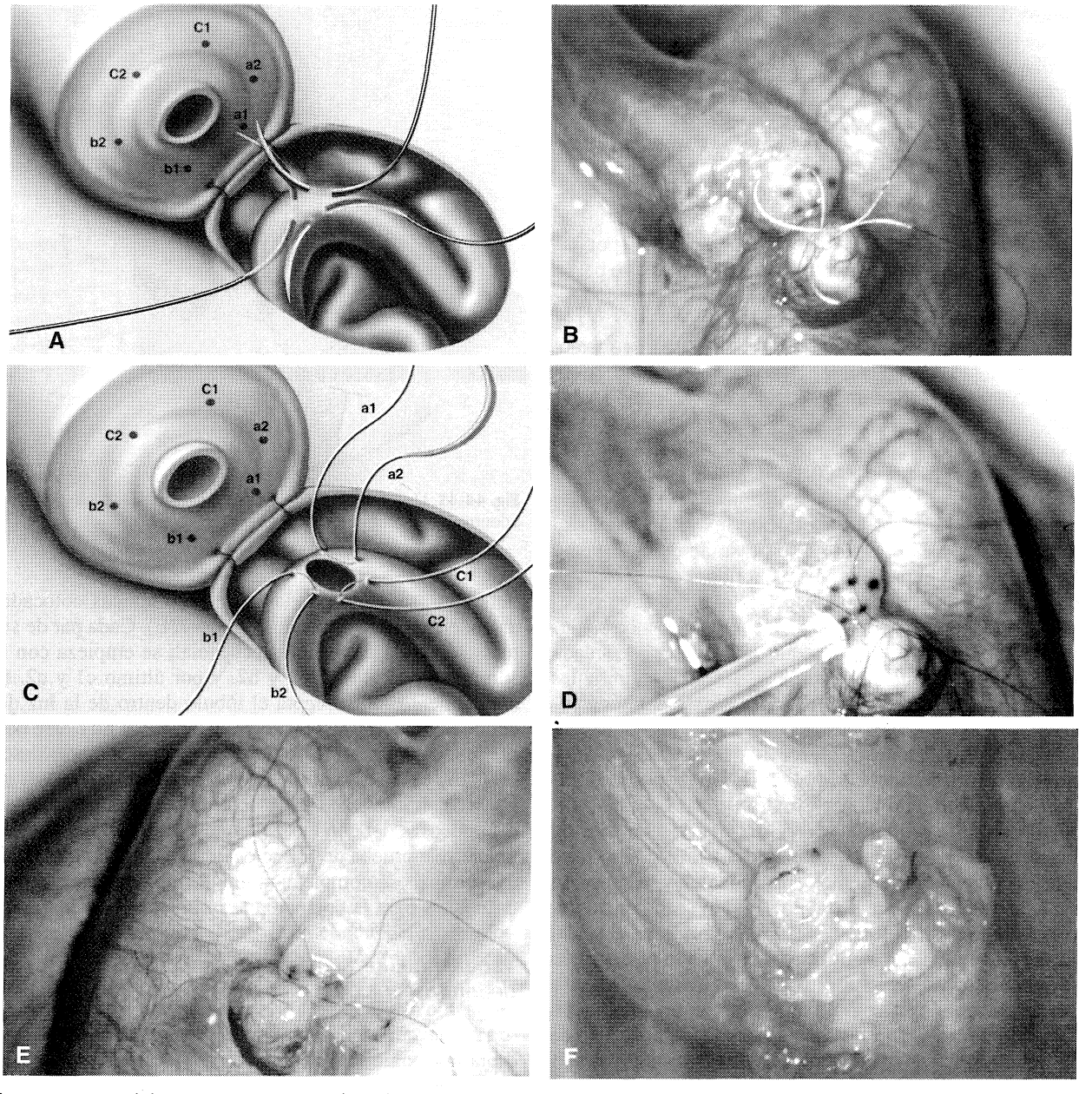


Fig. 44-47. A. Epididimovasostomía terminolateral con intususcepción. Los primeros dos puntos (a1-a2 y b1-b2) se colocan en una configuración en forma de V con el vértice de la V orientado hacia la posición hora 6 sobre el conducto deferente. **B.** La aguja de 70 µm es más grande que el diámetro de la sutura, que es de 17 µm. Para evitar la filtración de líquido, que llevará al colapso del túbulo y hará más difícil la colocación de los puntos subsecuentes, las agujas se dejan sin pasar. Además, de esta forma se evita el corte accidental de las suturas cuando se efectúa la apertura con el microbisturí. **C.** Posición de las suturas en el túbulo epididimario una vez que el túbulo se abre. **D.** Una vez que la presencia de espermatozoides en el túbulo epididimario se confirmó, el líquido epididimario se aspira por capilaridad dentro de una micropipeta para su criopreservación. **E.** Las seis agujas se pasan de-adentro-hacia-afuera del conducto deferente, y salen a través de las seis micromarcas. **F** y **G.** El anudado de las suturas provoca la intususcepción del túbulo epididimario dentro de la luz del conducto. **H.** Cierre del segundo plano con suturas 9-0. **I.** Epididimovasostomía con intususcepción realizada con dos agujas. Esta forma es particularmente útil para los túbulos muy pequeños, como en la cabeza del epidídimo o los conductillos eferentes. **J.** Una modificación de la epididimovasostomía con intususcepción usando dos agujas. La colocación longitudinal de las agujas permite realizar una incisión más larga en el túbulo, lo que genera una apertura más grande. Esta técnica produce una tasa de permeabilidad más alta que las técnicas convencionales de intususcepción con dos y tres agujas.

La ilustración continúa en la página siguiente

2000), la técnica de la triangulación con tres agujas puede resultar imposible. Para estas anastomosis, **una técnica de intususcepción con dos agujas es mucho más fácil de efectuar y puede ser casi tan exitosa** (Marmar, 2000). En este método se hacen cuatro micromarcas sobre la superficie cortante del conducto deferente y se colocan dos suturas paralelas en el túbulo epididimario distendido, pero las agujas no se pasan (véase fig. 44-47J). Marmar sugiere montar dos agujas en el portaagujas y colocarlas en forma simultánea (Marmar, 2000). Sin em-

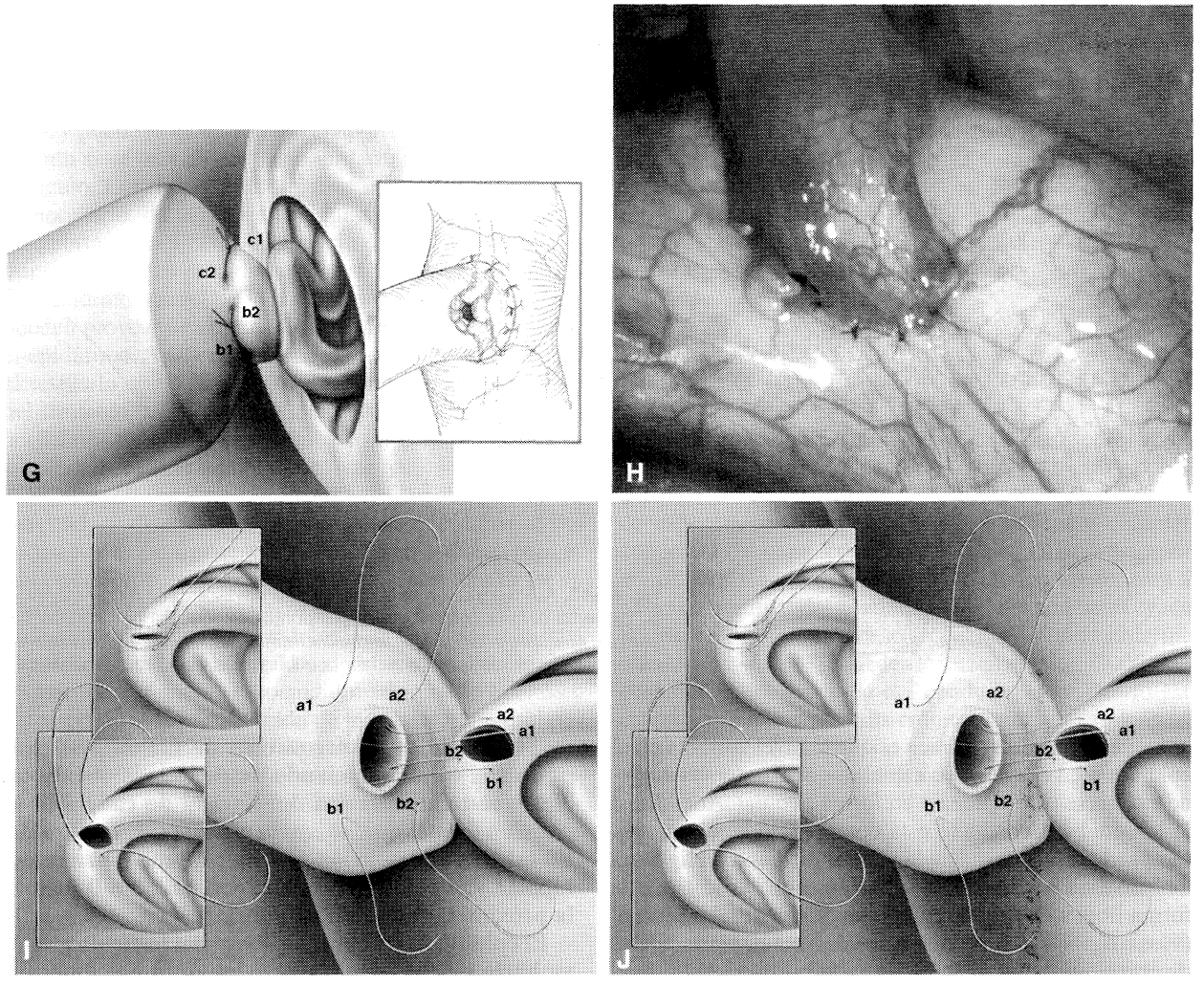


Fig. 44-47. *Continuación.*

bargo, si las agujas no se pasan para evitar la filtración de líquido y el colapso del túbulo, pueden colocarse una por vez con gran control y precisión. Para hacer una abertura exactamente entre las dos agujas colocadas antes y en forma paralela a éstas se usa un microbisturí de 15°. Después de que el líquido se examina en busca de espermatozoides y se aspira dentro de micropipetas para su criopreservación, las cuatro agujas se pasan de-adentro-hacia-afuera por el conducto deferente y se anudan. La anastomosis se completa como se describió antes.

En un estudio prospectivo aleatorizado reciente en el que se comparó la epididimovasostomía efectuada con las técnicas de intususcepción con dos y tres agujas en un modelo animal (Chan y col., 2002b), se halló que la tasa de permeabilidad de las dos técnicas fue similar, con un 64% por anastomosis. Además, estos autores describieron una epididimovasostomía por intususcepción con dos agujas modificada, en la que las agujas se colocan en sentido longitudinal en el túbulo (fig. 44-47J). Esto permite que se pueda efectuar una abertura tubular más grande entre los dos puntos. Con esta técnica de dos agujas modificada se obtuvo una tasa de permeabilidad de alrededor del 90% por anastomosis, que fue superior a las técnicas convencionales con dos o tres agujas. Además, la incidencia de granuloma espermático fue significativamente menor que con las dos técnicas de intususcepción convencionales.

Epididimovasostomía terminoterminal microquirúrgica

La anastomosis terminoterminal, introducida por Silber (1978), representó la primera epididimovasostomía específica del túbulo. Cuando este método se efectuó por primera vez fue muy superior a cualquiera de las técnicas no microscópicas previamente empleadas (véase cuadro 44-3). Con esta intervención, el epidídimo se diseca por completo en la unión vasoepididimaria y entonces se secciona en sentido transversal y en forma seriada hasta que se ve un borbotón de líquido que exuda por la superficie de corte, lo que indica el nivel correcto de la anastomosis (fig. 44-48A). El túbulo individual del que fluye el líquido se identifica y se anastomosa en forma directa a la mucosa del conducto con tres a cinco puntos separados de nailon monofilamento 10-0 (véase fig. 44-48B).

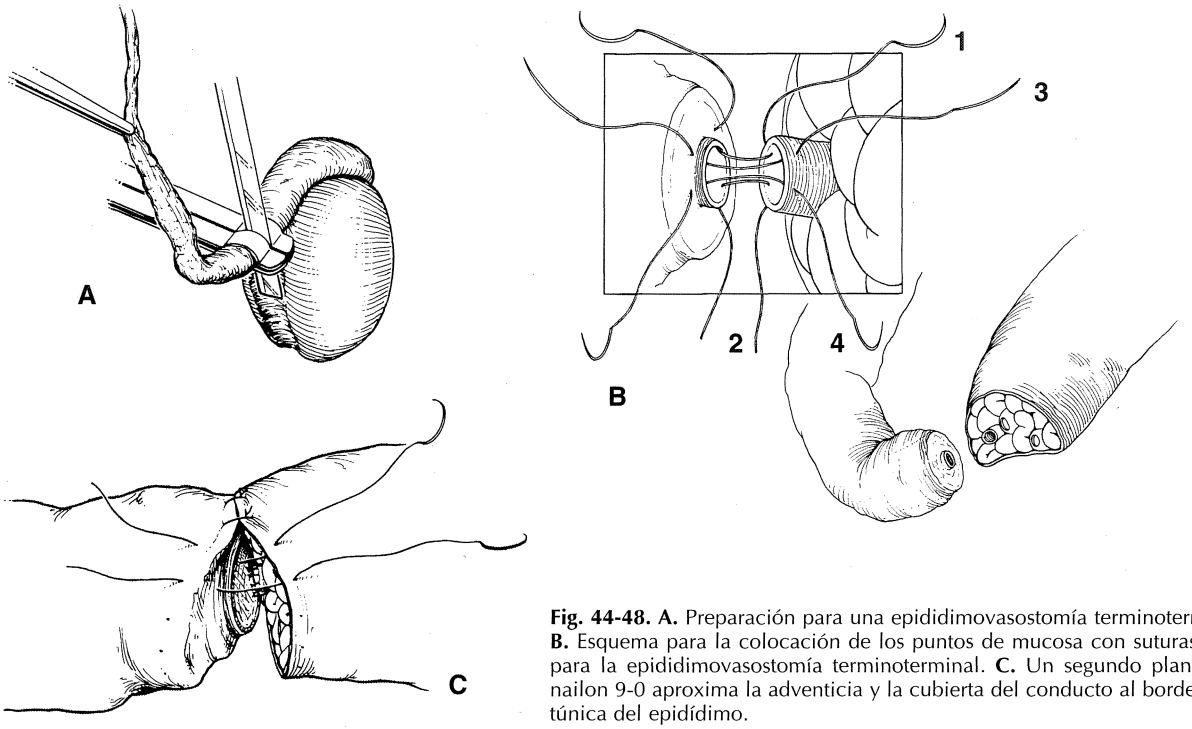


Fig. 44-48. A. Preparación para una epididimovasostomía terminoterminal. **B.** Esquema para la colocación de los puntos de mucosa con suturas 10-0 para la epididimovasostomía terminoterminal. **C.** Un segundo plano con nailon 9-0 aproxima la adventicia y la cubierta del conducto al borde de la túnica del epidídimo.

La ventaja de esta técnica es que el nivel correcto en el epidídimo en el que debe efectuarse la anastomosis puede evaluarse con rapidez y en forma puntual. Además, si la longitud del conducto está comprometida, el epidídimo puede disecarse hacia la cabeza mediante la ligadura de los vasos epididimarios inferiores y medios, y de esta forma liberar el epidídimo, otorgando longitud adicional (véase fig. 44-48A). Una de las desventajas principales de esta técnica es que el diámetro de la túnica epididimaria seccionada en forma transversal es mucho más grande que el diámetro externo del conducto deferente, lo que hace difícil conseguir un cierre impermeable del plano externo (véase fig. 44-48C). Por último, como no es fácil obtener una buena hemostasia, es mucho más difícil aspirar espermatozoides limpios y libres de sangre para la criopreservación que lo que es con las técnicas terminolaterales.

Técnica cuando la longitud del conducto está severamente comprometida

Cuando la longitud del conducto deferente es inadecuada para alcanzar, sin tensión, el túbulo epididimario dilatado, el epidídimo puede disecarse en dirección hacia la unión entre éste y el deferente y entonces se libera de los testículos como en la vieja operación terminoterminal.

Después de que el conducto se preparó, se abre la túnica vaginal y el testículo se exterioriza. La inspección del epidídimo bajo el microscopio quirúrgico puede revelar un sitio de obstrucción delimitado con claridad. Con frecuencia se puede observar un granuloma espermático amarillo discreto, por encima del cual el epidídimo está indurado y los túbulos dilatados, y por debajo es blando y los túbulos se hallan colapsados. **Si el nivel de la obstrucción no está bien delimitado, se usa la aguja fina de 70 μm de una microsutura de nailon 10-0 para punzar el túbulo, iniciando desde lo más distal posible, y se toma muestra del líquido de cada sitio de punción hasta que se encuentran espermatozoides. En ese nivel, la punción se sella con una pinza microbipolar y el epidídimo se liga con nailon 6-0 justo en la proximidad del sitio de punción.**

El epidídimo entonces se libera del testículo y se lleva hacia arriba para obtener longitud adicional (fig. 44-49). Para hacer esto, el epidídimo se rodea por un pequeño drenaje de Penrose a nivel de la obstrucción y, me-

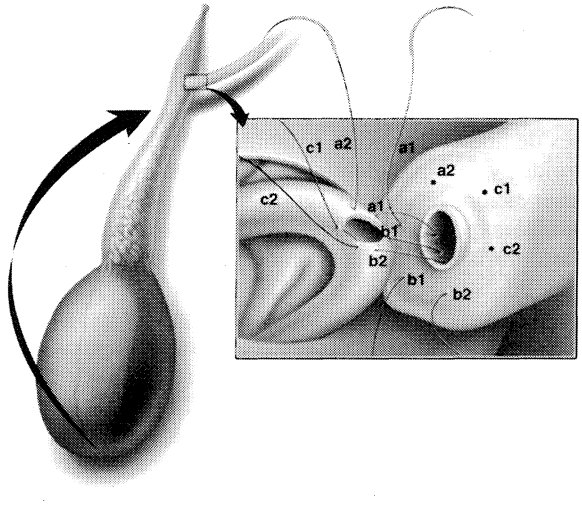


Fig. 44-49. La cola y el cuerpo del epidídimo pueden disecarse y liberarse del testículo, manteniendo la cabeza adherida al testículo y la arteria epididimaria superior intacta. Esta maniobra permite que el epidídimo puede salvar una larga falta de conducto. Así, puede efectuarse una epididimovasostomía con las técnicas descritas antes.

diante una lupa de amplificación ×2,5, se separa del testículo unos 3 a 5 cm, otorgando una longitud suficiente como para efectuar la anastomosis. Por lo general se puede encontrar un buen plano entre el epidídimo y el testículo, y puede evitarse el daño al aporte de sangre del epidídimo si se permanece justo en la túnica albugínea del testículo. Las ramas epididimarias inferior, y la media si es necesario, de la arteria testicular se ligan doblemente y se cortan para liberar una longitud adecuada del epidídimo. Las ramas epididimarias superiores que entran en el epidídimo a nivel de la cabeza siempre se preservan y pueden proveer un suministro adecuado de sangre a todo el epidídimo. Se cierra, entonces, la túnica vaginal sobre el testículo con Vicryl 5-0. Esto previene la desecación del testículo y la trombosis de los vasos testiculares superficiales durante la anastomosis. El epidídimo disecado permanece fuera de la túnica vaginal.

Si el epidídimo está indurado y dilatado en toda su longitud, se diseca desde la unión vasoepididimaria. Esta disección con frecuencia se facilita si se diseca primero la porción convoluta del conducto deferente desde la unión vasoepididimaria hacia abajo, y luego, después de rodear al epidídimo con un drenaje de Penrose, se diseca el propio epidídimo desde la unión hacia arriba. De esta forma, toda la unión vasoepididimaria puede liberarse. Esto permitirá la preservación de la máxima longitud posible de epidídimo en caso de una obstrucción distal cerca de la unión. Después de que el epidídimo se disecó y se liberó del testículo, se efectúa una anastomosis por intususcepción con dos o tres agujas, como se describió antes.

Evaluación del seguimiento a largo plazo y resultados

La epididimovasostomía microquirúrgica en manos de microcirujanos experimentados y hábiles dará por resultado la aparición de espermatozoides en la eyaculación en el 50 al 85% de los hombres. En un análisis retrospectivo reciente de 47 pacientes (Chan y Goldstein, 2002a), se alcanzó una tasa de permeabilidad del 65% a un mes y del 84% al año posoperatorio con la técnica por intususcepción. En otras series más pequeñas se confirmaron tasas de permeabilidad que exceden el 80% (Berger, 1998; Marmar, 2000; Brandell y Goldstein, 1999). Con el método clásico terminolateral o la vieja anastomosis terminoterminal la tasa de permeabilidad es de alrededor del 70%, y el 43% de los hombres con espermatozoides fecundará a sus parejas en un seguimiento mínimo de 2 años (Schlegel y Goldstein, 1993; Pasqualotto y col., 1999). Las tasas de embarazo son más elevadas cuanto más hacia distal se efectúa la anastomosis. **Con el viejo método terminoterminal o con la anastomosis terminolateral, a los 14 meses de la cirugía el 25% de las anastomosis que al inicio eran permeables se ocluyeron** (Matthews y col., 1995). **Por esta razón, recomendamos preservar los espermatozoides en un banco de esperma, tanto los que se recuperan en el intraoperatorio** (Matthews y Goldstein, 1996) **como los que pueden obtenerse tan pronto aparecen en la eyaculación.** En hombres con muy baja cuenta o mala calidad de espermatozoides durante el posoperatorio, y en los hombres que permanecen azoospérmicos, los espermatozoides criopreservados durante el intraoperatorio pueden usarse para FIV con IICE. Los hombres que persisten azoospérmicos sin espermatozoides criopreservados pueden optar por hacer la anastomosis de nuevo o por una aspiración microscópica de espermatozoides del epidídimo combinada con FIV y IICE (véase "Técnicas microquirúrgicas de aspiración de espermatozoides del epidídimo").

RESECCIÓN TRANSURETRAL DE LOS CONDUCTOS EYACULATORIOS

La obstrucción del conducto eyaculatorio suele ser una anomalía congénita que representa el extremo opuesto del espectro de las anomalías del sistema ductal excretor de esperma que comienza con una ausencia completa congénita del conducto deferente y de la mayor parte del epidídimo. Cuando el segmento aplásico aparece en el extremo terminal del conducto, donde el conducto eyaculatorio entra en la uretra, éste puede ser corregible mediante una RTU (Schoeder-Printzen y col., 2000). En ocasiones la obstrucción del conducto eyaculatorio está causada por una prostatitis crónica o por una compresión extrínseca por la próstata o por un quiste de los conductos de las vesículas seminales (Cornel y col., 1999).

Diagnóstico

El examen que lleva al diagnóstico de una obstrucción probable del conducto eyaculatorio se halla en el capítulo 43, Infertilidad masculina. En resumen, **se sospecha una obstrucción del conducto eyaculatorio en hombres azoospérmicos o con oligospermia severa o astenospermia con al menos un conducto deferente palpable, un volumen bajo de semen o con un pH ácido o niveles de fructosa bajos, negativos o dudosos.** Si estos sujetos tienen niveles séricos normales de FSH y la biopsia testicular revela espermatogénesis normal, debe tomarse en consideración el diagnóstico de obstrucción del conducto eyaculatorio.

El examen digital rectal puede revelar una estructura quística en la línea media. **La ecografía transrectal revolucionó el diagnóstico y el tratamiento de la obstrucción del conducto eyaculatorio.** Una lesión quística en la línea media o conductos eyaculatorios y vesículas seminales dilatadas pueden verse por ecografía. Como se describió antes (véase "Vasografía transrectal y vesiculografía seminal"), **se efectúa la aspiración, guiada por ecografía transrectal, de los conductos eyaculatorios o vesículas seminales quísticas o dilatadas** (Jarow, 1994). **El aspirado se examina por microscopio y, si se encuentran espermatozoides móviles, se criopreservan; entonces se instilan 2 o 3 mL de índigo-carmín diluido con material de contraste radiográfico hidrosoluble. Si una radiografía confirma una lesión potencialmente resecable, se efectúa la RTU de los conductos eyaculatorios sin necesidad de vasografía previa,** porque la presencia de espermatozoides en las vesículas

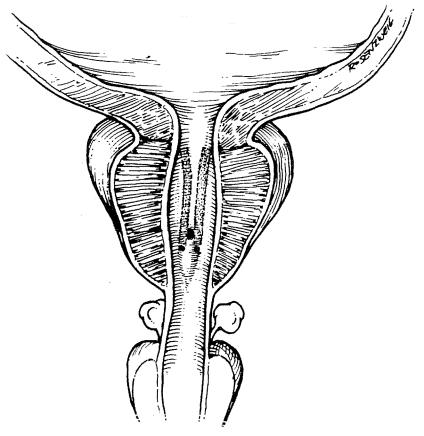


Fig. 44-50. Sitio de la resección transuretral de los conductos eyaculatorios.

seminales indica que al menos uno de los epidídimos es permeable y que el quiste o el conducto eyaculatorio dilatado se comunican con un conducto deferente no obstruido. La instilación de índigo-carmín ayuda a localizar la apertura del conducto eyaculatorio y confirma cuándo la resección abrió el sistema eyaculatorio obstruido. **La ecografía transrectal con aspiración debe efectuarse inmediatamente antes de la cirugía programada y utiliza la misma preparación intestinal y profilaxis antibiótica usada para la biopsia prostática transrectal.**

Si no se hallan espermatozoides en el aspirado, se precisa vasografía, como se describió antes. **Si no se hallan espermatozoides en ningún conducto deferente cuando se realiza la vasotomía, y la vasografía revela una obstrucción de los conductos eyaculatorios, es mejor abandonar los intentos de reconstrucción y simplemente efectuar una aspiración de espermatozoides microquirúrgica del epidídimo y su criopreservación para futuras FIV con IICE. La epididimovasostomía y la RTU de los conductos eyaculatorios como tratamiento simultáneo casi nunca funcionan.** Si se confirma por vasografía la obstrucción del conducto eyaculatorio, con medio de contraste hidrosoluble al 50%, y hay espermatozoides en el conducto, se dejan colocados dos tutores 3 Fr punta de silbato para vasografía uretral, así la solución de índigo-carmín puede ser inyectada por el ayudante para colaborar con la resección.

Técnica

La sola incisión con un bisturí frío casi siempre lleva a la reobstrucción. Se utiliza un resectoscopio con un ansa cortante 24 Fr. Un dedo se coloca en el recto para lograr el desplazamiento hacia adelante del lóbulo posterior de la próstata. Los conductos eyaculatorios corren entre el cuello vesical y el verumontanum, y salen a nivel de la cara lateral del verumontanum y a lo largo de éste (fig. 44-50). **La resección del verumontanum con frecuencia revelará el orificio del conducto eyaculatorio dilatado o la cavidad quística. La resección debe realizarse en esta región con gran cuidado de preservar el cuello vesical en sentido proximal, el esfínter estriado en sentido distal y la mucosa rectal en sentido posterior.** La salida de índigo-carmín por los orificios dilatados confirma la resección adecuada. **Debe evitarse la coagulación excesiva.** Si se efectuó una vasografía regular, las vasotomías se cierran con técnica microquirúrgica. Una sonda Foley se deja durante la noche, y el paciente recibe tratamiento adicional oral de 7 días de antibióticos.

Complicaciones

Reflujo. El reflujo de orina dentro de los conductos eyaculatorios, los deferentes y las vesículas seminales aparece después de la mayoría de las resecciones. Esto puede documentarse mediante una cistouretrografía miccional o por la medición de niveles de creatinina en el semen (Malkevich y col., 1994). La contaminación del semen por la orina empeora la calidad del semen.

Epididimitis. El reflujo puede llevar a epididimitis aguda y crónica. La epididimitis recurrente con frecuencia termina en la obstrucción del epidídimo. Es probable que la incidencia de epididimitis después de una RTU se subestime. La epididimitis química sintomática puede deberse al reflujo urinario. **Puede necesitarse la supresión crónica con dosis bajas de antibióticos, como la empleada para el reflujo vesicoureteral hasta que se logre el embarazo.** Si la epididimitis es crónica y recurrente, puede precisarse vasectomía y hasta epididectomía.

Eyaculación retrógrada. Aun cuando se hayan tomado todos los recaudos para preservar el cuello vesical, la eyaculación retrógrada es común después de la RTU. La pseudoefedrina (Sudafed®), 120 mg orales 90 minutos antes de la eyaculación, puede revertir este problema. Si esto no resulta, los espermatozoides pueden recuperarse de la orina alcalinizada y usarse para una inseminación intrauterina o para una FIV con IICE.

Resultados

La RTU de los conductos eyaculatorios provoca un incremento en el volumen del semen en alrededor de dos tercios de las veces y la aparición de espermatozoides en la eyaculación en alrededor del 50% de los hombres antes azoospérmicos. Las tasas de embarazo se basan en estudios de reportes de casos y series pequeñas (Goldwasser y col., 1985). Si aparecen espermatozoides viables en la eyaculación pero la calidad es mala, se recomienda la FIV con IICE que en general alcanza tasas de embarazo de más del 38,5% por intento. Debido a la posibilidad de complicaciones serias, **la RTU debe efectuarse solo en hombres azoospérmicos o con oligoastenospermia severa, y solo después de que la pareja estableció que ambos son renuentes a pasar por una FIV y recibieron toda la información sobre los riesgos de la RTU.**

ELECTROEYACULACIÓN

Hombres con deterioros neurológicos en la descarga simpática, como los observados en la lesión traumática de la médula espinal, neuropatías desmielinizantes (esclerosis múltiple) y la diabetes después de la disección retroperitoneal de nódulos linfáticos, con frecuencia tie-

nen anormalidades o ausencia en la emisión seminal. **En la mayoría de estos casos puede inducirse la electroeyaculación especial en los que presentan lesión alta de la médula espinal, mediante estimulación vibratoria** (Schellan, 1968; Brindley, 1981; Bennet y col., 1987; Ohl y col., 1997). **Para los hombres que no responden a la estimulación vibratoria, la electroeyaculación ha probado ser un medio seguro y efectivo para obtener espermatozoides móviles adecuados para las técnicas de reproducción asistida (inseminación intrauterina, FIV con IICE).**

El procedimiento se efectúa con el paciente bajo anestesia general, excepto para los hombres con una lesión completa de la médula espinal que no requieren anestesia. **En sujetos con lesión torácica alta de la médula espinal (por encima de D6) o en los que tienen antecedentes de disreflexia autonómica se emplea un pretratamiento, 15 minutos antes del procedimiento, con 20 mg de nifedipina sublingual.** Estos sujetos deben tener acceso intravenoso y su presión sanguínea y pulso deben monitorearse cada 2 minutos antes, durante y por 20 minutos después de la electroeyaculación. En el caso de una descarga simpática (disreflexia autonómica), la terminación del procedimiento debe ser suficiente para romper la respuesta; sin embargo, el acceso intravenoso permite la administración de agentes simpaticolíticos, si fueran necesarios.

Antes de colocar al paciente en la posición de decúbito lateral, se cateteriza y vacía la vejiga. Se utiliza un catéter de Silastic, Nº 12 o 14 Fr lubricado con una pequeña cantidad de aceite mineral, dado que los lubricantes habituales son espermicidas. Se instilan diez mililitros de solución buffer (HEPES-BSA) dentro de la vejiga. Antes de la secuencia de electroeyaculación se efectúan un examen digital rectal y una anoscopia.

Se lubrica una sonda rectal con tres largas barras horizontales, se inserta con los electrodos colocados hacia adelante y se aplica contra la cara posterior de la próstata y las vesículas seminales. La sonda se conecta a una fuente de poder de salida variable que graba en forma simultánea la temperatura de la sonda a través de un termosensor. La electroestimulación se inicia con 3 a 5 voltios y se aumenta en 1 voltio de incremento por cada estimulación. Un ayudante graba las temperaturas de la sonda, el número de estimulaciones hasta la erección completa y la eyaculación, y recoge la eyaculación en un contenedor plástico de boca ancha estéril. El número de estimulaciones y el máximo voltaje requerido son variables, y la eyaculación puede ser retrógrada. Si la temperatura de la sonda aumenta con rapidez por encima de los 40ºC, la estimulación se suspende hasta que la temperatura cae por debajo de los 38ºC o las sondas se cambian. Al completar la estimulación se efectúa, de nuevo, una anoscopia para comprobar si hay daño rectal. La vejiga se recateteriza para obtener cualquier espermatozoide que se haya introducido por eyaculación retrógrada. Las muestras se envían al laboratorio para su procesamiento. **Una segunda secuencia de electroeyaculación puede efectuarse de inmediato bajo la misma anestesia para obtener espermatozoides adicionales.**

Mediante el empleo de esta técnica pueden recuperarse espermatozoides en más del 90% de los hombres. Después de varios ciclos con inseminación intrauterina pueden lograrse tasas totales de embarazo de más del 40%. El uso de FIV con IICE rendirá tasas de embarazo-vivo del 50% para un solo procedimiento (aunque a costos elevados) si se obtienen espermatozoides móviles.

TÉCNICAS DE RECUPERACIÓN DE ESPERMATOZOIDES

Los hombres con ausencia congénita o aplasia bilateral parcial de conductos deferentes, o los que presentan obstrucciones en las que la cirugía fracasó o que son quirúrgicamente irreconstruibles ahora pueden tratarse mediante el uso de técnicas de recuperación de espermatozoides en conjunto con la FIV (cuadro 44-4) (Temple-Smith, 1985; Silber y col., 1990; Schlegel y col., 1994). Estas técnicas también son útiles para la recuperación intraoperatoria de espermatozoides durante los procedimientos reconstructivos, como epididimovasostomía, que tiene tasas significativas de fracaso. Los espermatozoides recuperados en el intraoperatorio pueden usarse de inmediato si la pareja del paciente se preparó para una FIV o pueden criopreservarse para ciclos futuros de FIV con IICE en el caso de que la cirugía reconstructiva resulte infructuosa. Los espermatozoides obtenidos de sistemas con obstrucción crónica por lo general tienen mala movilidad y una capacidad de fertilización disminuida. **El uso de la IICE combinada con la FIV es esencial para lograr resultados óptimos.**

Técnicas microquirúrgicas de aspiración de espermatozoides del epidídimo

Técnica a túbulo abierto

La técnica descrita aquí puede emplearse para la recuperación intraoperatoria de espermatozoides en el momento de una epididimovasostomía, o bien como un procedimiento aislado en hombres con ausencia congénita de deferente o con obstrucciones irreconstruibles (Matthews y Goldstein, 1996; Nudell y col., 1998). El abordaje por el rafe medio permite la exteriorización de ambos testículos a través de una sola incisión en hombres que solo enfrentan una recuperación de espermatozoides. Como alternativa, también pueden hacerse dos pequeñas incisiones escrotales transversas. La túnica vaginal se abre y el epidídimo se inspecciona bajo una magnificación ×16 a ×25 usando el microscopio quirúrgico. La túnica epididimaria se incide encima de un túbulo dilatado, como se describió antes para la epididimovasostomía. Mediante un cauterio bipolar se obtiene una hemostasia meticulosa. Un túbulo dilatado se aísla y se incide con un microbisturí de 15º. El líquido se toca con un portaobjetos, se agrega una gota de solución salina o de Ringer-lactato, se coloca un cubreobjetos y el líquido se examina. Si no se obtienen espermatozoides, el túbulo epididimario y la túnica se sellan con un cauterio bipolar, y se hace otra incisión más hacia proximal en el epidídimo o incluso a nivel de los conductillos eferentes hasta que se obtengan espermatozoides móviles.

Cuadro 44-4. *Técnicas quirúrgicas para la recuperación de espermatozoides*

Técnica	*Ventajas*	*Desventajas*
Aspiración microquirúrgica de espermatozoides del epidídimo (AMEE [en inglés MESA])	Procedimiento microquirúrgico que permite disminuir la tasa de complicaciones Los espermatozoides del epidídimo tienen mejor movilidad que los testiculares Puede recolectarse gran número de espermatozoides para la criopreservación en numerosos frasco-ampollas en un solo procedimiento	Requiere anestesia y destreza microquirúrgica No está indicado para la azoospermia no obstructiva
Aspiración percutánea de espermatozoides del epidídimo (APEE [PESA])	No se requiere habilidad microquirúrgica Anestesia local Los espermatozoides del epidídimo tienen mejor movilidad que los del testículo	Las complicaciones son hematoma, dolor y lesión vascular al epidídimo y los testículos Resultados variables en la obtención de espermatozoides Se obtiene menor cantidad de espermatozoides que con la técnica microquirúrgica No está indicado en la azoospermia no obstructiva
Aspiración testicular de espermatozoides (ATE [TESA])	No se requiere habilidad microquirúrgica Anestesia local Puede usarse en la azoospermia obstructiva	Espermatozoides testiculares inmaduros o inmóviles Se obtiene una pequeña cantidad de esperma Resultados deficientes en la azoospermia no obstructiva Las complicaciones son hematoma, dolor y daño vascular a los testículos y el epidídimo
Extracción testicular de espermatozoides (ETE [TESE])	Baja tasa de complicaciones si se efectúa por vía microquirúrgica Técnica preferida para la azoospermia no obstructiva	Requiere anestesia y habilidades microquirúrgicas

Tan pronto como se obtienen espermatozoides móviles, se coloca una micropipeta seca (5 µL; Drummond Scientific Co; Broomall; Pa) contigua al túbulo epididimario del que mana el líquido (fig. 44-51A). Una pipeta estándar para hematocrito es menos satisfactoria pero puede usarse si las micropipetas no están disponibles. **Los espermatozoides son atraídos hacia la pipeta por simple capilaridad.** La presión negativa, como la generada por la acción de una jeringa, no debe aplicarse durante la recuperación de espermatozoides porque puede romper la mucosa delicada del epidídimo. Dos micropipetas pueden emplearse en forma simultánea para incrementar la velocidad de la recuperación de espermatozoides.

La tasa de flujo más alta se observa inmediatamente después de la incisión en el túbulo. En forma progresiva, espermatozoides de mejor calidad, con frecuencia se encuentran después del aluvión inicial. **Una compresión delicada del testículo y el epidídimo acrecienta el flujo en el túbulo abierto.** Con paciencia pueden recuperarse 10 a 20 µL de líquido del epidídimo.

La micropipeta se conecta a un segmento corto de tubuladura de silicona para uso médico (3 a 5 cm) (American Scientific Products, McGaw Park, Ill). Como alternativa, puede emplearse la tubuladura conectada con una aguja Butterfly calibre 22. Una aguja calibre 20 conectada a una jeringa de punta Luer se coloca en la línea. El líquido se inyecta por medio de lavado con medio para FIV (0,5 a 1,0 mL) dentro de un contenedor estéril. Una vez que se utilizó la micropipeta, se descarta. El líquido residual en la pipeta desbaratará la acción capilar. Un procedimiento típico requiere 4 a 12 micropipetas. El banco de esperma debe estar instruido para criopreservar el aspirado en numerosos frasco-ampollas (en alícuotas) y así pueden intentarse varios ciclos de FIV (Janzen y col., 2000).

La experiencia con la técnica reveló que, **paradójicamente, en los sistemas obstruidos la movilidad de los espermatozoides es mejor en el epidídimo más proximal, con los espermatozoides más móviles con frecuencia en los dúctulos eferentes** (véase fig. 44-51B). La movilidad inmediatamente después de la aspiración y, en consecuencia, las tasas de fertilización son más altas en hombres que tienen la mayor longitud de túbulo epididimario disponible. Aun cuando hacia distal forme una masa compacta con restos, el túbulo epididimario puede ser capaz de secretar sustancias que pueden difundirse en sentido proximal y beneficiar la movilidad de los espermatozoides y su capacidad fertilizante.

Mediante la IICE se obtuvieron tazas de embarazos en curso o de partos que exceden el 60%, usando o bien espermatozoides del epidídimo frescos o bien criopreservados (Schlegel y col., 1995; Nudell y col., 1998). **La aspiración de espermatozoides del epidídimo puede hacerse en forma electiva, con los espermatozoides criopreservados usados para múltiples ciclos futuros de FIV** (Janzen y col., 2000).

Aspiración percutánea de espermatozoides del epidídimo

La punción percutánea del epidídimo con aguja fina (fig. 44-52) se empleó con buenos resultados para obtener espermatozoides y lograr embarazos (Shrivastav y

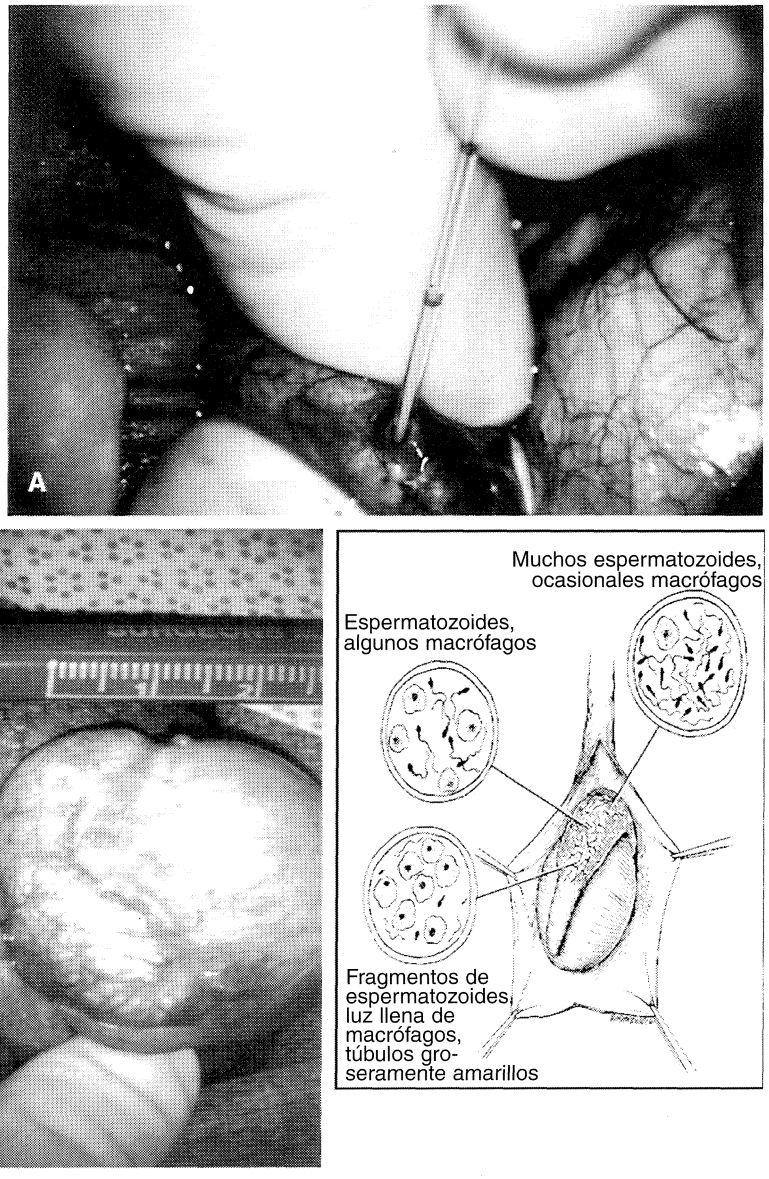


Fig. 44-51. A. Esperma aspirado dentro de una micropipeta por capilaridad. **B.** En un epidídimo obstruido, pueden encontrarse más espermatozoides móviles en el extremo proximal (cabeza).

col., 1994; Craft y Tsirigotis, 1995a). La técnica es menos confiable que el método de recuperación a cielo abierto, y las pequeñas cantidades de espermatozoides obtenidos a veces son inadecuadas para la criopreservación. Las tasas de embarazo comunicadas son la mitad de las alcanzadas con las técnicas a cielo abierto. En vista de los costos enormes y el esfuerzo implicados en la FIV, la recuperación de espermatozoides del epidídimo bajo visión directa es la técnica preferida.

Extracción testicular de espermatozoides

Las indicaciones para la extracción testicular de espermatozoides son las siguientes:

1. **Fracaso en encontrar espermatozoides en el epidídimo** en presencia de espermatogénesis o de ausencia completa de epidídimo.
2. **Azoospermia no obstructiva** (Schlegel y col., 1997; Su y col., 1999).

Los espermatozoides testiculares se recuperaron empleando una de tres técnicas:

1. **Extracción de espermatozoides testicular a cielo abierto.** Permite la recuperación del mayor número de espermatozoides que pueden criopreservarse; ésta **es la mejor técnica en hombres con azoospermia no obstructiva**.
2. Biopsia percutánea del centro testicular; usa la misma pistola de biopsia calibre 14 utilizada para la biopsia de próstata (fig. 44-53A).
3. Aspiración percutánea (aspiración testicular de espermatozoides [ATE]) con una jeringa de vidrio de alta succión y una aguja 23. Éste es el método invasivo pero requiere 10 a 20 traspasos de material para obtener un rédito adecuado (véase fig. 44-53B).

Los métodos percutáneos son los más apropiados en hombres con espermatogénesis normal y azoospermia obstructiva en los que se puede rescatar un número

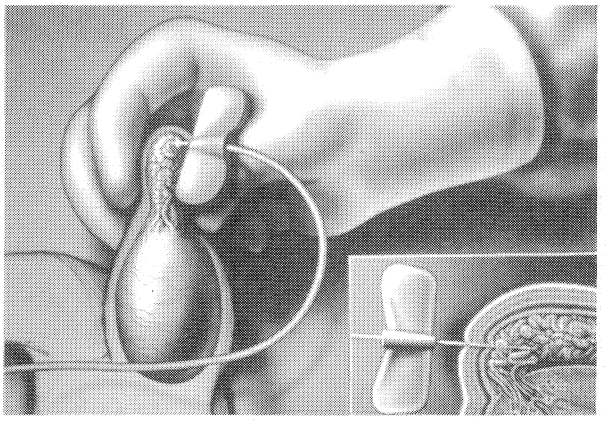


Fig. 44-52. Aspiración percutánea de espermatozoides del epidídimo.

adecuado de espermatozoides en una pequeña cantidad de tejido (Craft y col., 1995). Los pros y contras de estas tres técnicas se expusieron antes bajo el título "Biopsia testicular".

Extracción testicular de espermatozoides microquirúrgica

La extracción de espermatozoides del testículo puede terminar en una lesión al suministro de sangre testicular y llevar a la atrofia subsecuente (Su y Schlegel, 1997). El uso de un microscopio quirúrgico para la biopsia testicular diagnóstica estándar a cielo abierto permite la identificación de un área en la túnica albugínea libre de vasos sanguíneos (fig. 44-54A), lo que minimiza el riesgo de lesión al suministro de sangre y permite una muestra de biopsia relativamente exangüe (Dardashti y col., 2000). Con el microscopio para la biopsia testicular Schlegel (1999) descubrió que, en hombres con azoospermia no obstructiva, algunos de los túbulos eran mayores que otros. **Los más grandes son los que más probabilidad tienen de producir espermatozoides.** En estudios previos (Ostad y col., 1997) se reveló que la biopsia testicular en hombres con azoospermia obstructiva mostraban una heterogeneidad considerable. El examen de muestras de biopsia fijadas en forma permanente que mostraron este despliegue de heterogeneidad revelaron que **los túbulos con espermatogénesis son considerablemente más grandes en diámetro que los que solo tienen células de Sertoli** (véase fig. 44-54B). **Esta diferencia puede observarse con claridad bajo el microscopio quirúrgico.**

Técnica

Con el paciente bajo anestesia general o regional los testículos se exponen a través de una sola incisión mediana vertical en la línea media del rafe, o bien dos incisiones transversas dentro de las líneas de piel y entre los vasos sanguíneos del escroto. El testículo se exterioriza por la herida. Se abre la túnica vaginal y se coloca el microscopio operatorio dentro del campo. Mediante la utilización de un aumento ×10 se identifica un plano avascular en la superficie anterior de la túnica albugínea. Se usa un microbisturí de 15° para hacer una incisión transversa generosa entre los vasos sanguíneos a través de la túnica albugínea. Los vasos pequeños que atraviesan la incisión se coagulan con un cauterio microbipolar antes de incidirlos. Esto produce un campo libre de sangre. Se observan los túbulos seminíferos. **Los túbulos que solo tienen células de Sertoli tienden a ser delgados, blancos y acintados. Los que presentan espermatogénesis activa son más grandes, rollizos y algo amarillentos.** Con el uso de un microportaagujas, los túbulos seminíferos se disecan en un intento por identificar los más grandes. Si se los encuentra, se utiliza una tijera curva y aguda para iris para extirparlos en forma selectiva (véase fig. 44-54C). La muestra se coloca en medio líquido tubario humano, se microdiseca y un técnico del laboratorio de andrología presente en la sala de operaciones la examina de inmediato. Después de que se encontraron espermatozoides, se obtiene hemostasia con un cauterio microbipolar. La incisión en la túnica albugínea se cierra con nailon 6-0. El testículo se retorna a la túnica vaginal, que se cierra con una sutura continua de Vicryl 5-0. Si es necesario, se explora el testículo opuesto.

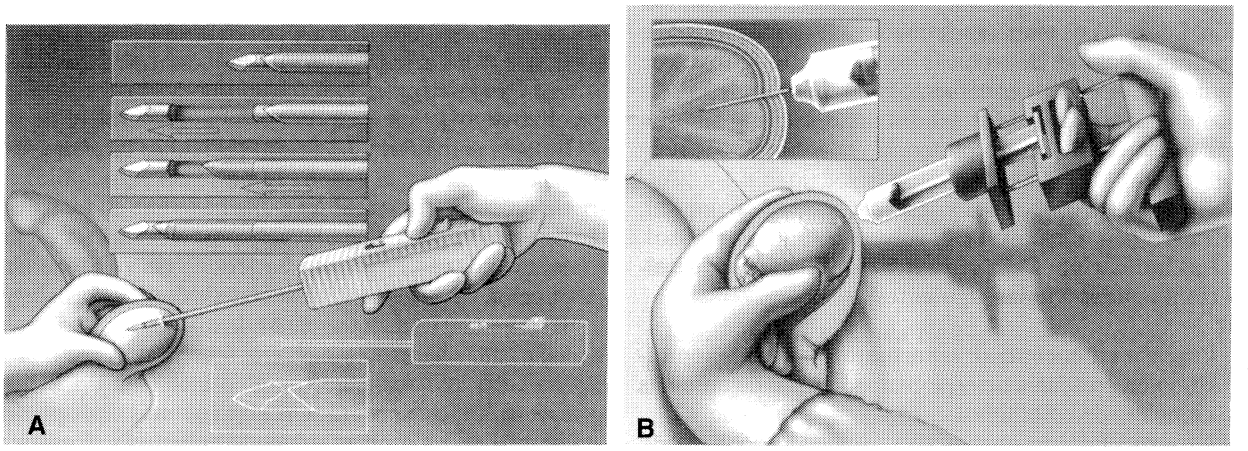


Fig. 44-53. A. Biopsia del centro del testículo para recuperación de espermatozoides. **B.** Aspiración testicular de espermatozoides.

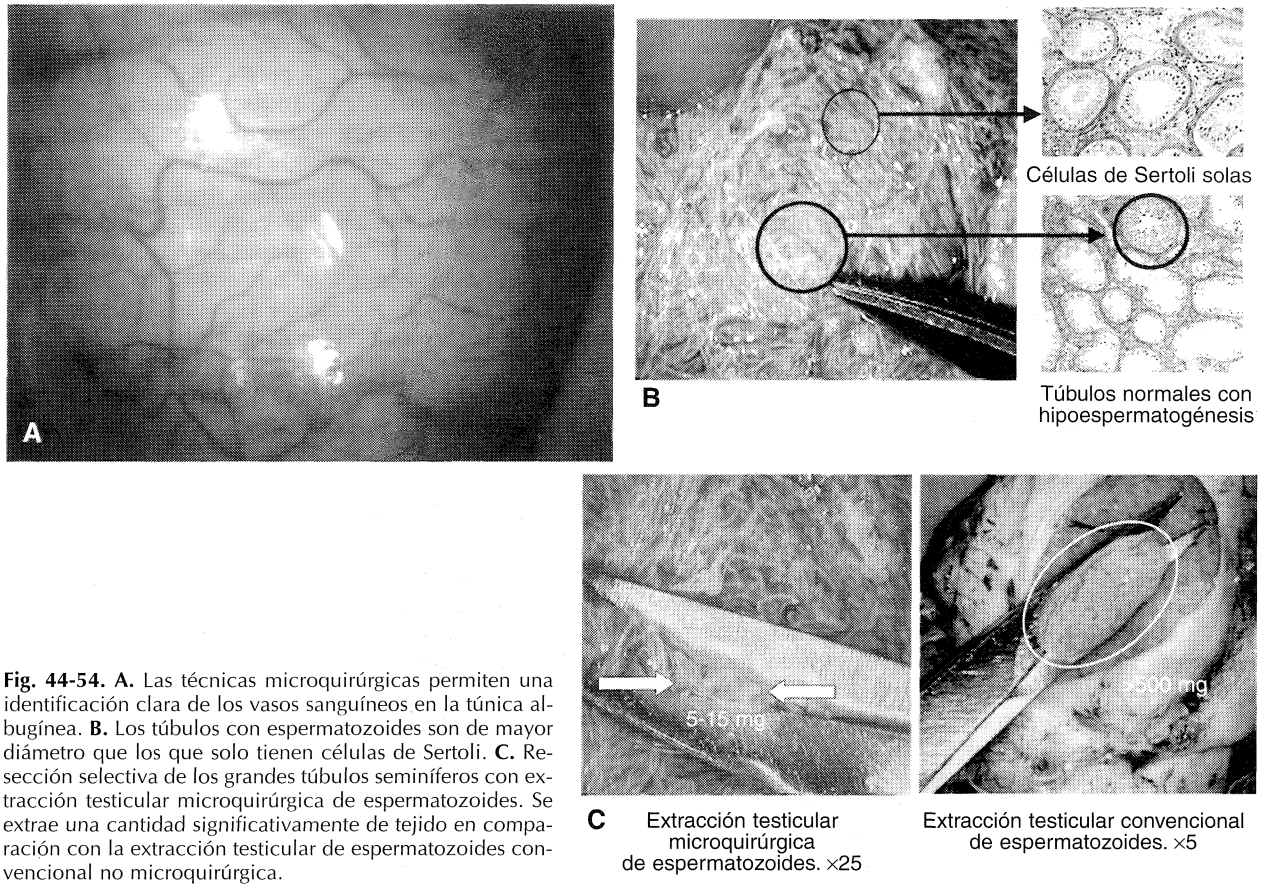


Fig. 44-54. A. Las técnicas microquirúrgicas permiten una identificación clara de los vasos sanguíneos en la túnica albugínea. **B.** Los túbulos con espermatozoides son de mayor diámetro que los que solo tienen células de Sertoli. **C.** Resección selectiva de los grandes túbulos seminíferos con extracción testicular microquirúrgica de espermatozoides. Se extrae una cantidad significativamente de tejido en comparación con la extracción testicular de espermatozoides convencional no microquirúrgica.

Resultados

Mediante la técnica de microdisección se identificaron espermatozoides en el 50% de los hombres explorados. En los sujetos en los que se encontraron espermatozoides se logró, en Cornell University, una tasa de embarazos del 50% en sus parejas por medio de FIV con IICE. La tasa de abortos espontáneos es del 19%. Es probable que la tasa elevada de abortos espontáneos se deba al aumento en la incidencia de anormalidades cromosómicas y daño del DNA en los espermatozoides de hombres con azoospermia no obstructiva (Rucker y col., 1998). Aun en casos severos de falla testicular congénita o adquirida, como en el síndrome de células de Sertoli solas (Su y col., 1999), la azoospermia posquimioterapia (Chan y col., 2000) y el síndrome de Klinefelter sin mosaico (47XXY) (Palermo y col., 1998), se encontraron espermatozoides y se lograron embarazos y nacimientos vivos.

Recuperación de espermatozoides post mortem

La recuperación de espermatozoides posmortem y la criopreservación (pero sin embarazos) la comunicó por primera vez Rothman en 1980, que empleaba remoción y fragmentación del epidídimo. Los espermatozoides recuperados pueden congelarse y usarse luego para llevar a cabo embarazos. En el presente se logran embarazos con recuperación de espermatozoides posmortem mediante FIV con IICE.

La recuperación de espermatozoides del conducto puede efectuarse con la técnica descrita para la vasectomía (véase antes). Una vez que el conducto deferente se exteriorizó se realiza una hemivasotomía con un microbisturí de 15° (como se describió antes). El extremo testicular del conducto se canula con un angiocatéter N° 24 y el conducto se irriga con 0,2 mL de medio líquido tubario humano mientras la porción convoluta y el epidídimo se masajean.

Veinticuatro millones de espermatozoides con un 70% de movilidad grado 1 se recuperaron 13 horas después de la muerte con esta técnica (PN Schlegel, comunicación personal). La consideración sobre si es apropiado desde el punto de vista ético, es el asunto más importante en referencia al uso de esa recuperación.

FERTILIZACIÓN IN VITRO CON INYECCIÓN INTRACITOPLASMÁTICA DE ESPERMATOZOIDES

La FIV combinada con las técnicas de fertilización asistida de IICE permitió un tratamiento muy exitoso de la infertilidad severa de factor masculino (Palermo y col., 1992; Van Steirteghem y col., 1993). Sin embargo, debe destacarse, que la disponibilidad de la tecnología de reproducción asistida no evita la necesidad de un examen apropiado para diagnosticar la etiología de la infertilidad y para otorgar un tratamiento apropiado y específico para revertir la causa subyacente de infertilidad. Más bien,

estas técnicas ofrecen la oportunidad para los urólogos de tratar a hombres que no hubieran sido candidatos para ninguna de las intervenciones terapéuticas, unos 10 años atrás, para ser padres de hijos biológicos. Ejemplos de estos casos, como se indicó antes en este capítulo, son los siguientes:

1. **Obstrucción quirúrgicamente irreconstruible, como ausencia congénita del conducto deferente.**
2. **Pocos espermatozoides viables en la eyaculación.**
3. **Azoospermia con varicoceles. La mitad de estos casos responderá a la reparación del varicocele con un retorno de cantidad suficiente de espermatozoides a la eyaculación como para alcanzar el embarazo por medio de FIV con IICE** (Matthews y col., 1998).
4. **Hombres con azoospermia no obstructiva.**

Con la IICE, un espermatozoide viable se inyecta en forma directa dentro del ovocito (fig. 44-55A) después de que la cola del espermatozoide se inmoviliza para prevenir la destrucción del ovocito. Se necesita solo un espermatozoide viable por cada ovocito recuperado. En manos experimentadas (Van Steirteghem y col., 1993) las tasas de fertilización están en el rango del 70% y las de parto por cada recuperación suelen hallarse en un 50%, en las más de 1.000 parejas, en nuestra institución. La tasa de daño al ovocito es menor que el 10%. La incidencia de anormalidades fetales mayores es del 3,2% comparada con el 1,6% en la concepción natural.

En el presente la FIV con IICE es el tratamiento de elección para la infertilidad severa e incorregible de factor masculino. La IICE es costosa (12.000 a 15.000 dólares para un solo intento) y por lo general no está cubierta por la mayoría de los seguros de salud. También implica hacer pasar a la mujer por un mes de inyecciones intramusculares, monitoreos ecográficos frecuentes y mediciones de los niveles de hormonas en sangre, culminando con la recuperación transvaginal de varios ovocitos bajo sedación o anestesia general. Los embriones que se dividen y continúan en crecimiento se transfieren al útero por vía transvaginal 3 días después de la fertilización (véase fig. 44-55B). Las tasas de implantación son más altas con la transferencia de blastocistos (5 días después de la fertilización) (véase fig. 44-55C). Aparte del costo y la incomodidad, cada intento implica un "vértigo emocional" para la pareja. **Estos intentos no deben utilizarse en forma indiscriminada. Cada intento debe hacerse para tratar al varón y hacer posible que la pareja conciba en la forma más natural posible. La mayoría de las parejas prefiere la concepción natural.** Los tratamientos específicos para la infertilidad de factor masculino, como las vasovasostomías microquirúrgicas, con una tasa de embarazo natural que supera el 50%, y la reparación del varicocele, con una tasa de embarazo natural de entre el 40 y el 70%, son más efectivos en relación con el costo que la FIV con IICE (Pavlovich y Schlegel, 1997) y deben ser el primer paso de la terapia.

REPARACIÓN DEL VARICOCELE

La del varicocele es, por lejos, la operación más común para el tratamiento de la infertilidad masculina. **El varicocele se encuentra en alrededor del 15% de la población general, en el 35% de los hombres con infertilidad primaria, y en el 70 al 81% de los que presentan infertilidad secundaria** (Gorelick y Goldstein, 1993; Witt y Lipshultz, 1993). En estudios en animales y seres humanos se demostró **que el varicocele se asocia con un declive progresivo dependiente de la duración, de la función testicular** (Russell, 1957; Lipshultz y Corriere, 1977; Nagler y col., 1985; Harrison y col., 1986; Kass y Belman, 1987; Hadziselimovic y col., 1989; Chehval y Purcell, 1992; Gorelick y Goldstein, 1993; Witt y Lipshultz, 1993).

Un examen físico cuidadoso es la clave del diagnóstico de los varicoceles. Antes del examen, el paciente debe estar relajado. Si la sala de examen está fría, puede usarse una almohadilla térmica para mantener el escroto caliente y relajado, y así permitir un examen apropiado. En el **grado I de varicocele puede palparse un empuje en el escroto durante la maniobra de Valsalva. Un varicocele grado II tiene tamaño suficiente como para que las venas tortuosas dilatadas se palpen sin la maniobra de Valsalva. El varicocele grado III es visible a través de la piel escrotal.** La ecografía Doppler co-

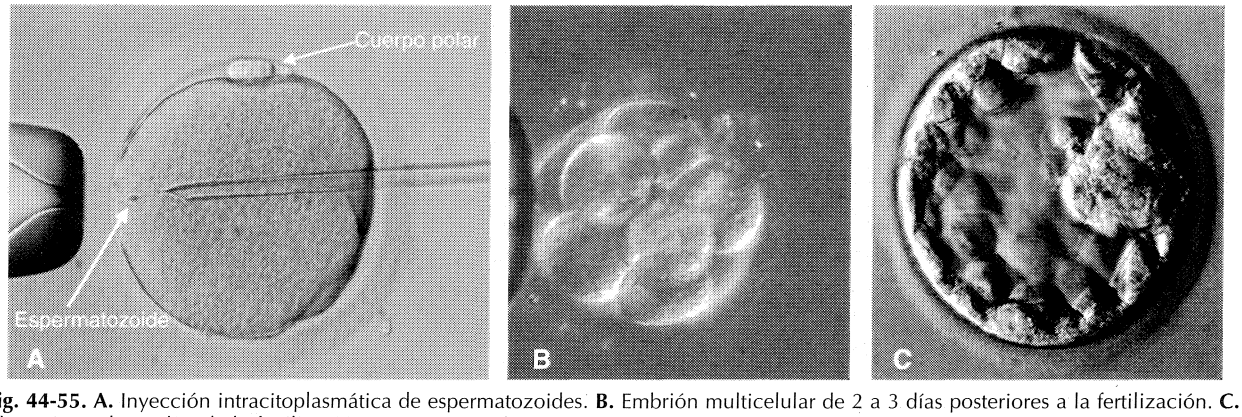


Fig. 44-55. A. Inyección intracitoplasmática de espermatozoides. **B.** Embrión multicelular de 2 a 3 días posteriores a la fertilización. **C.** Blastocisto a los 5 días de la fertilización.

Cuadro 44-5. *Técnicas de reparación del varicocele*

Técnica	*Arteria preservada*	*Hidrocele (%)*	*Fracaso (%)*	*Posibilidad de morbilidad seria*
Retroperitoneal	No	7	15-25	No
Inguinal convencional	No	3-30	5-15	No
Laparoscópica	Sí	12	5-15	Sí
Radiográfica	Sí	0	15-25	Sí
Microscópica inguinal o subinguinal	Sí	0	1,0	No

lor puede usarse para confirmar el diagnóstico. En los casos típicos, el hallazgo de más de dos o tres venas de 3 mm o mayores, con dilatación en posición de pie y reflujo durante la maniobra de Valsalva, establece el diagnóstico. Los varicoceles que no son palpables en un buen examen físico se consideran "subclínicos" y es probable que no justifiquen tratamiento (Jarow y col., 1996).

La reparación del varicocele detendrá cualquier daño ulterior a la función testicular (Kass y col., 1987) y, en un gran porcentaje de hombres, generará una mejoría en la espermatogénesis (Dubin y Amelar, 1977), así como en la función de las células de Leydig (Su y col., 1995). En el cuadro 44-5 se resumen los pros y los contras de varios métodos de reparación del varicocele.

Operaciones escrotales

El primer intento de reparación de varicocele data de la antigüedad e implicaba el pinzamiento externo de la piel del escroto, incluidas las venas agrandadas. A principios del siglo XX se empleó un abordaje escrotal que implicaba la ligadura en masa y la extirpación del plexo venoso varicoso. Sin embargo, en el nivel del escroto, el plexo venoso pampiniforme está íntimamente entretejido con la arteria testicular enrollada. Por eso, **las operaciones escrotales deben evitarse debido al daño al aporte arterial del testículo que con frecuencia provoca atrofia testicular y empeoramiento posterior de la espermatogénesis y la fertilidad.**

Operaciones retroperitoneales

La reparación retroperitoneal del varicocele involucra una incisión a nivel del anillo inguinal interno (fig. 44-56A), la separación de los músculos oblicuo externo e interno (véase fig. 44-56B) y la exposición de la arteria espermática interna y las venas retroperitoneales cerca del uréter (véase fig. 44-56C). Este abordaje tiene la ventaja de aislar las venas espermáticas internas en forma proximal, cerca del punto de drenaje en la vena renal izquierda. A este nivel, solo una o dos grandes venas están presentes y, además, la arteria testicular aún no aportó ramas y con frecuencia, está separada con claridad de las venas espermáticas internas. Los abordajes retroperitoneales implican la ligadura del más pequeño número de venas. Éstos todavía son un método empleado con asiduidad para la reparación del varicocele, en especial en niños.

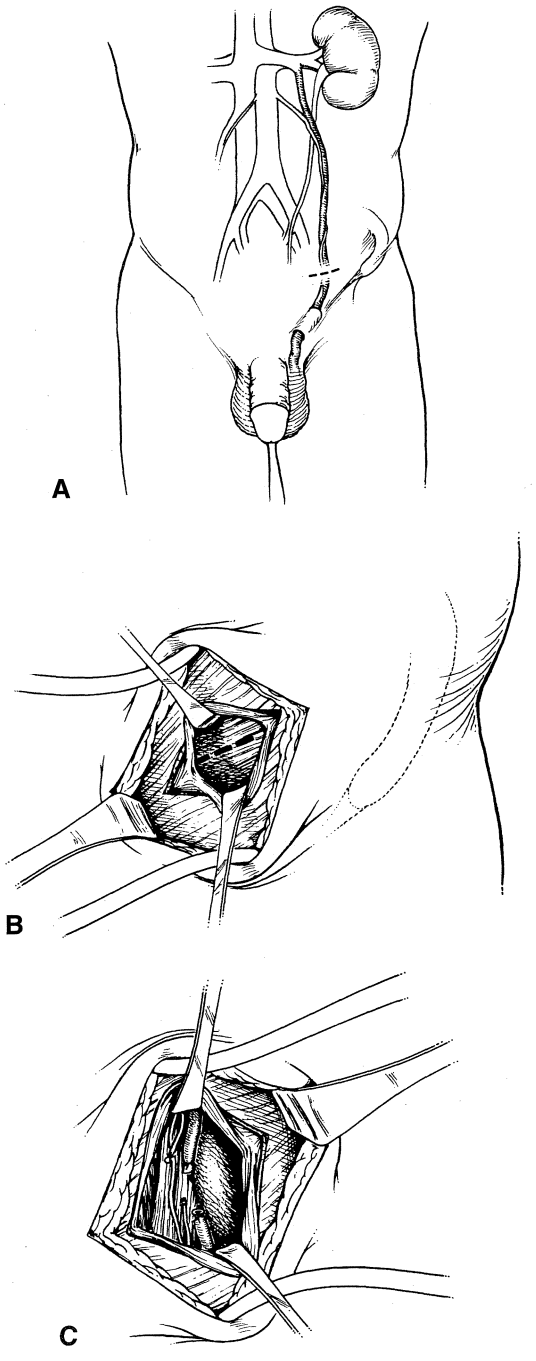


Fig. 44-56. A-C. Reparación retroperitoneal del varicocele.

Una desventaja del abordaje retroperitoneal es la incidencia elevada de recurrencia del varicocele, en especial en niños y adolescentes, cuando la arteria testicular se preserva de manera intencional. Las tasas de recurrencia después de la reparación retroperitoneal del varicocele están en el orden del 15% (Homonnai y col., 1980; Rothman y col., 1981). La falla en general la causa la preservación del plexo de finas venas periarteriales (venae comitantes) a lo largo de la arteria. Se demostró que estas venas se comunican con las más grandes venas espermáticas internas. Si se dejan intactas, con el tiempo

pueden dilatarse y causar una recidiva. Con menos asiduidad, el fracaso se debe a la presencia de colaterales paralelas inguinales o retroperitoneales, que pueden salir del testículo y saltear las venas retroperitoneales ligadas, para volverse a unir a la vena espermática interna cerca del sitio de la ligadura (Sayfan y col., 1981; Murray y col., 1986). Las venas cremastéricas dilatadas, otra causa de recurrencia del varicocele (Sayfan y col., 1980), no pueden identificarse con un abordaje retroperitoneal. La identificación positiva y la preservación de la arteria testicular de 0,5 a 1,5 mm a través del abordaje retroperitoneal es dificultosa, en especial en niños en los que la arteria es pequeña. Dado que, en este nivel, los vasos espermáticos internos no pueden exteriorizarse a través de la herida, la operación implica trabajar en un profundo hoyo para disecar y ligar los vasos en su sitio en el retroperitoneo. Además, la dificultad de identificar de manera categórica y preservar los linfáticos mediante este abordaje provoca la formación de un hidrocele posoperatorio en el 7 al 33% de las operaciones retroperitoneales (Szabo y Kessler, 1984). La incidencia de recidiva con un abordaje retroperitoneal parece más elevada en los niños, con tasas entre el 15 y el 45% en adolescentes (Gorenstein y col., 1986; Levitt y col., 1987; Reitelman y col., 1987; Lemack y col., 1998; Minevich y col., 1998). Kass (1992) comunicó que la recurrencia puede reducirse en gran medida en niños y adolescentes por medio de la ligadura intencional de la arteria testicular. Esto garantiza la ligadura de la red de finas venas periarteriales. Aunque se documentó la reversión de la falla de crecimiento testicular por la ligadura intencional de la arteria testicular en el momento de la reparación retroperitoneal en niños, el efecto de la ligadura de la arteria en la espermatogénesis subsiguiente es dudoso. En los adultos se documentó que la ligadura bilateral de la arteria en ocasiones causa azoospermia y atrofia testicular. Al menos no se puede discutir que **la ligadura de la arteria testicular no mejora la función de los testículos.**

Reparación laparoscópica del varicocele

La reparación laparoscópica es, en esencia, un abordaje retroperitoneal, y muchas de las ventajas y las desventajas son similares a las del abordaje retroperitoneal a cielo abierto (Donovan y Winfield, 1992; Hagood y col., 1992; Enquist y col., 1994; Hirsch y col., 1998).

Mediante el uso del laparoscopio, los vasos espermáticos internos y el conducto deferente pueden visualizarse con claridad a través de laparoscopia mientras corren a través del anillo inguinal interno. **La magnificación provista por el laparoscopio permite la visualización de la arteria testicular. Con experiencia también pueden verse y preservarse los linfáticos.** Con la reparación laparoscópica del varicocele, las venas espermáticas internas se ligan al mismo nivel que en el abordaje retroperitoneal (Palomo) descrito antes (véase "Operaciones retroperitoneales"). La reparación laparoscópica debe permitir la preservación de la arteria testicular en la mayoría de los casos, así como la conservación de los linfáticos. **Se espera que la incidencia de recurrencia del varicocele sea igual a la de las operaciones retroperitoneales a cielo abierto.** Como en las intervenciones retroperitoneales a cielo abierto, estas recurrencias estarían causadas por las colaterales que se unen con la vena espermática interna cerca de su entrada en la vena renal o que entran en la vena renal por separado.

En general, las series comunicadas de reparación laparoscópica de varicocele son demasiado pequeñas y el intervalo de seguimiento es demasiado breve como para determinar la incidencia de recurrencia y complicaciones. Las posibles complicaciones de la reparación laparoscópica del varicocele (lesión al intestino, vasos o vísceras; embolia aérea; peritonitis) son significativamente más serias que las asociadas con las técnicas a cielo abierto. Además, la reparación laparoscópica requiere anestesia general. Las técnicas microquirúrgicas descritas a continuación pueden efectuarse con anestesia regional y una incisión de 2,5 a 3 cm para la reparación unilateral. Esto es igual a (o menos que) la suma de las incisiones empleadas para el abordaje laparoscópico. Además, el dolor y la recuperación posoperatoria de la técnica laparoscópica son similares a los asociados con la reparación subinguinal (Hirsch y col., 1998). Por último, la reparación laparoscópica del varicocele lleva al menos dos veces más tiempo para efectuarse y es menos efectiva en relación con el costo que las reparaciones a cielo abierto. Solo en manos de un laparoscopista experimentado se puede considerar que este abordaje es una alternativa razonable para la reparación bilateral de los varicoceles (Donovan y Winfield, 1992).

Operaciones microquirúrgicas inguinales y subinguinales: los abordajes preferidos

Las reparaciones de varicocele inguinal y subinguinal suelen ser los abordajes más populares. Tienen la ventaja de permitir que las estructuras del cordón espermático puedan traerse a la superficie de la herida y así la arteria testicular, los linfáticos y las pequeñas venas periarteriales pueden identificarse con mayor facilidad. Además, **un abordaje inguinal o subinguinal permite un acceso a las venas espermáticas externas y hasta a las venas del gubernaculum**, que pueden saltear el cordón espermático y generar una recidiva si no se ligan. Por último, un abordaje inguinal o subinguinal permite un acceso a la biopsia testicular o el examen del epidídimo en busca de obstrucción.

Los abordajes tradicionales para la reparación inguinal del varicocele implican una incisión de 5 a 10 cm sobre el canal inguinal, apertura de la aponeurosis del oblicuo externo y el rodeo y la exteriorización del cordón espermático. El cordón se diseca y todas las venas espermáticas internas se ligan (Dubin y Amelar, 1977). El conducto deferente y sus vasos se preservan. Se intenta identificar y preservar la arteria testicular y, si es posible, los linfáticos. Además, el cordón se levanta y todas las venas espermáticas externas, que corren paralelas al cordón espermático o perforan el piso del canal inguinal, se identifican y ligan. Comparados con las operaciones retroperitoneales, los abordajes inguinales que no utilizan magnificación disminuyen la incidencia de recidiva

pero no modifican la de formación de hidrocele ni de lesión a la arteria testicular. **Las operaciones inguinales convencionales se asocian con una incidencia de formación de hidrocele posoperatorio que varía del 3 al 15% con una incidencia promedio del 7%** (Szabo y Kessler, 1984). Por medio de análisis del líquido del hidrocele se indicó con claridad que **la formación del hidrocele después de la reparación del varicocele es consecuencia de la ligadura de los linfáticos** (Szabo y Kessler, 1984). La incidencia de lesión a la arteria testicular durante la reparación inguinal de varicocele sin magnificación se desconoce. No obstante, estudios de reportes de casos sugieren que esta complicación puede ser más común de lo que se cree. Puede llevar a la atrofia testicular y, si la operación se efectúa en forma bilateral, puede sobrevenir azoospermia en un hombre previamente oligospérmico. Además, Starzl y su grupo de trasplante (Penn y col., 1972) comunicaron **una incidencia del 14% de atrofia testicular** y del 70% de formación de hidrocele **cuando el cordón espermático fue seccionado y solo se preservaron el conducto deferente y sus vasos**.

La introducción de la **técnica microquirúrgica** en la reparación del varicocele **llevó a una sustancial reducción en la incidencia de la formación de hidrocele** (Matthews GJ y col., 1998; Cayan y col., 2000). Esto es así **porque los linfáticos pueden identificarse y preservarse con mayor facilidad.** Además, el uso de la **magnificación mejora la capacidad para identificar y preservar la arteria testicular de 0,5 a 1,5 mm de diámetro; de este modo se evitan las complicaciones de atrofia y azoospermia**.

Los defensores de las técnicas microquirúrgicas sostienen que la arteria deferencial (vasal) y, si se preserva la arteria cremastérica, otorgarán un suministro adecuado de sangre al testículo como para prevenir la atrofia. Sin embargo, en estudios anatómicos se mostró que el diámetro de la arteria testicular es mayor que los diámetros de la arteria deferencial y de la cremastérica combinados. **La arteria testicular es el suministro principal de sangre de los testículos.** La experiencia con la orquidopexia de Fowler y Stevens, en la que la arteria testicular se liga en forma intencional, revela que un porcentaje sustancial de esos procedimientos genera un testículo atrófico. Por lo menos no se puede discutir que **la ligadura de la arteria testicular es improbable que mejore la función del testículo**.

Anestesia

Si el testículo se exterioriza, como se describe antes, es preferible una anestesia regional o general leve. Si solo se exterioriza el cordón, la anestesia local con una combinación 1:1 de bupivacaína al 0,25% y de lidocaína al 1% (no utilice adrenalina en el cordón) es satisfactoria con el auxilio de una fuerte sedación intravenosa. Después de la infiltración de la piel y los tejidos subcutáneos, el cordón se infiltra bajo visión directa antes de exteriorizarse. El bloqueo a ciegas del cordón trae consigo un pequeño riesgo de daño inadvertido a la arteria testicular (Goldstein y col., 1983). De esta forma, debe emplearse una aguja N° 30 para el bloqueo a ciegas del cordón para minimizar el riesgo de lesión y hematoma.

Abordajes inguinal y subinguinal

La introducción del abordaje subinguinal, justo debajo del anillo inguinal externo (Marmar y col., 1985, 1994), evita la necesidad de apertura de cualquier plano aponeurótico y está asociado con menos dolor y una recuperación más rápida comparable con las de los procedimientos laparoscópicos. Sin embargo, al nivel subinguinal se encuentran una significativamente mayor cantidad de venas, la arteria está con más frecuencia rodeada por una red de venas muy pequeñas que deben ligarse y la arteria testicular suele hallarse dividida en dos o tres ramas, lo que dificulta la identificación y la preservación arteriales.

A nivel subinguinal, las pulsaciones arteriales con frecuencia se amortiguan por la compresión del borde del anillo externo, lo que hace su identificación un poco más difícil que cuando el oblicuo externo se abre. En el cuadro 44-6 se resumen los criterios para efectuar la operación inguinal (oblicuo externo abierto) contra la subinguinal (aponeurosis intacta). **En general, es mejor usar un abordaje subinguinal en hombres con una historia de alguna cirugía inguinal previa.** Bajo estas circunstancias, el cordón suele estar adherido a la superficie interna del oblicuo externo, y la apertura de la aponeurosis pone en riesgo una lesión del cordón. Un abordaje subinguinal es más fácil en hombres obesos, en quienes una apertura y un cierre de la fascia es dificultoso a través de una incisión pequeña. También es más fácil en hombres con anillos externos altos, laxos y amplios, y en los que presentan cordones largos y testículos bajos. En estos sujetos, el nivel del anillo externo es favorablemente cercano al testículo y una apertura de la fascia no llevará a una disminución significativa en el número de las venas a ligar o en las ramas de la arteria testicular.

El oblicuo externo siempre debe abrirse en los niños o los adolescentes prepúberes sin cirugía inguinal previa. En los niños la arteria testicular es muy pequeña y la presión arterial sistémica es baja, lo que dificulta en gran medida la identificación de la arteria en un abordaje subinguinal. La fascia también debe abrirse en hombres con un solo testículo en los que la preservación de la arteria es crítica. La exposición del cordón a un nivel más proximal (al nivel inguinal) permite identificar la arteria

Cuadro 44-6. *Indicaciones para la reparación del varicocele inguinal (oblicuo externo abierto) contra subinguinal (fascia intacta)*

Inguinal	*Subinguinal*
Niños o adolescentes prepúberes	Cirugía inguinal previa
Testículo único	Obesidad
Anillo externo bajo y ajustado	Anillo externo amplio y laxo
	Anillo externo alto
Cordón corto, testículo de posición alta	Cordón largo, testículo en posición baja
Poca experiencia con la reparación microquirúrgica	Mucha experiencia con la reparación microquirúrgica

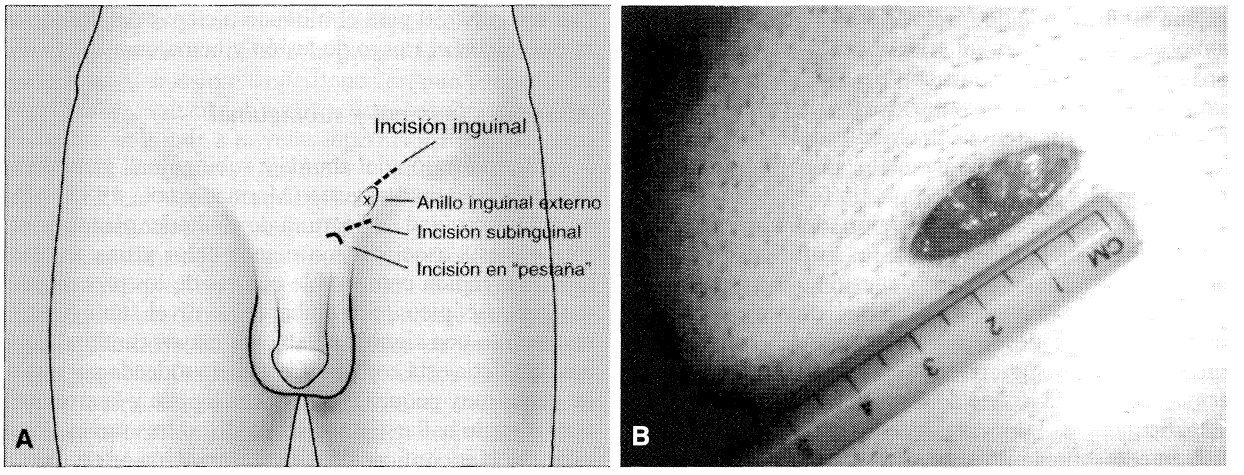


Fig. 44-57. A. Incisión inguinal que comienza sobre el anillo inguinal externo (X) y se extiende 3 cm en forma lateral sobre las líneas de la piel. Incisión subinguinal justo debajo del anillo. También puede usarse una incisión subinguinal en "pestaña". **B.** Una incisión de 2 a 3 cm justo debajo del anillo externo.

antes de que se ramifique, donde las pulsaciones claras se observan más pronto.

Una operación subinguinal es significativamente más difícil que una inguinal alta y solo deben usarla cirujanos que efectúan la operación con frecuencia.

Antes de hacer la incisión se determina la posición del anillo inguinal externo por medio de la invaginación de la piel escrotal y esta posición se marca. El tamaño de la incisión se determina a partir del tamaño del testículo cuando se planea su exteriorización (véase más adelante). Los testículos atróficos requieren una incisión de 2 a 2,5 cm. Testículos más grandes requieren una incisión de 3 cm.

Si se tomó la decisión de efectuar una operación inguinal y en estos términos abrir la fascia, la incisión se inicia sobre el anillo externo y se extiende hacia afuera 3 o 4 cm a lo largo de las líneas de Langer (fig. 44-57A). Si la operación va a efectuarse por vía subinguinal, se hace una incisión de 2 a 3 cm en las líneas de la piel justo por debajo del anillo externo (véase fig. 44-57B). **Si ya está presente una cicatriz inguinal baja, puede realizarse una incisión subinguinal semilunar en las líneas de la piel (incisión en "pestaña") justo por encima y por fuera del pene** (véase fig. 44-57A). Sin embargo, si esta incisión se usa en forma bilateral, la anestesia de la piel del pene puede estar presente por varias semanas. Las fascias de Camper y Scarpa se seccionan con el electrocauterio entre las ramas de una pinza de Crile. La arteria y la vena epigástricas superficiales, si se encuentran, se apartan o, como alternativa, pueden pinzarse, cortarse y ligarse (o sujetarse con clips).

Si se toma la decisión de ir por vía inguinal, la aponeurosis del oblicuo externo debe disecarse y abrirse a lo largo de la incisión desde el anillo externo en la dirección de sus fibras. Una sutura reabsorbible 3-0 colocada en el ángulo de la incisión del oblicuo externo facilita el cierre.

El cordón espermático se toma con pinzas de Babcock y se exterioriza a través de la herida. El nervio ilioinguinal y las ramas genitales del nervio genitofemoral se apartan del cordón, que entonces se rodea con un drenaje de Penrose grande. Si se hizo una incisión subinguinal, las fascias de Camper y de Scarpa se inciden como se describe antes. Se introduce un dedo índice en la herida y a lo largo del cordón dentro del escroto. El dedo índice se dobla en forma de garfio, bajo el anillo externo, lo que retrae el anillo en dirección cefálica. Un pequeño separador de Richardson se desliza a lo largo del dorso del dedo índice y separa la herida en dirección caudal, sobre el cordón y hacia el escroto (fig. 44-58). El cordón espermático se descubrirá entre el índice y el separador. El ayudante toma el cordón con una pinza de Babcock y lo exterioriza a través de la herida. Luego se lo rodea con un drenaje de Penrose grande.

Exteriorización del testículo

La exteriorización del testículo a través de una incisión inguinal o subinguinal pequeña garantiza un acceso visual directo a todas las posibles vías de drenaje venoso testicular. La exposición exclusiva del cordón permite un acceso a la mayoría de las colaterales es-

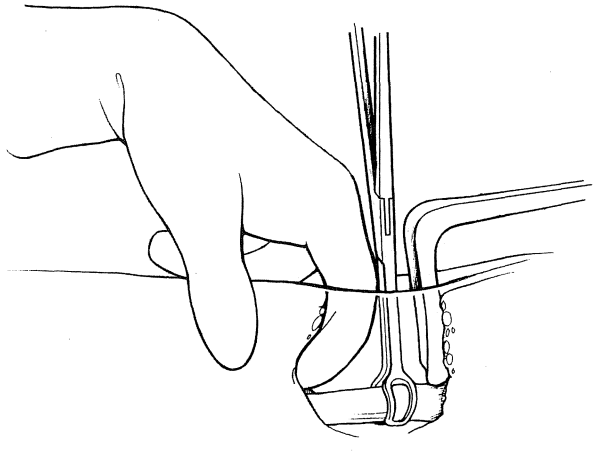


Fig. 44-58. El dedo índice se dobla en forma de gancho bajo el anillo externo y se ejerce presión en dirección caudal para exponer el cordón.

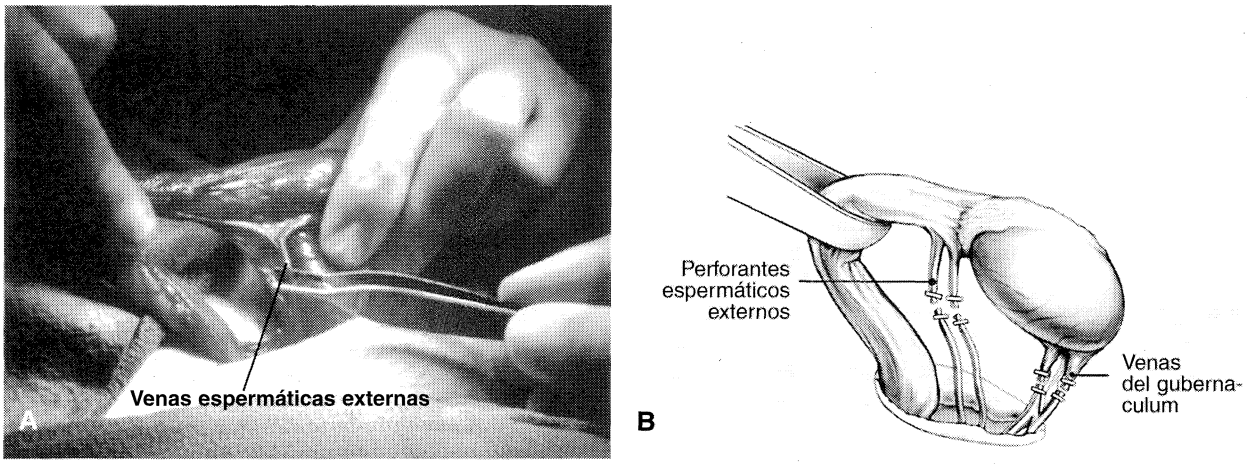


Fig. 44-59. A y **B.** La exteriorización del testículo permite la exposición de las venas colaterales espermáticas externas y del gubernaculum.

permáticas externas, pero puede omitir las cercanas al testículo y no permitirá el acceso a las colaterales escrotales y del gubernaculum, que se mostró por radiografía que son causa del 10% de las recidivas de varicocele (Kaufman y col., 1983). Con una tracción delicada hacia arriba del cordón y una presión ascendente sobre el testículo a través del escroto invaginado, se lo exterioriza con facilidad a través de la herida. Se identifican todas las venas espermáticas externas, se efectúan ligaduras dobles con hemoclips y se cortan (fig. 44-59A y B). Se inspecciona el gubernaculum en busca de venas que salgan de la túnica vaginal. Éstas se cauterizan o se efectúan ligaduras dobles y se cortan. **Cuando este paso está terminado, todo el retorno venoso testicular debe estar dentro del cordón rodeado por el drenaje de Penrose.** El testículo entonces se regresa al escroto y el drenaje de Penrose se deja debajo de las estructuras del cordón (fig. 44-60).

Disección del cordón

El microscopio quirúrgico se lleva dentro del campo operatorio. Bajo una magnificación ×6 a ×10, se abren las fascias espermáticas externa e interna (fig. 44-61). Se incrementa el aumento a ×8 o ×15 y, después de la irrigación con solución de papaverina al 1%, el cordón se inspecciona en busca de pulsaciones, que revelan la posición de la arteria testicular. **Si ésta se identifica, se diseca y libera de todo el tejido circundante, pequeñas venas y linfáticos, mediante un microportaagujas sin cremallera de punta fina y con micropinzas.** La arteria se prueba con un lazo vascular para su identificación positiva y delicada retracción (fig. 44-62). La supuesta arteria es probada mediante la maniobra de elevar el vaso con la punta de microportaagujas hasta que está completamente ocluida y entonces se desciende con lentitud hasta que aparece un enrojecimiento pulsátil de sangre justo sobre el portaagujas. Si la arteria no se identifica de inmediato, el cordón se diseca con cuidado, comenzando con las venas más grandes. Las venas se desnudan y limpian de los linfáticos, y el lado inferior de las grandes venas se inspecciona en busca de la arteria que se encuentra adherida. **En alrededor del 50% de los casos la arteria testicular está adherida a la superficie posterior de una gran vena** (Beck y col., 1992).

Todas las venas dentro del cordón, con la excepción de las venas del deferente, se ligan doblemente, con hemo-

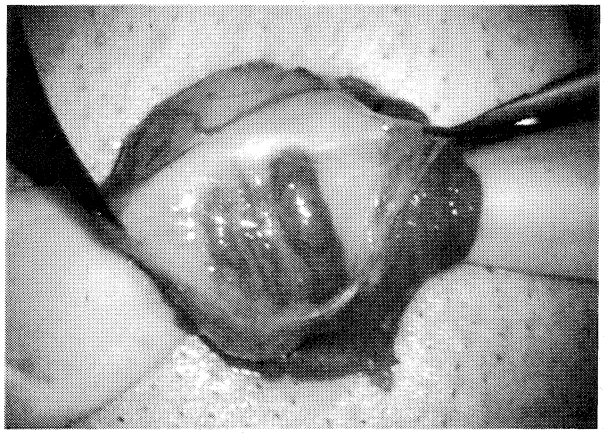


Fig. 44-60. El testículo se devolvió al escroto y el cordón espermático queda levantado sobre un drenaje de Penrose. Las fascias espermáticas externa e interna se abren.

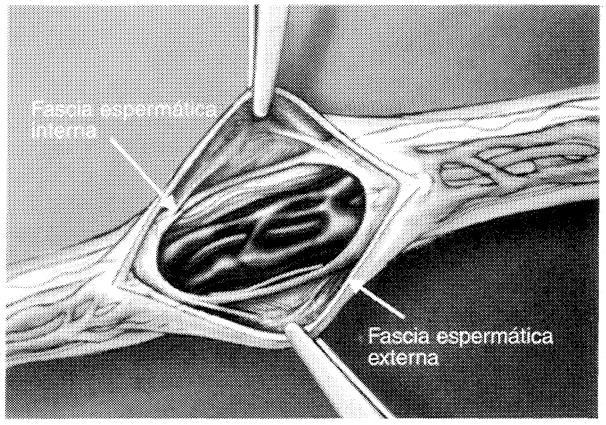


Fig. 44-61. Las fascias espermáticas externa e interna se abren para exponer el varicocele.

clips o bien con dos ligaduras de seda 4-0 por debajo de la vena, una negra y la otra blanca, para identificarlas con facilidad (fig. 44-63A y B). Éstas entonces se anudan y la vena se corta. Se usan hemoclips medianos para venas de 5 mm o mayores, pequeños para venas de 1 a 5 mm, y seda 4-0 para venas por debajo de 2 mm. **El uso de un aplicador automático de clip** (Ligaclip®, tamaño pequeño, Ethicon, Somerville, NJ) **reduce significativamente el tiempo quirúrgico.** El cauterio bipolar puede usarse para venas de menos de 0,5 mm. **Las venas del conducto deferente se preservan para otorgar retorno venoso.** Si el conducto deferente se acompaña de venas dilatadas mayores que 3 mm de diámetro, éstas se disecan y liberan de la arteria del conducto y se ligan. El conducto deferente siempre está acompañado por dos juegos de vasos. **Mientras al menos un juego de venas permanezca intacto, el retorno venoso será adecuado.** Al final de la disección el cordón se repasa sobre el dedo índice y se inspecciona para verificar que todas las venas pequeñas se identificaron y ligaron. Las pequeñas venas adheridas a la arteria testicular se liberan y ligan o, si son menores que 1 mm, se cauterizan mediante una unidad bipolar con una punta de pinza de joyero y se seccionan. **Al final de la disección solo quedan la arteria testicular, los linfáticos** (fig. 44-64) **y el conducto deferente con sus vasos.**

Después de que se llevó a cabo una hemostasia adecuada, el cordón se regresa a su lecho. La aponeurosis del oblicuo externo, si se abrió, se reaproxima con una sutura continua con el hilo 3-0 colocado con anterioridad en el ángulo. La fascia de Scarpa se cierra con un solo punto Monocryl 3-0, y la de Camper se reaproxima con puntos simples o sutura continua con hilo reabsorbible 4-0. La piel se aproxima con una sutura continua reabsorbible subcuticular monofilamento 5-0 y se refuerza por dos o tres Steri-Strip® (fig. 44-65). Se coloca un suspensor escrotal y se rellena con vendajes apósitos. El paciente es dado de alta en el día de la cirugía con prescripción de acetaminofeno con codeína. Pueden reasumirse las tareas livianas en 2 o 3 días.

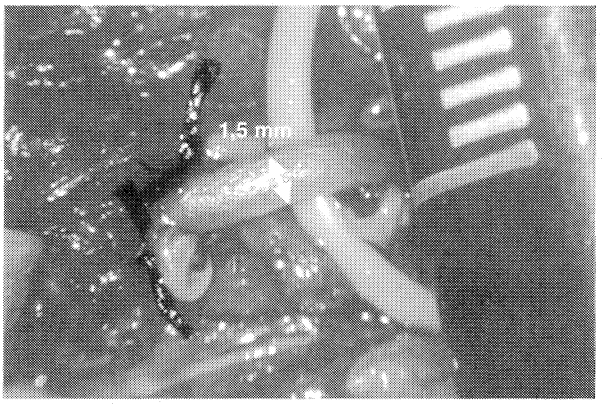


Fig. 44-62. La arteria testicular se identifica y se marca con un lazo vascular.

Técnicas de oclusión radiográfica

La venografía intraoperatoria se empleó para visualizar las colaterales venosas, que, si se dejan sin ligar, pueden terminar en la recurrencia del varicocele (Sayfan y col., 1981; Belgrano y col., 1984; Levitt y col., 1987; Zaontz y Firlit, 1987). La venografía intraoperatoria reduce, en efecto, la incidencia de recurrencia del varicocele, pero la vista bidimensional proporcionada, con frecuencia no permite que el cirujano identifique la posición de todas las colaterales. La oclusión radiográfica de las venas espermáticas internas mediante balón o por espiral (*coil*) se empleó con éxito para los varicoceles (Lima y col., 1978; Walsh y White, 1981; Weissbach y col., 1981). Estas técnicas se efectúan con el paciente bajo anestesia local a través de una incisión reducida sobre la vena femoral. La tasa de recidiva después de la oclusión

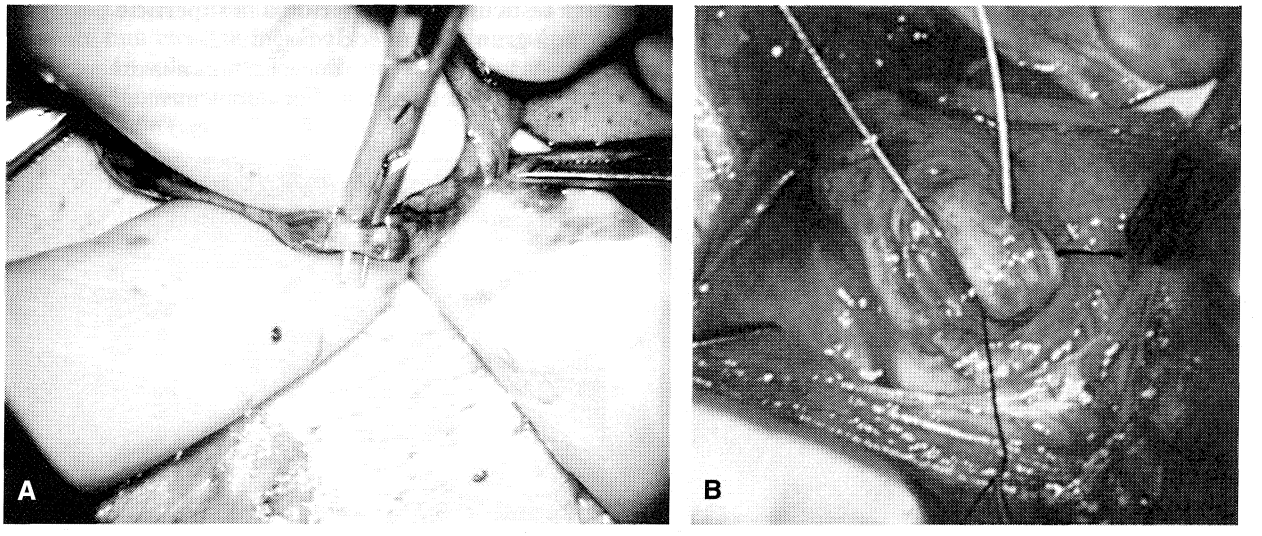


Fig. 44-63. A y **B.** Las venas espermáticas internas se liberan y ligan con grapas vasculares (hemoclips) o con ligaduras dobles de seda 4-0, una blanca y otra negra, pasadas por debajo de las venas antes de su ligadura y sección. (De Goldstein M, Gilbert BR, Dicker AP, et al. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: An artery and lymphatic sparing technique. J Urol 1992; 148:1808-1811.)

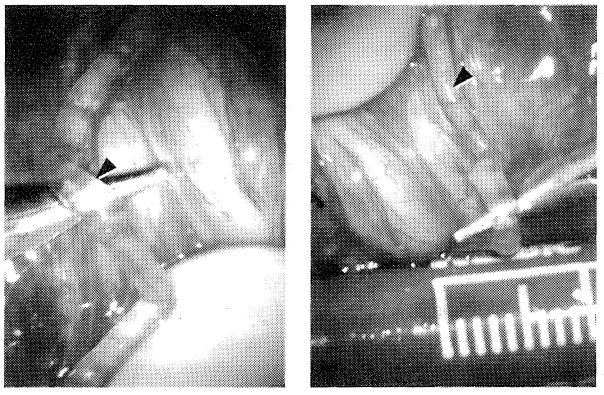


Fig. 44-64. Los linfáticos (*puntas de flecha*) se identifican con claridad y preservan.

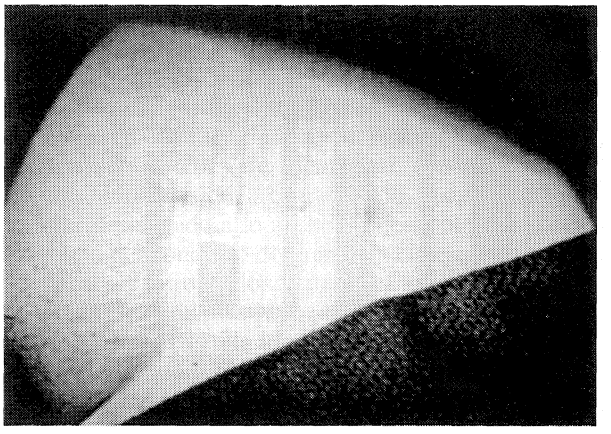


Fig. 44-65. Cierre de la piel con Steri-Strip®.

al principio fue del 11%, y, en época más reciente se informó tan baja como del 4% (Kaufman y col., 1983; Mitchell y col., 1985; Murray y col., 1986; Matthews y col., 1992). El fracaso en canular pequeñas colaterales y las venas espermáticas externas genera recurrencia.

La colocación venográfica de un balón o de un coil en la vena espermática externa se lleva a cabo con éxito en el 75 al 90% de los intentos (White y col., 1981; Morag y col., 1984; Winkelbauer y col., 1994)**; por esto, un número significativo de hombres que pasó por el intento radiográfico de oclusión terminará por requerir un abordaje quirúrgico.** Además, las técnicas radiográficas llevan entre 1 y 3 horas para efectuarse, comparados con los 25 a 45 minutos que requiere la reparación quirúrgica. Aunque raras, las complicaciones serias de la oclusión radiográfica por balón o coil fueron migración del balón o el coil dentro de la vena renal, que practica pérdida del riñón, embolia pulmonar del coil o el balón (Matthews y col., 1992), perforación o trombosis de la vena femoral, y reacción anafiláctica al medio de contraste radiográfico. La escleroterapia escrotal anterógrada por medio de la canulación de la vena escrotal se empleó en Europa (Tauber y Johsen, 1994). La tasa de recidiva es similar a la de las técnicas de balón o coil. No se dispone de seguimientos a largo plazo, y las consecuencias del escape de los agentes de esclerosis dentro de las venas renal y cava se desconocen.

Complicaciones

Hidrocele

La formación de un hidrocele es la complicación más común que se informó después de la reparación sin asistencia microscópica del varicocele. La incidencia de esta complicación varía entre el 3 y el 33%, con un promedio de alrededor del 7%. Análisis de la concentración de proteínas del líquido del hidrocele indican que **la formación del hidrocele después de la reparación se debe a obstrucción linfática** (Szabo y Kessler, 1984). Al menos la mitad de los hidroceles posreparación de varicocele crecen hasta un tamaño como para justificar la extirpación quirúrgica debido a incomodidad y a su crecimiento. El efecto de la formación del hidrocele sobre la función espermática y la fertilidad no se conoce. Se sabe que los hombres con varicocele tienen temperaturas testiculares significativamente elevadas (Zorgniotti, 1980; Goldstein y Eid, 1989; Wright y col., 1997), y éste parece un fenómeno fisiopatológico importante que media los efectos adversos del varicocele sobre la fertilidad (Saypol y col., 1981). El desarrollo de un gran hidrocele crea un plano aislante anormal que rodea al testículo. Éste puede empeorar la eficiencia del mecanismo de intercambio de calor de contracorriente y de esta forma evitar algunos de los beneficios de la reparación del varicocele.

El uso de la magnificación para identificar y preservar los linfáticos puede virtualmente eliminar el riesgo de formación de hidrocele después de la reparación (Goldstein y col., 1992; Marmar y Kim, 1994; Cayan y col., 2000). Del mismo modo, las técnicas de oclusión radiográficas por balón o coil eliminan el riesgo de formación de hidrocele. El manejo del hidrocele posreparación de varicocele es idéntico al que se sigue para otras formas de hidrocele (véase "Reparación del hidrocele").

Daño a la arteria testicular

El diámetro de la arteria testicular en los seres humanos es de 0,5 a 1,5 mm. Microdisecciones del cordón espermático humano revelaron que la arteria testicular está cercanamente adherida a una gran vena espermática en el 40% de los hombres. En otro 20% la arteria testicular está rodeada por una red de venas pequeñas (Beck y col., 1992). Durante el curso de la disección del cordón para la reparación del varicocele, la arteria puede sufrir un espasmo y, aun en su estado no contraído, con frecuencia es difícil de identificar y preservar en forma categórica.

La lesión o la ligadura de la arteria testicular lleva consigo el riesgo de atrofia testicular o empeoramiento de la espermatogénesis. El grupo de trasplante de Starzl (Penn y col., 1972) comunicó **una incidencia del 14% de atrofia testicular franca cuando la arteria testicular se liga a propósito.** La incidencia real de ligadura de la arteria testicular durante la reparación del varicocele se desconoce, pero en algunos estudios se sugirió que es común (Wosnitzer y Roth, 1983). En ensayos en animales se indicó que el riesgo de atrofia testicular des-

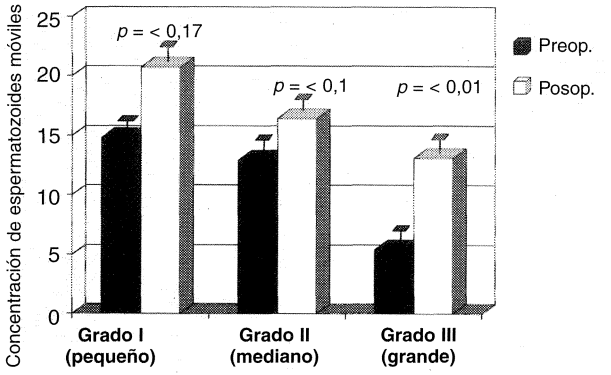


Fig. 44-66. Relación entre tamaño del varicocele y respuesta a la reparación.

pués de la ligadura de la arteria testicular varía del 20 al 100% (MacMahon y col., 1976; Goldstein y col., 1983). En seres humanos, es probable que la atrofia después de la ligadura de la arteria sea menor como resultado de la contribución del suministro arterial tanto cremastérico como deferencial. **Es probable que en los niños, la posibilidad de neovascularización e hipertrofia compensatoria de los vasos deferenciales y cremastéricos sea mayor que en los adultos, lo que hace menos común la atrofia después de la ligadura de la arteria testicular.** El uso de lupas de magnificación o, preferentemente, un microscopio quirúrgico o una sonda Doppler de punta fina, facilita la identificación y la preservación de la arteria testicular y de esta forma minimiza el riesgo de daño testicular. Las técnicas de oclusión radiográfica por balón o coil también eliminan ese riesgo.

Recidiva del varicocele

La incidencia de recidiva del varicocele después de la reparación quirúrgica varía entre el 0,6 y el 45%. Es más común después de la reparación sin apoyo microscópico de los varicoceles pediátricos. En estudios radiográficos de varicoceles recidivados se evidenciaron periarteriales colaterales, inguinales paralelas o mediorretroperitoneales o, más raramente, colaterales transescrotales (Kaufman y col., 1983). **Las operaciones retroperitoneales omiten las colaterales paralelas inguinales.** Las intervenciones inguinales sin microscopio tienen una incidencia de recurrencia de varicocele más baja que las retroperitoneales pero no resuelven el problema de las colaterales escrotales o las pequeñas venas que rodean a la arteria testicular. El abordaje microquirúrgico disminuye la incidencia de recurrencia del varicocele a un 1 o 2%, comparado con el 9 al 16% con las técnicas inguinales sin microscopio (Goldstein y col., 1992; Marmar y Kim, 1994; Cayan y col., 2000), y aporta buenos resultados tanto en niños como en adolescentes (Lembeck y col., 1998; Minevich y col., 1998).

Resultados

La reparación del varicocele genera una mejoría significativa en el análisis de semen en un 60 a 80% de los hombres. Las tasas de embarazo comunicadas después de la reparación del varicocele varían entre el 20 y el 60%. En un ensayo controlado aleatorizado de cirugía contra no cirugía en hombres infértiles con varicocele se reveló un índice de embarazos del 44% a 1 año en el grupo de la cirugía contra un 10% en el grupo control (Madgar y col., 1995). En nuestra serie de 1.500 operaciones microquirúrgicas, el 43% de las parejas estuvieron embarazadas al año (Goldstein y col., 1992) y el 69% a los 2 años cuando se excluyeron los casos con infertilidad de factor femenino. **La reparación microquirúrgica del varicocele lleva a un retorno de los espermatozoides a la eyaculación en un 50% de los hombres azoospérmicos con varicoceles palpables** (Matthews y col., 1998; Kim y col., 1999).

Los resultados de la reparación del varicocele también se relacionan con su tamaño. **La reparación de grandes varicoceles lleva a una mejoría de la calidad del semen significativamente mayor que la obtenida con el tratamiento de varicoceles pequeños** (Steckel y col., 1993; Jarow y col., 1996) (fig. 44-66). Además, **los varicoceles grandes se asocian con un deterioro preoperatorio mayor en la calidad del semen que los pequeños**, en consecuencia, las tasas totales de embarazo son similares más allá del tamaño del varicocele. En hombres con varicoceles izquierdos grandes y derechos pequeños, la reparación bilateral lleva a una mejoría significativamente mayor en los parámetros del semen que solo el tratamiento del lado izquiedo (Sherr y Goldstein, 1999). Alguna evidencia sugiere que cuanto más joven es el paciente en el momento de la reparación, mayor es la mejoría después de ella, y es más probable la recuperación del testículo del daño producido por el varicocele (Kass y col., 1987). La recurrencia del varicocele, la lesión de la arteria testicular o la formación de un hidrocele posreparación con frecuencia se asocian con malos resultados posoperatorios. **En hombres infértiles con bajos niveles de testosterona en suero, la sola reparación del varicocele genera una mejoría sustancial en los niveles de testosterona sérica** (Su y col., 1995).

Resumen

El varicocele es una entidad extremadamente común, presente en el 15% de la población masculina. Se encuentran varicoceles en alrededor del 35% de los hombres con infertilidad primaria y entre el 75 y el 81% de los hombres con infertilidad secundaria. Elevada evidencia demostró con claridad que el varicocele causa un daño progresivo al testículo que depende del tiempo. Los varicoceles más grandes parecen causar más daño que los pequeños, por el contrario, la reparación de los varicoceles grandes llevan a una mayor mejoría en la calidad del semen. **La reparación del varicocele puede detener el menoscabo progresivo dependiente de la duración en la calidad del semen hallada en los pacientes con varicocele.** Cuanto más temprana es la edad a la que se repara el varicocele, es más probable la recuperación en la función espermatogénica. **La reparación del varicocele también puede mejorar la función de las células de Leydig, y provocar un incremento en los niveles de testosterona** (Su y col., 1995).

Las complicaciones más comunes después de la reparación del varicocele son formación de un hidrocele, lesión a la arteria testicular y persistencia o recurrencia del varicocele. **La incidencia de estas complicaciones puede reducirse mediante el empleo de técnicas microquirúrgicas, con operaciones inguinales o subinguinales, y exposición de las venas espermáticas externas y escrotales.** El empleo de estas técnicas avanzadas de reparación del varicocele otorgan un abordaje seguro y efectivo para la eliminación del varicocele, preservación de la función testicular y, en un número sustancial de pacientes, la probabilidad de embarazo.

REPARACIÓN DEL HIDROCELE

Abordaje inguinal

En todos los hombres con hidrocele debe practicarse una ecografía escrotal de alta resolución. Un abordaje inguinal para la reparación del hidrocele está indicado cuando la ecografía o la palpación revelan cualquier sospecha de una masa intratesticular. El abordaje quirúrgico es idéntico al empleado para la orquiectomía radical. Se emplea una modificación de la maniobra de Chevassu (Goldstein y Waterhouse, 1983). El cordón se ocluye doblemente con pinzas engomadas, se exterioriza el hidrocele y se liga y se corta el gubernaculum antes de abrir el saco. El campo se aísla y el testículo se enfría con hielo semilíquido después de que el saco se abre. Esta técnica permite la inspección del testículo y el epidídimo, y la biopsia de áreas sospechosas sin comprometer una buena operación oncológica. Si no se halla neoplasia, se evita la orquiectomía innecesaria. Entonces se efectúa la resección del hidrocele mediante una de las técnicas descritas más adelante en esta sección.

Abordaje escrotal

La resección escrotal del hidrocele puede efectuarse con seguridad cuando el examen ecográfico del testículo es normal. Bajo estas circunstancias, se puede realizar una incisión transversa dentro de los pliegues del escroto y entre los vasos escrotales, o bien una incisión en el rafe medio; ambas permiten un sangrado mínimo y una cicatriz operatoria virtualmente invisible.

Métodos de reparación

Si se emplea la reparación quirúrgica, el saco del hidrocele se expone, se diseca y exterioriza intacto. Éste se abre en su cara anterior en un área avascular, lejos del testículo, el epidídimo, el conducto deferente y las estructuras del cordón. Si está indicado se toman muestras del líquido del hidrocele para cultivo y citología. **Los hidroceles grandes pueden distorsionar con severidad las relaciones anatómicas normales. Los vasos espermáticos internos y el conducto deferente se rodean con drenajes de Penrose para su identificación positiva y se traza su trayecto para evitar el daño a estas estructuras.** La apertura en el saco se agranda con un cauterio de Bovie en una dirección alejada del testículo, el epidídimo, los vasos y el conducto deferente. El testículo y el epidídimo se inspeccionan en busca de masas, evidencia de epididimitis o túbulos epididimarios dilatados que sugieren obstrucción. **Las márgenes del epidídimo pueden ser difíciles de identificar con claridad.** En grandes hidroceles de larga evolución, el epidídimo puede estar desplegado a lo ancho del testículo. La porción convoluta del conducto deferente puede estar retorcida y desplegada dentro de los planos del saco del hidrocele. **La magnificación con lupas o microscopios quirúrgicos a veces es útil en la identificación categórica de los márgenes del epidídimo.**

Después de que todas las estructuras clave dentro y adyacentes al saco del hidrocele se inspeccionaron e identificaron, se lleva acabo la reparación con una de las técnicas descritas a continuación.

Técnicas de extirpación

Las técnicas por extirpación son las que brindan más seguridad respecto de la eliminación permanente del hidrocele. La extirpación se efectúa en los hidroceles de larga evolución con sacos de paredes gruesas y en hidroceles multiloculados. Después de la extirpación simple del saco del hidrocele, **dejando un margen de un dedo de ancho para evitar la lesión del epidídimo**, los bordes se cosen con una sutura a manera de solenoide de catgut cromado 4-0 (fig. 44-67). Cuando se extirpan sacos grandes, finos y holgados, la operación en cuello de botella de Jaboulay (1902), en la que los bordes del saco se cosen juntos detrás del cordón (fig. 44-68), reduce la probabilidad de recidiva causada por la reaposición de los bordes del saco del hidrocele. Cuando se emplea la operación en cuello de botella, los márgenes del saco de-

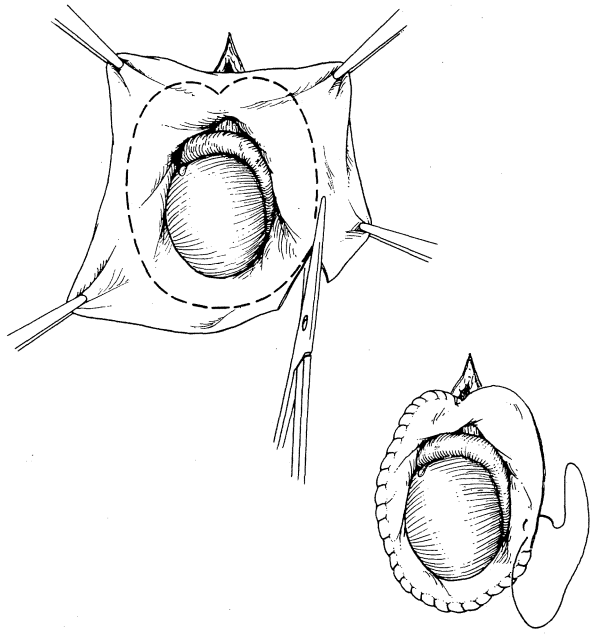


Fig. 44-67. Extirpación simple del saco de paredes gruesas de un hidrocele y confección de un solenoide en los bordes.

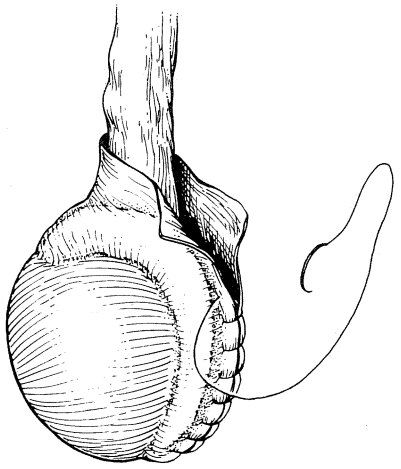


Fig. 44-68. Técnica en cuello de botella de Jaboulay para la extirpación de sacos finos y holgados.

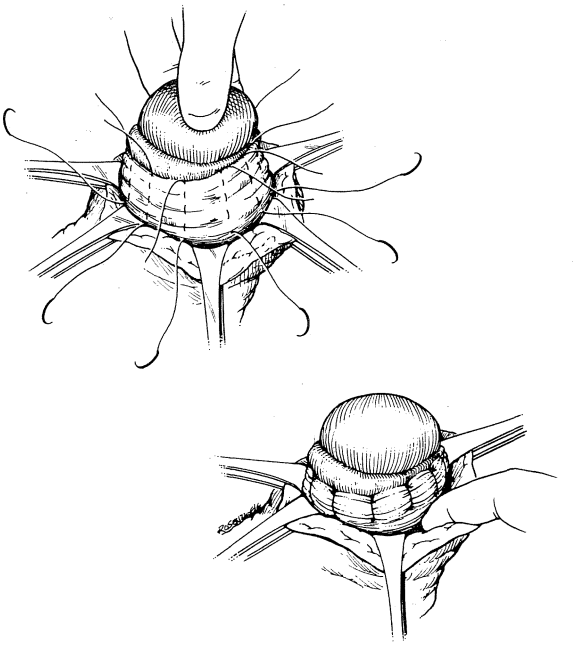


Fig. 44-69. Técnica de plicatura de Lord.

ben dejarse un centímetro más anchos para prevenir la constricción del cordón. Si es necesario, se deja un drenaje de Penrose que se exterioriza a través de la porción dependiente del hemiescroto y se fija en su lugar con seda 2-0 y un alfiler de seguridad. El dartos se cierra con sutura continua reabsorbible, y la piel se ocluye con una sutura reabsorbible subcuticular. La herida se cura con vendajes apósitos dentro de un suspensor escrotal cómodo y ajustado.

Técnicas de plicatura

Las operaciones de plicatura (Lord, 1964) **pueden emplearse para sacos finos pero no son satisfactorias para hidroceles multiloculados o de paredes gruesas y larga evolución**, porque la plicatura dejará un gran manojo de tejido residual dentro del escroto. Dado que el saco no se diseca, la plicatura es rápida y relativamente exangüe.

El saco se abre y los bordes cortantes se cauterizan o se suturan con un solenoide para lograr hemostasia. Se expone el testículo y se invierte el saco. Comenzando un dedo de ancho más lejos del testículo y el epidídimo, se colocan 8 a 12 puntos en forma radial para plicar el saco (fig. 44-69). No se necesitan drenajes. El cierre se efectúa como se describió antes.

Operaciones de ventana

Las operaciones de ventana ofrecen un método de reparación rápido y sin sangrado, **pero asociado con un índice elevado de recidiva** si se usan para grandes hidroceles. Son más apropiadas para pequeños hidroceles, en especial los descubiertos en el momento de la reparación de un varicocele. Después de que se expuso el saco, se realiza un orificio en ojal de 1 a 2 cm en un área avascular. Los bordes del saco se cosen en forma de solenoide mediante una sutura continua de polipropileno 5-0, lo que hace que el borde se evierta; para ello se toma primero el borde interno epitelizado y se lo lleva al plano parietal externo de la túnica vaginal con cada punto. La línea de sutura se interrumpe a medio camino de un lado y del otro (fig. 44-70).

Técnica del bolsillo del dartos

La técnica del bolsillo del dartos es adecuada para sacos de paredes finas. Como en las técnicas de plicatura y ventana, no se requiere la disección del saco y el sangrado es mínimo. Después de exponer el testículo, los bordes cortantes de la apertura del saco se cauterizan o cosen con catgut para lograr hemostasia y se crea un bolsillo en el dartos exactamente igual que para la orquidopexia en los adultos (véase "Orquidopexia para testículos retráctiles en los adultos").

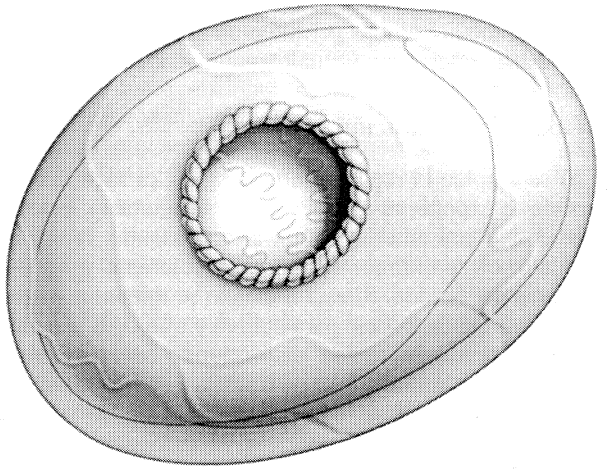


Fig. 44-70. Operación de ventana.

Escleroterapia

La escleroterapia también se usó con algún éxito en el tratamiento del hidrocele. **La escleroterapia con derivados de las tetraciclinas u otros agentes irritantes puede terminar en la obstrucción del epidídimo** (Nash, 1980; Osegbe, 1991; Rossa y Flom, 1991). Puede asociarse con dolor posoperatorio sustancial y la recidiva no es infrecuente (Thomson y Odell, 1979; Osegbe, 1991). Cuando el hidrocele recurre después de la escleroterapia, suele ser multiloculado y más difícil de reparar. **La escleroterapia es más útil en hombres de edad avanzada en los que la fertilidad no es una consideración** (Sigurdsson y col., 1994).

Complicaciones

El hematoma es la complicación más común de la reparación del hidrocele. Cuando se emplean técnicas de extirpación, la incidencia puede minimizarse con una sutura meticulosa de todo el borde vivo del saco y drenando el escroto cuando es necesario.

En hombres que desean fertilidad, los peligros primarios asociados con las operaciones de reparación del hidrocele son daño al epidídimo o al conducto deferente. En algunos hidroceles grandes la anatomía puede estar extraordinariamente distorsionada. El epidídimo puede no ser identificable. El conducto deferente, en especial en la porción convoluta, puede estar desplegado dentro de los planos del hidrocele. Más allá del abordaje elegido para la reparación, el conducto deferente y el epidídimo deben identificarse categóricamente para evitar daños a estas estructuras. Los vasos espermáticos internos también deben identificarse por completo y rodearse con un drenaje de Penrose para prevenir la lesión durante la extirpación del saco del hidrocele.

ORQUIDOPEXIA EN LOS ADULTOS

Se sabe bien que la criptorquidia se asocia con una incidencia elevada de infertilidad, aun cuando es unilateral. Se demostró que los largos baños calientes y saunas, tomados en forma regular, empeoran la espermatogénesis. También se piensa que la temperatura testicular elevada es el rasgo fisiopatológico primario del varicocele (Zorgniotti, 1980; Saypol y col., 1981; Goldstein y Eid, 1989; Wright y col., 1997). La espermatogénesis es exquisitamente sensible a la temperatura. En los estudios en animales como en los realizados en seres humanos se demostró que la elevación artificial de la temperatura testicular provoca un empeoramiento de la espermatogénesis. En cerdos los testículos empujados y fijados dentro del abdomen, detendrán su fabricación de espermatozoides (Wensing, 1996). La orquidopexia restablece la espermatogénesis (Shin y col., 1997; Zini y col., 1999). En cerdos con criptorquidia creada por cirugía, enfriar los testículos con un dispositivo de refrigeración intraabdominal restablece la espermatogénesis (Frankenhui y Wensing, 1979).

Falta de descenso de testículo en los adultos

Un testículo no descendido a veces escapa a la detección hasta la adultez. Si el testículo contralateral es normal, estos hombres pueden ser fértiles. Si ambos testículos son en verdad no descendidos, la azoospermia es segura. En el pasado la orquiectomía bilateral solía recomendarse en los adultos con testículos no descendidos debido al riesgo sustancialmente incrementado de tumor testicular. Sin embargo, la orquiectomía condena a estos hombres a la esterilidad absoluta y a una terapia de reemplazo hormonal de por vida. La **orquidopexia bilateral en los adultos puede dar por resultado la inducción de la espermatogénesis y el embarazo** (Shin y col., 1997). También preserva la función hormonal testicular. La técnica de orquidopexia en adultos es idéntica a la empleada para los niños. Aun con un testículo contralateral normal, la orquidopexia tiene el mérito de hacer descender un testículo no descendido, si es posible, hacia una posición escrotal donde puede examinarse. La función de las células de Leydig en el testículo no descendido puede estar conservada. Hasta **un testículo único afectado de criptorquidia, cuando se coloca de manera apropiada en el escroto, puede suministrar testosterona suficiente como para evitar la necesidad de reemplazo hormonal.** Aunque el objetivo de la orquidopexia en los adultos es obtener un testículo escrotal, **una posición inguinal o subcutánea que permita su examen es aceptable. Cuando la orquidopexia se efectúa en adultos son obligatorios el autoexamen regular y una ecografía anual.**

Testículos retráctiles en adultos

Los testículos retráctiles en los niños no suelen repararse quirúrgicamente si pueden manejarse en forma manual para que permanezcan dentro del escroto en el consultorio o bien bajo anestesia. El destino de los testículos que persisten retráctiles en los adultos se desconoce. Un subgrupo de hombres infértiles tiene testículos retráctiles (Caucci y col., 1997). Los análisis de semen de estos hombres con frecuencia muestran un patrón típico de estrés similar al de los hombres con varicoceles. Sin embargo, estos hombres, no tienen varicoceles palpables. Todos ellos presentan al menos un testículo, y con frecuencia ambos, que se retraen fuera del escroto y dentro del abdomen, y permanecen allí por una hora o más al día. En algunos hombres estos testículos permanecen en el abdomen virtualmente todo el tiempo, excepto cuando toman una ducha caliente o se encuentran bajo anestesia. Es probable que estos testículos presenten un deterioro de la regulación de la temperatura y un menoscabo de la espermatogénesis. La orquidopexia testicular puede mejorar la calidad del semen y la fertilidad de algunos de estos hombres.

Cuando la orquidopexia escrotal se efectúa por testículos retráctiles, debe practicarse una operación del bolsillo del dartos. La orquidopexia por una sutura simple de la túnica vaginal del testículo al dartos, como la que se efectúa a veces para prevenir la torsión, no evitará la retracción de estos testículos dentro de la ingle. La

creación de un bolsillo en el dartos mantendrá el testículo dentro del escroto y prevendrá la retracción permanente. **Ésta también es la técnica más confiable y segura para la prevención de la torsión testicular** (Redman y Barthold, 1995).

Se hace una incisión transversa de 3 a 4 cm en los pliegues de la piel de la parte baja del escroto que descansa sobre el testículo. **La incisión se realiza en forma muy superficial, solo a través de la dermis y no dentro del dartos. Debe crearse un gran bolsillo para acomodar el testículo adulto.** El plano de disección está por encima del dartos y justo por debajo de la piel, que permanece fina.

Después de que se crea un bolsillo amplio, el dartos y la túnica vaginal subyacente se inciden en sentido vertical y el testículo se exterioriza. Las fibras cremastéricas que se hallan sobre el cordón espermático se cortan y se ligan para minimizar la tendencia del testículo a retraerse. La apertura del dartos se cierra alrededor del cordón (pero no en forma demasiado ajustada) para impedir que el testículo se salga del bolsillo. El borde cortante de la túnica evertida se aproxima a la apertura del dartos con puntos separados de sutura reabsorbible sintética monofilamento. Esto permite la colocación del testículo en el bolsillo sin necesidad de suturas de fijación en la túnica albugínea (Redman y Barthold, 1995). La piel se cierra sobre el testículo con puntos separados de catgut cromado 4-0. Esta técnica evita el riesgo de una lesión inadvertida y de sangrado por parte de la arteria testicular, que corre por debajo de la túnica albugínea (Jarow, 1990).

Orquidopexia para la torsión

La torsión es poco habitual en los adultos. Una historia de ataque súbito de dolor testicular intermitente, con frecuencia acompañado por náuseas, sugiere torsión. La presencia de un testículo que yace en posición transversa alta, asociada con los síntomas indicados, apoya el diagnóstico de torsión. Los diagnósticos diferenciales son epididimitis y tumor testicular. Una ecografía escrotal Doppler color y una centellografía con radionúclidos pueden confirmar el diagnóstico. La orquidopexia debe ser bilateral. Se recomienda efectuar una orquidopexia con dos o tres puntos de sutura no reabsorbible bajo visión directa. Debe tenerse cuidado de evitar la lesión o la ligadura de los vasos subtunicales. Como alternativa, la orquidopexia con bolsillo del dartos, aunque es más difícil de efectuar, es un abordaje alternativo muy efectivo que elimina la necesidad de colocar suturas en la túnica albugínea.

ORQUIALGIA CRÓNICA

La orquialgia crónica se define como un dolor escrotal intermitente o constante, que puede ser unilateral, bilateral o alternante, que dura más de tres meses (Davis y col., 1990; Costabile y col., 1991). El dolor testicular crónico tiene una variedad de causas. **Todos los hombres con orquialgia crónica deben tener una ecografía escrotal de alta resolución Doppler con flujo color** para evaluar por completo el contenido escrotal y excluir cualquier proceso patológico subyacente, como un tumor testicular. El tratamiento exitoso requiere la identificación de la causa para que pueda instituirse la terapia específica.

Epididimitis crónica

Un epidídimo que persiste sensible e indurado, en especial asociado con un cultivo de semen u orina positivo después de una limpieza adecuada de la piel genital, sugiere epididimitis crónica. El tratamiento debe instituirse con antibióticos específicos en función de los resultados de los cultivos. También deben prescribirse baños de asiento y antiinflamatorios no esteroides. **Nunca debe efectuarse una punción diagnóstica del epidídimo en hombres que deseen fertilidad, debido al riesgo elevado de obstrucción epididimaria.** Las infecciones recurrentes del tracto urinario, en especial si se asocian con estrecheces uretrales, pueden causar que la orina infectada refluya por los conductos eyaculatorios y genere epididimitis. Están indicados el tratamiento de las estrecheces y los antibióticos apropiados. Para la epididimitis crónica que no responde a medidas conservadoras, como antibióticos, agentes antiinflamatorios y baños de asiento, la epididectomía total, como se describió antes en este capítulo, es curativa y apropiada, en especial en hombres en los que la fertilidad no es una consideración.

Varicocele

Los varicoceles grandes pueden causar incomodidad persistente y dolorosa, con frecuencia descrita por los pacientes como una sensación de pesadez o de aumento del calor en el escroto. Ésta casi siempre se alivia cuando los sujetos están en decúbito dorsal, dado que el varicocele se colapsará. Los pacientes que se presentan con el dolor típico por varicocele junto con un gran varicocele que se palpa con claridad y se colapsa en decúbito dorsal, por lo general responderán a la reparación microquirúrgica (Peterson y col., 1998).

Orquialgia luego de la reparación de una hernia

El dolor crónico testicular después de la reparación de una hernia puede asociarse con lesiones por atrapamiento de un nervio (Starling y col., 1987). Éstas por lo general se resolverán con un tratamiento conservador. Si no es así, la exploración inguinal y la remoción de cualquier material de sutura irreabsorbible puede llevar al alivio. Por esta razón recomiendo el uso de materiales de sutura reabsorbibles, como PDS 2-0, para las reparaciones de las hernias. Las reparaciones con malla pueden provocar un atrapamiento nervioso, por la malla en sí (Uzzo y col., 1999) o por las suturas utilizadas para fijarla. La fijación de la malla con material de sutura reabsorbible, que se disolverá, reduce la probabilidad de molestias posreparación.

Torsión crónica intermitente

Los hombres con torsión crónica intermitente tienen una historia de episodios de ataque súbito de dolor testi-

cular, como en una torsión aguda. El dolor suele asociarse con náuseas. También pueden observar que el testículo se eleva y coloca en una posición transversa con un grado variable de agrandamiento escrotal por edema. No obstante, el dolor por torsión intermitente desaparece en forma espontánea; su duración es de unos pocos minutos hasta algunas horas. En hombres con historia recurrente de este tipo de dolor, la orquidopexia escrotal, como se describió antes, por lo general es curativa. Se recomienda la orquidopexia profiláctica del testículo contralateral en el mismo acto operatorio.

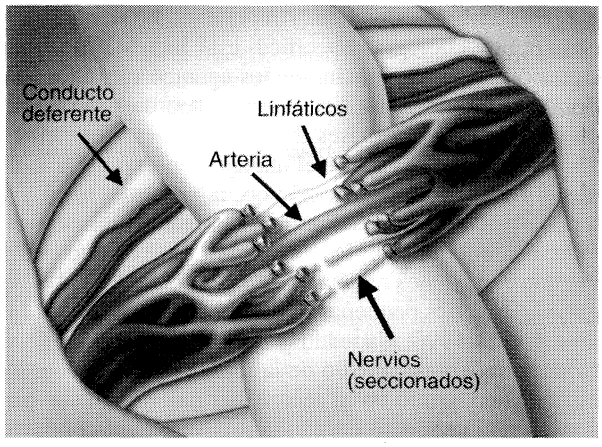


Fig. 44-71. Desnervación microquirúrgica. El objetivo es seccionar todas las ramas del nervio genitofemoral mientras se preserva el conducto deferente, la arteria testicular y los linfáticos.

Síndromes dolorosos posvasectomía

La orquialgia crónica posvasectomía es común y difícil de tratar (McConaghy y col., 1996). Aunque un dolor temprano que dure unas pocas semanas es común después de la vasectomía (está presente en más del 30% de los hombres), es probable que el dolor de largo plazo que requiere alguna clase de terapia de intervención o quirúrgica se presente en alrededor de 1 en 1.000 de los hombres vasectomizados. Las causas de los síndromes de dolor posvasectomía se detallan a continuación.

Epididimitis crónica congestiva. Después de la vasectomía los espermatozoides y el líquido testicular aun se producen en alrededor de la misma tasa que antes de la vasectomía. El embate de la presión, vigorizada después de la vasectomía, es soportado por el epidídimo, que se distiende en gran medida. Aunque la mayoría de los hombres es asintomática por completo de esta distensión, algunos desarrollan un dolor crónico, sordo, incómodo que en ocasiones se exacerba con la eyaculación. Para estos sujetos debe instituirse una terapia conservadora, que implica agentes antiinflamatorios no esteroides y baños de asiento, por un mínimo de 3 meses. Si aún no hay un alivio, el bloqueo del cordón espermático o el empleo de esteroides locales dentro de la lesión por un especialista en manejo del dolor puede ofrecer alivio. Si ninguno de estos métodos alivia el dolor, están indicadas la reversión de la vasectomía o la epididectomía total. Dado que la mayoría de estos síndromes dolorosos se presenta dentro de unos pocos meses o años después de la vasectomía, gran parte de estos hombres requerirá solo una vasovasostomía, que, en manos experimentadas, tienen una tasa de permeabilidad de más de un 99% y por encima del 90% de posibilidades de alivio del dolor. La desventaja es que el paciente requerirá, entonces, otras formas de anticoncepción.

La epididectomía puede considerarse en los casos severos (West y col., 2000). Es obvio que la epididectomía hace a la vasectomía irreversible por completo y el procedimiento también puede comprometer el suministro de sangre del testículo, y provocar una atrofia isquémica. Como quiera que sea, los resultados de este procedimiento invasivo para la epididimitis crónica no son del todo satisfactorios, dado que del 30 al 90% de estos pacientes continúa con dolor escrotal (Padmore y col., 1996); en casos eventuales algunos de ellos recurren a la remoción del testículo homolateral. Además, una proporción significativa de estos pacientes tiene epidídimos histológicamente normales. La etiología del dolor intraescrotal crónico en estos pacientes es dudosa. Esto destaca aun más la importancia de una selección cuidadosa de los pacientes y una consulta preoperatoria adecuada.

Granuloma espermático. El granuloma espermático se forma cuando los espermatozoides se filtran por el cabo testicular del conducto. Los espermatozoides son muy antigénicos y por lo general no están expuestos al sistema inmune del cuerpo. Los espermatozoides tienen antígenos espermáticos de superficie únicos. Cuando el sistema inmune ve espermatozoides fuera del epitelio protector normal del tracto reproductivo masculino, sobreviene una reacción inflamatoria. El granuloma espermático resultante presenta numerosos canales epitelizados llenos de espermatozoides y macrófagos.

Los granulomas espermáticos pueden crecer por encima de los 2 cm de diámetro y ser blandos al tacto (Schmidt, 1979). La mayoría de los granulomas espermáticos disminuirá su tamaño y es asintomática. El uso de un cauterio intraluminal en lugar de ligaduras durante la vasectomía puede evitar los granulomas espermáticos. Las técnicas de ligadura causan granulomas espermáticos cuando ésta se coloca tan ajustada que el segmento del conducto distal a la ligadura se necrosa y el esperma comienza a filtrarse. Por el mismo mecanismo, la aplicación muy ajustada de grapas de metal también puede causar granulomas. Los granulomas espermáticos se palpan con facilidad sobre el cabo testicular del conducto después de la vasectomía. Si son delicadamente blandos y la palpación duplica el dolor que siente el paciente, la resección con cauterización intraluminal del conducto suele generar alivio. Si el granuloma recurre, su extirpación y la vasovasostomía microquirúrgica con sutura a prueba de filtraciones aliviará el dolor en forma permanente.

Orquialgia crónica de etiología indeterminada

La etiología subyacente de la orquialgia crónica no siempre es obvia. Síntomas del tracto urinario inferior, litiasis ureterales distales, hernia oculta, síndrome del intestino irritable y dolor referido son algunas de las posi-

bles causas de los síntomas. Aun cuando no se pueda encontrar una etiología específica, está indicado un tratamiento conservador, incluidos los agentes antiinflamatorios no esteroides, baños de asiento y soporte escrotal por un período de 3 a 6 meses. No es infrecuente que en estos pacientes fracasen con el manejo conservador, incluidos el tratamiento farmacológico, la anestesia local y la terapia psicológica y del comportamiento. La desnervación total microquirúrgica del cordón espermático es una medida con buenos resultados en el 80% de los casos según varias series pequeñas (Schlossberg y col., 1985; Levine y col., 1996: Cadeddu y col., 1999). La desnervación se efectúa por medio de la movilización del cordón espermático, como en la reparación del varicocele, preservando el conducto deferente, los vasos del conducto, la arteria testicular y uno o dos linfáticos, mientras se transecciona el resto del cordón (véase fig. 44-71). El objetivo del procedimiento es desnervar el testículo mediante la sección de todas las fibras nerviosas del nervio genitofemoral. Bajo el microscopio quirúrgico, los nervios espermáticos aparecen como estructuras casi transparentes de 0,2 a 1 mm de diámetro que pueden distinguirse de los linfáticos por sus características estriaciones transversales blancas.

Agradecimientos

Agradezco a Patricia Corporan y al doctor Philip Shihua Li por su gran asistencia en la preparación de este manuscrito.

Agradezco en especial al doctor Peter T.K. Chan, quien efectuó una revisión crítica de este manuscrito y proporcionó sugerencias invaluables, que resultaron en una mejoría sustancial en su contenido.

BIBLIOGRAFÍA

Gorelick J, Goldstein M: Loss of fertility in men with varicocele. Fertil Steril 1993;59:613-616.

Hadziselimovic F, Herzog B, Liebundgut B, et al: Testicular and vascular changes in children and adults with varicocele. J Urol 1989;142: 583-585.

Harrison RM, Lewis RW, Roberts JA: Pathophysiology of varicocele in nonhuman primates: Long-term seminal and testicular changes. Fertil Steril 1986;46:500-510.

Kass EJ, Chandra RS, Belman AB: Testicular histology in the adolescent with a varicocele. Pediatrics 1987;79:996-998.

Kim ED, Leibman BB, Grinblat DI, Lipshultz LI: Varicocele repair improves semen parameters in azoospermic men with spermatogenic failure. J Urol 1999;162:737-740.

Kolettis PN, Thomas AJ Jr: Vasoepididymostomy for vasectomy reversal: A critical assessment in the era of intracytoplasmic sperm injection. J Urol 1997:158:467.

Lipshultz LI, Corriere JN: Progressive testicular atrophy in the varicocele patient. J Urol 1977:117:175-176.

Matthews GJ, Matthews ED, Goldstein M: Induction of spermatogenesis and achievement of pregnancy after microsurgical varicocelectomy in men with azoospermia and severe oligoasthenospermia. Fertil Steril 1998;70:71-75.

Matthews GJ, Schlegel PN, Goldstein M: Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: Temporal considerations. J Urol 1995:154:2070-2073.

Nagler HM, Li X-Z, Lizza EF, et al: Varicocele: Temporal considerations. J Urol 1985;134:411-413.

Pavlovich CP, Schlegel PN: Fertility options after vasectomy: A cost-effectiveness analysis. Fertil Steril 1997;67:133-141.

Russell JK: Varicocele, age, and fertility. Lancet 1957;2:222.

Schlegel PN: Testicular sperm extraction: Microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. Hum Reprod 1999;14:131-135.

Schlegel PN, Goldstein M: Microsurgical vasoepididymostomy: Refinements and results. J Urol 1993;150:1165-1168.

Sigman M, Jarow JP: Ipsilateral testicular hypotrophy is associated with decreased sperm counts in infertile men with varicoceles. J Urol 1997;158:605-607.

Su L-M, Goldstein M, Schlegel PN: The effect of varicocelectomy on serum testosterone levels in infertile men with varicoceles. J Urol 1995;154:1752-1755.

Biopsia testicular

Chan SL, Lipshultz LI, Schwartzendruber D: Deoxyribonucleic acid (DNA) flow cytometry: A new modality for quantitative analysis of testicular biopsies. Fertil Steril 1984:41:485-487.

Craft I, Tsirigotis M: Simplified recovery, preparation and cryopreservation of testicular spermatozoa. Hum Reprod 1995;10:1623-1627.

Dardashti K, Williams RH, Goldstein M: Microsurgical testis biopsy: A novel technique for retrieval of testicular tissue. J Urol 2000;163: 1206-1207.

Goldstein M, Schlossberg S: Men with congenital absence of the vas deferens often have seminal vesicles. J Urol 19R8:140:85-86.

Goldstein M, Young GPH, Einer-Jensen N: Testicular artery damage due to infiltration with a fine gauge needle: Experimental evidence suggesting that blind cord block should be abandoned. Surg Forum 1983;24:653-656.

Jow WW, Steckel J, Schlegel PN, et al: Motile sperm in human testis biopsy specimens. J Androl 1993;14:194-198.

Rosenlund B, Kvist U, Ploen L, et al: A comparison between open and percutaneous needle biopsies in men with azoospermia. Hum Reprod 1998;13:1266-1271.

Schlegel PN: Testicular sperm extraction: Microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. Hum Reprod 1999;14:131-135.

Vasografía

Cornel EB, Dohle GR, Meuleman EJH: Transurethral deroofing of midline prostatic cyst for subfertile men. Hum Reprod 1999;14:2297-2300.

Dewire DM, Thomas AV: Microsurgical end-to-side vasoepididymostomy. In Goldstein M (ed): Surgery of Male Infertility. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 128-134.

Howards SS, Jesse S, Johnson A: Micropuncture and microanalytic studies of the effect of vasectomy on the rat testis and epididymis. Fertil Steril 1975;26:20-27.

Jarow JP: Seminal vesicle aspiration in the management of patients with ejaculatory duct obstruction. J Urol 1994;152:899-901.

Katz D, Mieza M, Nagler HM: Ultrasound guided transrectal seminal vesiculography: A new approach to the diagnosis of male reproductive tract abnormalities. Presented before the Annual Meeting of the American Urological Association, San Francisco, 1994.

Poore RE, Schneider A, DeFranzo AJ, et al: Comparison of puncture versus vasotomy techniques for vasography in an animal model. J Urol 1997:158:464-466.

Riedenklau E, Buch JP, Jarow JP: Diagnosis of vasal obstruction with seminal vesiculography: An alternative to vasography in select patients. Fertil Steril 1995;64:1224-1227.

Sheynkin YR, Starr C, Li PS, Goldstein M: Effect of methylene blue, indigo carmine, and Renografin on human sperm motility. Urology 1999b:53:214-217.

Tiffany P, Goldstein M: Aperistalsis of the vas deferens corrected with administration of ephedrine. J Urol 1985;133:1060.

Tillem SM, Mellinger BC: Azoospermia due to aperistalsis of the vas deferens: Successful reamen with pseudoephedrine. Urology 1999; 53:417-419

Vasectomía

Alexander NJ, Clarkson TB: Vasectomy increases the severity of diet-induced atherosclerosis in *Macacafa fasciculoris*. Science 1978;201: 538-541.

Appell R, Evans P: Vasectomy: Etiology of infectious complications. Fertil Steril 1980;33:52-53.
Ban SL: Sterility by vas injection method. Hu Nan Med J 1980;5:49-50.
Belker AM, Thomas AV, Fuchs EEF: Results of 1469 microsurgical vasectomy reversals by vasovasostomy study group. J Urol 1991;145:505-511.
Bennett AH: Vasectomy without complication. Urology 1976;7:184-185.
Chan DY, Kavoussi LR, Nicol RL, Solomon SB: Transcutaneous vasectomy utilizing a novel handheld device. J Urol 2000;163(Suppl):345.
Choe JM, Kirkemo AK, Questionnaire-based outcomes study of nononcological post-vasectomy complications. J Urol 1996;155:1284-1286.
Esho JO, Cass AS: Recanalization rate following methods of vasectomy using interposition of fascial sheath of vas deferens. J Urol 1978;120:178-179.
Freund MJ, Weidmann JE, Goldstein M, et al: Microrecanalization after vasectomy in man. J Androl 1989;10:120-132.
Fuchs EF, Alexander N: Immunologic considerations before and after vasovasostomy. Feril Steril 1983;40:497-499.
Goldstein M: Vasectomy failure using an open ended technique. Fertil Steril 1983:40:699-700.
Healy B: From the National Institutes of Health. Does vasectomy cause prostate cancer? JAMA 1993:269:2620.
Jarow JP, Budin RE, Dym M. et al: Quantitative pathological changes in the human testis after vasectomy. N Engl J Med 1985;313:1252-1256.
Johnson AL, Howards SS: Intratubular hydrostatic pressure in testis and epididymis before and after vasectomy. Am J Physiol 1975;228:556-564.
Kendrick J, Gonzales B, Huber D, et al: Complications of vasectomies in the United States. J Fam Prac 1987;25:245-248.
Lemack GE, Goldstehl M: Presence of sperm in the pre-vasectomy reversal semen analysis: Incidence and implications. J Urol 1996;155:167-169.
Lepow IH, Crozier R: Vasectomy: Immunologic and Pathophysiologic Effects in Animal and Man. New York, Academic Press, 1979.
Li S: Ligation of vas deferens by clamping method under direct vision. Chin Med J 1976;4:213-214.
Li S: Percutaneous injection of vas deferens. Chin J Urol 1980;1:193-198.
Li S, Goldstein M, Zhu J, Huber D: The no-scalpel vasectomy. J Urol 1991;145:341-344.
Maatman TJ, Aldrin L. Carothers GG: Patient noncompliance after vasectomy. Fertil Steril 1997;68:552-555.
Massey FJ Jr, Bernstein GS, O'Fallon WM, et al: Vasectomy and health: Results from a large cohort study. JAMA 1984-252:1023-1029.
McConaghy P, Paxton LD, Loughlin V: Chronic testicular pain following vasectomy. Br J Urol 1996;77:328.
Moss WM: Sutureless vasectomy, an improved technique; 1300 cases performed without failure. Fertil Steril 1974;27:1040-1045.
Nirapathpongporn A, Huber DH, Krieger JN: No-scalpel vasectomy at the King's birthday vasectomy festival. Lancet 1990;335:894-895.
Petitti DB, Klein R, Kipp H, Friedman GD: Vasectomy and the incidence of hospitalized illness. J Urol 1982;129:760-762.
Randall PE, Ganguli L, Marcuson RW: Wound infection following vasectomy. Br J Urol 1983;55:564-567.
Randall PE, Ganguli LA, Keaney MGL, Marcuson RW: Prevention of wound infection following vasectomy. Br J Urol 1985;57:227-229.
Schmidt SS: Spermatic granuloma: An often painful lesion. Fertil Steril 1979;31:178-181.
Schmidt SS: Vasectomy. Urol Clin North Am 1987;14:149-154.
Schuman LM, Coulson AH, Mandel JS, et al: Health status of American men: A study of post-vasectomy sequelae. J Clin Epidemiol 1993:46:697-958.
Schwingl PJ, Guess HA: Safety and effectiveness of vasectomy. Fertil Steril 2000:73:923-936.
Selikowitz AM, Schned AR: A late post-vasectomy syndrome. J Urol 1985;134:494-497.
Shapiro El, Silber SJ: Open-ended vasectomy, sperm granuloma, and postvasectomy orchialgia. Fertil Steril 1979;32:546-550.
Silber SJ: Sperm granulomas and reversibility of vasectomy. Lancet 1977;2:588-589.
Smith MS, Paulson DF: The physiologic consequences of vas ligation. Urol Survey 1980;30:31-33.
Sokal D, McMullen S, Gates D, Dominik R: The male sterilization investigator team: A comparative study of the no scalpel and standard incision approaches to vasectomy in 5 countries. J Urol 1999;162:1621-1625.
Tao T: Vas deferens sterility by injection method. Qeng Dao Med J 1980:5:65-68.
Walker AM, Hunter JR, Watkins RN, et al: Vasectomy and non-fatal myocardial infarction. Lancet 1981a;1:13-15.
Walker AM, Jick H. Hunter JR, et al: Hospitalization rates in vasectomized men. JAMA 1981b;245:2315-2317.
Witkin SS, Zelikovsky G. Bongiovanni AM: Sperm-related antigens, antibodies, and circulating immune complexes in sera of recently vasectomized men. J Clin Invest 1982:70:33-40.

Vasovasostomía

Goldsein M: Microspike approximator for vaso-vasostomy. J Urol 1985:134:74.
Coldstein M: Simultaneous microsurgical vasovasostomy and varicocelectomy: Caveat emptor. Presented before the 51st Annual Meeting of the American Society of Reproductive Medicine, 1995.
Goldstein M, Li PS, Matthews GJ: Microsurgical vasovasostomy: The microdot technique of precision suture placement. J Urol 1998:159:188-190.
Hagan KF, Coffey DS: The adverse effects of sperm during vasovasostomy. J Urol 1977:118:269-273.
Hamidinia A: Transvasovasostomy–an alternative operation for obstructive azoospemia. J Urol 1988:140:1545-1548.
Lemack GE, Goldstein M: Presence of sperm in the pre-vasectomy reversal semen analysis: Incidence and implications. J Urol 1996:155:167-169.
Lizza EF, Marmar JL, Schmidt SS. et al: Transseptal crossed vasovasostomy. J Urol 1985;134:1131-1132.
Matthews GJ, Schlegel PN, Goldstein M. Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: Temporal considerations. J Urol 1995;154:2070-2073.
Mulhall JP, Stokes S, Andrawis R, Buch JP: Simultaneous microsurgical vasal reconstruction and varicocele ligation: Safety profile and outcome. Urology 1997;50:438-444.
Sheynkin YR, Chen ME, Goldstein M: Intravasal azoospermia: A surgical dilemma. BJU Int 2000:85:1089-1092.
Sheynkin YR, Hendin BN, Schlegel PN, Goldstein M: Microsurgical repair of iatrogenic injury to the vas deferens. J Urol 1998:159:139-141.
Sheynkin YR, Li PS, Magid ML, et al: Comparison of absorbable and nonabsorbable sutures for microsurgical vasovasostomy in rats. Urology 1999a:53:1235-1238.

Cirugía del epidídimo

Berger R: Triangulation end-to-side vasoepididymostomy. J Urol 1998;159:1951-1953.
Brandell RA, Goldstein M: Reconstruction of the male reproductive tract using the microsurgical triangulation technique for vasoepididymostomy. J Urol 1999;161(Suppl):350.
Chan PTK, Brandell RA, Goldstein M: Post-operative outcomes of microsurgical intussusception vasoepididymostomy. Presented before the centennial meeting of the American Urological Association, 2002.
Chan PTK, Goldstein M: Microsurgical reconstruction for pre-epididymal obstructive azoospermia. J Urol 2000:163(Suppl):258.
Chan PTK, Li PS, Goldstein M: Microsurgical vasoepididymostomy: A prospective randomized study of the different intussusception techniques in rats. Presented before the centennial meeting of the American Urological Association. 2002b.
Fogdestam I, Fall M, Nilsson S: Microsurgical epididymovasostomy in the treatment of occlusive azoospermia. Fertil Steril 1986;46:925-929.
Goldstein M, Waterhouse K: When to use the Chevassu maneuver during exploration of intrascrotal masses. J Urol 1983;130:1199-1220.
Jow WW, Steckel J, Schlegel PN, et al: Motile sperm in human testis biopsy specimens. J Androl 1993;14:194-198.
Krylov VS, Borovikov AM: Microsurgical method of reuniting ductus epididymis. Fertil Steril 1984;41:418-423.

McCallum S, Li PS, Sheynkin Y, Su L-M, Chan P, Goldstein M: Comparison of intussusception pull-through end-to-side and the conventional end-to-side microsurgical vasoepididymostomy: Prospective randomized controlled study in ale Wistar Rats. J Urol 2002; In Press.
Marmar JL: Modified vasoepididymostomy with simultaneous double needle placement, tubulotomy and tubular invagination. J Urol 2000; 163:483-486.
Matthews GJ, Goldstein M: A simplified technique of epididymal sperm aspiration. Urology 1996;47:123-125.
Matthews GJ, Schlegel PN, Goldstein M: Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: Temporal considerations. J Urol 1995;154:2070-2073.
Pasqualotto FF, Agarwal A, Srivastava M, et al: Fertility outcome after repeat vasoepididymostomy. J Urol 1999;162:1626-1628.
Randazzo RF, Hulette CM, Gottlieb MS, Rajfer J: Cytomegalovirus epididymitis in a patient with the acquired immune deficiency syndrome. J Urol 1986;136:1095-1097.
Schlegel PN, Goldstein M: Microsurgical vasoepididymostomy: Refinements and results. J Urol 1993;150:1165-1168.
Schoysman RJ, Bedford JM: The role of the human epididymis in sperm maturation and sperm storage as reflected in the consequences of epididymovasostomy. Fertil Steril 1986:46:292-299.
Selikowitz AM, Schned AR: A late post-vasectomy syndrome. J Urol 1985;134:494-497.
Sheynkin YR, Starr C, Li PS, Goldstein M: Effect of methylene blue indigo carmine, and Renografin on human sperm motility. Urology 1999:53:214-217.
Silber SJ: Microscopic vasoepididymostomy: Specific microanastomosis to the epididymal tubule. Fertil Steril 1978:30:565-571.
Silber SJ: Role of epididymis in sperm maturation. Fertil Steril 1989; 33:47-51.
Thomas AJ Jr: Vasoepididymostomy. Urol Clin North Am 1987:14: 527-538.
Wagenknecht LV, Klosterhalfen H, Schirren C: Microsurgery in andrologic urology. In Refertilization. J Microsurg 1980:1:370-376.

Resección transuretral de los conductos eyaculatorios

Cornel EB, Dohle GR, Meuleman EJH: Transurethral deroofing of midline prostatic cyst for subfertile men. Hum Reprod 1999:14:2297-2300.
Goldwasser BZ, Weinerth JL, Carson CF: Ejaculatory duct obstruction: The case for aggressive diagnosis and treatment. J Urol 1985;134: 964-966.
Jarow JP: Seminal vesicle aspiration in the management of patients with ejaculatory duct obstruction. J Urol 1994;152:899-901.
Malkevich DA, Mieza M, Nagler HM: Patency of ejaculatory ducts after transurethral resection of ejaculatory ducts verified by reflux seen on voiding cystourethrogram. J Urol 1994;151:301A.
Schroeder-Printzen I, Ludwig M, Kohn F, Weidner W: Surgical therapy in infertile men with ejaculatory duct obstruction: Technique and outcome of a standardized surgical approach. Hum Reprod 2000;15: 1364-1368.

Electroeyaculación

Bennett CJ, Ayers JWT, Randolph JF Jr, et al: Electroejaculation of paraplegic males followed by pregnancies. Fertil Steril 1987;48:1070-1072.
Brindley GS: Reflex ejaculation under vibratory stimulation in paraplegic men. Paraplegia 1981;19:299-302.
Ohl DA, Sonksen J, Menge AC, et al: Electroejaculation versus vibratory stimulation in spinal cord injured men: Sperm quality and patient preference. J Urol 1997;157:2147-2149.
Schellan TM: Induction of ejaculation by electrovibration. Fertil Steril 1968: 19:566.

Técnicas de recuperación de espermatozoides

Chan PTK, Palermo GD, Veeck LL, et al: TESE-ICSI as a treatment for men with persistent azoospermia post chemotherapy. J Urol 2000;163:343.
Craft IL, Tsirigotis M: Simplified recovery, preparation and cryopreservation of testicular spermatozoa. Hum Reprod 1995;10:1623-1626.
Craft IL, Tsirigotis M, Bennet V, et al: Percutaneous epididymal sperm aspiration (PESA) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in the management of infertility due to obstructive azoospermia. Fertil Steril 1995;63:1038-1042.
Dardashti K, Williams RH, Goldstein M: Microsurgical testis biopsy: A novel technique for retrieval of testicular tissue. J Urol 2000;163: 1206-1207.
Janzen N, Goldstein M, Schlegel PN, et al: Use of electively cryopreserved microsurgically aspirated epididymal sperm with IVF and intracytoplasmic sperm injection for obstructive azoospermia. Fertil Steril 2000;74:696-701.
Matthews GJ, Goldstein M: Simplified method of epididymal sperm aspiration. Urology 1996;47:123-125.
Nudell DM, Conaghan J, Pedersen RA, et al: The mini-micro-epididymal sperm aspiration for sperm retrieval: A study of urological outcomes. Hum Reprod 1998;13:1260-1265.
Ostad M, Magid MS, Goldstein M: Heterogeneity of human testis histology: Incidence and implications for azoospermic men. J Urol 1997;157:448.
Palermo GD, Schlegel PN, Sills ES, et al: Births after intracytoplasmic injection of sperm obtained by testicular extraction from men with nonmosaic Klinefelter's syndrome. N Engl J Med 1998;338:588-590.
Rucker GB, Mielnik A, King P, et al: Preoperative screening for genetic abnormalities in men with nonobstructive azoospermia before testicular sperm extraction. J Urol 1998;160:2068-2071.
Schlegel PN: Testicular sperm extraction: Microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. Hum Reprod 1999;14:131-135.
Schlegel PN, Berkeley AS, Goldstein M, et al: Epididymal micropuncture with IVF for treatment of surgically unreconstructable vasal obstruction. Fertil Steril 1994;61:895-901.
Schlegel PN, Palermo GD, Alikani M, et al: Micropuncture retrieval of epididymal sperm with in vitro fertilization: Importance of in vitro micromanipulation techniques. Urology 1995;46:238-241.
Schlegel PN, Palermo GD, Goldstein M, et al: Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for nonobstructive azoospermia. Urology 1997;49:435-440.
Schlegel PN, Su L-M: Physiological consequences of testicular sperm extraction. Hum Reprod 1997;12:1688-1692.
Shruvastav P, Nadkarni P, Wensvoort S, Craft I: Percutaneous epididymal sperm aspiration for obstructive azoospermia. Hum Reprod 1994;9:2058 2061.
Silber SJ, Ord T, Balmaceda J, et al: Congenital absence of the vas deferens: The fertilization capacity of human epididymal sperm. N Engl J Med 1990;323:1788-1792.
Su L-M, Palermo GD, Goldstein M, et al: Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for nonobstructive azoospermia: Testicular histology can predict success of sperm retrieval. J Urol 1999;161:112-116.
Temple-Smith PD, Southwick GJ, Yates CA, et al: Human pregnancy by in vitro fertilization (IVF) using sperm aspirated from the epididymis. J In Vitro Fertil Embryo Transf 1985;2:119-122.

Técnicas de micromanipulación de los ovocitos para la fertilización facilitada

Matthews GJ, Matthews ED, Goldstein M: Induction of spermatogenesis and achievement of pregnancy after microsurgical varicocelectomy in men with azoospermia and severe oligoasthenospermia. Fertil Steril 1998;70:71-75.
Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC: Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. Lancet 1992;340:17-18.
Pavlovich CP, Schlegel PN: Fertility options after vasectomy: A cost-effectiveness analysis. Fertil Steril 1997;67:133-141.
Van Steirteghem AC, Nagy Z, Joris H, Liu J: High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod 1993;8:1061-1066.

Reparación del varicocele

Beck EM, Schlegel PN, Goldstein M: Intraoperative varicocele anatomy: A macro- and microscopic study. J Urol 1992,148:1190-1194.
Belgrano E, Puppo P, Quattrini S, et al: The role of venography and sclerotherapy in the management of varicocele. Eur Urol 1984;10: 124-129.

Cayan S, Kadioglu TC, Tefekli A, et al: Comparison of results and complications of high ligation surgery and microsurgical high inguinal varicocelectomy in the treatment of varicocele. Urology 2000;55: 750-754.

Chehval MJ, Purcell MH: Deterioration of semen parameters over time in men with untreated varicocele: Evidence of progressive testicular damage. Fertil Steril 1992;57:174-177.

Donovan JF, Winfield HN: Laparoscopic varix ligation. J Urol 1992; 147:77-81.

Dubin L, Amelar R: Varicocelectomy: 986 cases in a 12 year study. Urology 1977;10:446-449.

Enquist E, Stein BS, Sigman M: Laparoscopic versus subinguinal varicocelectomy: A comparative study. Fertil Steril 1994;61:1092-1096.

Goldstein M, Eid JF: Elevation of intratesticular and scrotal skin surface temperature in men with varicocele. J Urol 1989,142:743-745.

Goldstein M, Gilbert BR, Dicker AP, et al: Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: An artery and lymphatic sparing technique. J Urol 1992;148:1808-1811.

Goldstein M, Young GPH, Einer-Jensen N: Testicular artery damage due to infiltration with a fine gauge needle: Experimental evidence suggesting that blind cord block should be abandoned. Surg Forum 1983,24:653-656.

Gorelick J, Goldstein M: Loss of fertility in men with varicocele. Fertil Steril 1993;59:613-616.

Gorenstein A, Katz S, Schiller M: Varicocele in children: "To treat or not to treat"–venographic and manometric studies. J Pediatr Surg 1986;21:1046-1050.

Hadziselimovic F, Herzog B, Liebundgut B, et al: Testicular and vascular changes in children and adults with varicocele. J Urol 1989; 142:583-585.

Hagood PG, Mehan DJ, Worischeck JH, et al: Laparoscopic varicocelectomy: Preliminary report of a new technique. J Urol 1992;147:73-76.

Harrison RM, Lewis RW, Roberts JA: Pathophysiology of varicocele in nonhuman primates: Long-term seminal and testicular changes. Fertil Steril 1986;46:500-510.

Hirsch IR, Abdel-Meguid TA, Gomella LG: Postsurgical outcomes assessment following varicocele ligation: Laparoscopic versus subinguinal approach. Urology 1998;51:810-815.

Homonnai ZT, Fainman N, Engelhard Y, et al: Varicocelectomy and male fertility: Comparison of semen quality and recurrence of varicocele following varicocelectomy by two techniques. Int J Androl 1980;3:447-456.

Jarow JP, Ogle SR, Eskew LA: Seminal improvement following repair of ultrasound detected subclinical varicoceles. J Urol 1996,155:1287-1290.

Kass EJ, Belman AB: Reversal of testicular growth failure by varicocele ligation. J Urol 1987;137:475-476.

Kass EJ, Chandra RS, Belman AB: Testicular histology in the adolescent with a varicocele. Pediatrics 1987;79:996-998.

Kass EJ, Marcol B: Results of varicocele surgery in adolescents: A comparison of techniques. J Urol 1992;148:694-696.

Kaufman SL, Kadir S, Barth KH, et al: Mechanisms of recurrent varicocele after balloon occlusion or surgical ligation of the internal spermatic vein. Radiology 1983;147:435-440.

Kim ED, Leibman BB, Grinblat DI, Lipshultz LI: Varicocele repair improves semen parameters in azoospermic men with spermatogenic failure. J Urol 1999;162:737-740.

Lemack GE, Uzzo RG, Schlegel PN, Goldstein M: Microsurgical repair of the adolescent varicocele. J Urol 1998;160:179.

Levitt S, Gill B, Katlowitz N, et al: Routine intraoperative post-ligation venography in the treatment of the pediatric varicocele. J Urol 1987;137:716-718.

Lima SS, Castro MP, Costa OF: A new method for the treatment of varicocele. Andrologia 1978;10:103-106.

Lipshultz LI, Corriere JN: Progressive testicular atrophy in the varicocele patient. J Urol 1977;117:175-176.

MacMahon RA, O'Brien MC, Cussen LJ: The use of microsurgery in the treatment of the undescended testis. J Pediatr Surg 1976;11:521-526.

Madgar I, Weissenberg R, Lunenfeld B, et al: Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. Fertil Steril 1995;63:120-124.

Marmar JL, DeBenedictis TJ, Praiss D: The management of varicoceles by microdissection of the spermatic cord at the external inguinal ring. Fertil Steril 1985;43:583-588.

Marmar JL, Kim Y: Subinguinal microsurgical varicocelectomy: A technical critique and statistical analysis of semen and pregnancy data. J Urol 1994;152:1127-1132.

Matthews GJ, Matthews ED, Goldstein M: Induction of spermatogenesis and achievement of pregnancy after microsurgical varicocelectomy in men with azoospermia and severe oligoasthenospermia. Fertil Steril 1998;70:71-75.

Matthews RD. Roberts J, Walker WA, Sands IP: Migration of intravascular balloon after percutaneous embolotherapy of varicocele. Urology 1992;39:373-375.

Minevich E, Wacksman J, Lewis AG, Sheldon CA: Inguinal microsurgical varicocelectomy in the adolescent: Technique and preliminary results. J Urol 1998;159:1022-1024.

Mitchell SE, Shuman LS, Kaufman SL, et al: Biliary catheter drainage complicated by hemobilia: Treatment by balloon embolotherapy. Radiology 1985;157:645-652.

Morag B, Rubinstein, ZJ, Goldwasser B, et al: Percutaneous venography and occlusion in the management of spermatic varicoceles. AJR Am J Roentgenol 1984;143:635-640.

Murray RR, Mitchell SE, Kadir S, et al: Comparison of recurrent varicocele anatomy following surgery and percutaneous balloon occlusion. J Urol 1986;135:286-289.

Nagler HM, Li X-Z, Lizza EF, et al: Varicocele: Temporal considerations. J Urol 1985; 134:411-413.

Penn I, Mackie G, Halgrimson CG, Starzl TE: Testicular complications following renal transplantation. Ann Surg 1972;176:697-699.

Reitelman C, Burbige KA, Sawczuk IS, Hensle TW: Diagnosis and surgical correction of the pediatric varicocele. J Urol 1987;138:1038-1040.

Rothman CM, Newmark H, Karson A: The recurrent varicocele–a poorly recognized problem. Fertil Steril 1981:35:552-556.

Russell JK: Varicocele, age, and fertility. Lancet 1957;2:222.

Sayfan J, Adam YG, Soffer Y: A new entity in varicocele subtertility: The "cremasteric reflux." Fertil Steril 1980;33:88-90.

Sayfan J, Adam YG, Soffer Y: A natural "venous bypass" causing postoperative recurrence of a varicocele. J Androl 1981;2:108-110.

Saypol DC, Howards SS, Turner TT: Influence of surgically induced varicocele on testicular blood flow, temperature, and histology in adult rat- and dog. J Clin Invest 1981;68:39-45.

Scherr D, Goldstein M: Comparison of bilateral versus unilateral varicocelectomy in men with palpable bilateral varicoceles. J Urol 1999;162:85-88.

Steckel J, Dicker AP, Goldstein M: Influence of varicocele size on response to microsurgical ligation of the spermatic veins. J Urol 1993; 149:769-771.

Su L-M, Goldstein M, Schlegel PN: The effect of varicocelectomy on serum testosterone levels in infertile men with varicoceles. J Urol 1995;15:1752-1755.

Szabo R, Kessler R: Hydrocele following internal spermatic vein ligation: A retrospective study and review of the literature. J Urol 1984; 132:924-925.

Tauber R, Johsen N: Antegrade scrotal sclerotherapy for the treatment of varicocele: Technique and late results. J Urol 1994,151:386-390.

Walsh PC, White RI: Balloon occlusion of the internal spermatic vein for the treatment of varicoceles. JAMA 1981:246:1701-1702.

Weissbach L, Thelen M, Adolphs H-D: Treatment of idiopathic varicoceles by transfemoral testicular vein occlusion. J Urol 1981:126:354-356.

White RI, Kaufman SL, Barth KH, et al: Occlusion of varicoceles with detachable balloons. Radiology 1981;139:327-334.

Winkelbauer FW, Ammann ME, Karnel F, L,ammer J: Doppler sonography of varicocele: Long-term follow-up after venography and transcatheter sclerotherapy. J Ultrasound Med 1994;13:953-958.

Witt MA, Lipshultz LI: Varicocele: A progressive or static lesion? Urology 1993;42:541-543.

Wosnitzer M, Roth JA: Optical magnification and Doppler ultrasound probe for varicocelectomy. Urology 1983;22:24-26.

Wright Ef, Young GP, Goldstein M: Reduction in testicular temperature after varicocelectomy in infertile men. Urology 1997;50:257-259.

Zaontz MR, Firlit CF: Use of venography as an aid in varicocelectomy. J Urol 1987;138:1041-1042.

Zorgniotti AW: Testis temperature, infertility, and the varicocele paradox. Urology 1980;16:7-10.

Reparación del hidrocele

Goldstein M, Waterhouse K: When to use the Chevassu maneuver during exploration of intrascrotal masses. J Urol 1983;130:1199-1200.
Jaboulay M: Chirurgie des Centers Nerveu, des Visceres et des Member, vol II. Lyon, France, Storck, 1902, p 192.
Lord PH: A bloodless operation for the radical cure of idiopathic hydrocele. Br J Surg 1964;51:914.
Nash JR: Sclerosant treatment for hydroceles and epididymal cysts. BMJ 1980;280: 182-183.
Osegbe DN: Fertility after sclerotherapy for hydrocele. Lancet 1991; 337:172.
Ross LS, Flom LS: Azoospermia: A complication of hydrocele repair in a fertile population. J Urol 1991;146:852-853.
Sigurdsson T, Johansson JE, Jahnson S, et al: Polidocanol sclerotherapy for hydroceles and epididymal cysts. J Urol 1994;151:898-901.
Thomson H, Odell M: Sclerosant treatment for hydroceles and epididymal cysts. BMJ 1979,2:704.

Orquidopexia en adultos

Caucci M, Barbatelli G, Cinti S: The retractile testis can be a cause of adult infertility. Fertil Steril 1997;68:1051-1058.
Frankenhuis MT, Wensing CJG: Induction of spermatogenesis in the naturally cryptorchid pig. Fertil Steril 1979;31:428-453.
Goldstein M, Eid JF: Elevation of intratesticular and scrotal skin surface temperature in men with varicocele. J Urol 1989,142:743-745.
Jarow JP: Intratesticular arterial anatomy. J Androl 1990;11:255-259.
Redman JF, Barthold JS: A technique for atraumatic scrotal pouch orchiopexy in the management ot testicular torsion. J Urol 1995;154: 1511-1512.
Saypol DC, Howards SS, Turner TT, Miller ED: Influence of surgically induced varicocele on testicular blood flow, temperature, and histology in adult rats and dogs. J Clin Invest 1981;68:39-45.
Shin D, Lemack GE, Goldstein M: Induction of spermatogenesis and pregnancy after adult orchiopexy. J Urol 1997;158:2242.
Wensing CJG: Testicular descent in the rat and a comparison of this process with that in the pig. Anat Rec 1986;214:154-160.
Wright EJ, Young GP, Goldstein M: Reduction in testicular temperature after varicocelectomy in infertile men. Urology 1997;50:257-259.
Zini A, Abitbol J, Schulsinger D, et al: Restoration of spermatogenesis after scrotal replacement of experimentally cryptorchid rat testis: Assessment of germ cell apoptosis and eNOS expression. Urology 1999; 53:223-227.
Zorgniotti AW: Testis temperature. infertility, and the varicocele paradox. Urology 1980;16:7-10.

Orquialgia crónica

Cadeddu JA, Bishoff JT, Chan DY, et al: Laparoscopic testicular denervation for chronic orchalgia. J Urol 1999;162:733-735.
Costabile RA, Hahn M, McLeod DG: Chronic orchialgia in the pain prone patient: The clinical perspective. J Urol 1991;146:1571-1574.
Davis BE, Noble MJ, Weigel JW, et al: Analysis and management of chronic testicular pain. J Urol 1990;143:936-939.
Levine LA, Matkov TG, Lubenow TR: Microsurgical denervation of the spermatic cord: A surgical alternative in the treatment of chronic orchialgia. J Urol 1996;155:1005-1007.
McConaghy P, Paxton LD, Loughlin V: Chronic testicular pain following vasectomy. Br J Urol 1996;77:328.
Padmore DE, Norman RW, Millard OH: Analyses of indications for and outcomes of epididymectomy. J Urol 1996;156:95-96.
Peterson AC, Lance RS, Ruiz HE: Outcomes of varicocele ligation done for pain. J Urol 1998;159:1565-1567.
Schlossberg SM, Schellhammer PF, Goldstein M, Devine CJ: Microsurgical denervation of the spermatic cord for orchialgia. Presented before the American Urological Association Mid-Atlantic 45th Annual Meeting, 1995, p 56a.
Schmidt SS: Spermatic granuloma: An often painful lesion. Fertil Steril 1979;31:178-81.
Starling JR, Harms BA, Schroeder ME, Eichman PL: Diagnosis and treatment of genitofemoral and ilioinguinal entrapment neuralgia. Surgery 1987;102:581-586.
Uzz,o RG, Lemack GE, Monrissey KP, Goldstein M: The effects of mesh bioprosthesis on the spermatic cord structures: A preliminary report in a caniñe model. J Urol 1999;161:1344-1349.
West AF, Leung HY, Powell PH: Epididymectomy is an effective treatment for scrotal pain after vasectomy. BJU Int 2000;85:1097-1099.

VIII
FUNCIÓN Y DISFUNCIÓN SEXUAL

45
FISIOLOGÍA DE LA ERECCIÓN PENIANA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL Y EL PRIAPISMO

Tom F. Lue

Fisiología
Aspectos históricos
Anatomía funcional del pene
Hemodinámica y mecanismo de la erección y la detumescencia
Neuroanatomía y neurofisiología de la erección

Fisiopatología de la disfunción eréctil
Incidencia y epidemiología
Clasificación

Priapismo
Clasificación
Causas
Fisiopatología

Perspectivas

El pene no obedece la orden de su amo que intenta producir su erección o relajación a voluntad. En cambio, tiene erecciones libres mientras su amo está dormido. Debe decirse que el pene tiene su propia mente, por cualquier esfuerzo de la imaginación.

LEONARDO DA VINCI

FISIOLOGÍA

Aspectos históricos

La primera descripción de la disfunción eréctil (DE) data del año 2000 a.C. y está registrada en los papiros egipcios. Se describieron dos tipos: la impotencia natural ("el hombre es incapaz de lograr el acto sexual") y la impotencia sobrenatural (de los maleficios y hechizos nocivos). Con posterioridad, Hipócrates describió muchos casos de impotencia masculina entre los habitantes ricos de Scythia y concluyó que la causa se debía a un exceso de paseo a caballo. (Los pobres no eran afectados porque viajaban a pie.) En la erección peniana, Aristóteles estableció que tres ramas de los nervios transportaban el espíritu y la energía al pene y que la erección se producía por la entrada de aire (Brenot, 1994). Su teoría fue bien aceptada hasta que Leonardo da Vinci (1504) notó una cantidad abundante de sangre en el pene erecto de hombres colgados y puso en duda el concepto de pene lleno de aire. Sin embargo, sus escrituras se guardaron en forma confidencial hasta los comienzos del siglo XX (Brenot, 1994). No obstante, en 1585, en *Ten Books of Surgery* y en *Book Reproduction*, Ambroise Paré dio una descripción precisa de la anatomía peniana y del concepto de erección. Este autor describió el pene como compuesto por cubiertas concéntricas de nervios, venas y arterias y dos ligamentos (cuerpos cavernosos), un tracto urinario y cuatro músculos. "Cuando el hombre se excita con lujuria y deseo, la sangre ingresa precipitadamente en el miembro masculino y causa la erección". La importancia de retener sangre en el pene fue enfatizada por Dionis (1718; citado por Brenot, 1994), quien atribuyó este hecho a los músculos que contraen las venas en el extremo proximal del pene y por Hunter (1787), quien pensó que el espasmo venoso impedía la salida de sangre.

Con posterioridad, se agregaron muchas teorías para explicar los acontecimientos hemodinámicos durante la erección y la detumescencia. En el siglo XIX se consideraba que la oclusión venosa era el factor principal para lograr y mantener la erección (Bochdalek, 1854; Waldeyer,

1899), si bien investigadores posteriores (Deysach, 1939; Christensen, 1954; Newman y col., 1964; Dorr y Brody, 1967) enfatizaron la importancia del aumento del flujo de sangre arterial y Newman y col. (1964), en cadáveres humanos y voluntarios, mostraron que la erección podría inducirse mediante la perfusión de solución fisiológica sola sin constricción venosa. Sin embargo, los estudios con lavado de xenón radiactivo y cavernosografía en voluntarios humanos expuestos a estimulación sexual audiovisual arrojaron resultados contradictorios: Shirai y col. (1978) concluyeron que, si bien el flujo venoso está aumentado, lo supera el aumento notable del flujo arterial. Wagner (1981) también mostró el aumento del flujo arterial pero concluyó que el drenaje venoso está disminuido.

Aún más polémico que la hemodinámica de la erección es su mecanismo anatómico. Para explicar el proceso eréctil arterial se propusieron varias teorías: almohadillas arteriales (Von Ebner, 1900; Kiss, 1921), almohadillas arteriales y venosas (Conti, 1952), la teoría de la esclusa (Deysach, 1939), una derivación arteriovenosa (Newman y col., 1964; Wagner y col., 1982) y la contracción de los músculos lisos cavernosos (Goldstein AMB y col., 1982).

Gran parte de la comprensión actual de la fisiología eréctil se descubrió en la década de 1980. Además del papel de músculo liso en la regulación del flujo arterial y venoso, se dilucidó la estructura tridimensional de la túnica albugínea y su papel en la oclusión venosa. Un descubrimiento importante en la comprensión del control neural es la identificación de óxido nítrico (NO) como el neurotransmisor principal de la erección y de las fosfodiesterasas (FDE) para retornar al pene al estado de flaccidez. También se descubrió el papel del endotelio en la regulación del tono del músculo liso y la comunicación intercelular por medio de las uniones de tipo hendiduras. En la fisiopatología, también se identificaron cambios del músculo liso, del endotelio y del marco fibroelástico en la diabetes, la aterosclerosis y el envejecimiento. Estos desarrollos se detallan en este capítulo.

Anatomía funcional del pene

El pene está compuesto por tres estructuras cilíndricas, dos cuerpos cavernosos y el cuerpo esponjoso, que alberga la uretra, cubiertos por una capa subcutánea laxa y piel. La longitud fláccida del pene es controlada por el estado contráctil del músculo liso eréctil y tiene variaciones considerables debidas a la emoción y a la temperatura externa. En un estudio, la longitud del pene medido desde la unión pubopeniana al meato fue de 8,8 cm fláccido, 12,4 cm estirado y 12,9 cm erecto; ni la edad ni el tamaño del pene fláccido predicen con precisión la longitud eréctil (Wessells y col., 1996). En otro estudio, el autor concluyó que alrededor del 15% de los hombres tiene una curvatura descendente durante la erección; el ángulo de la erección está por debajo del plano horizontal en un cuarto de los hombres; y en el 40% de ellos hay longitudes de erección más cortas, con límites de 11,4 cm a 14,6 cm (Sparling, 1997). Con respecto a la morfología peniana y a la erección, un estudio muestra que durante la erección, las fuerzas de carga penianas no solo dependen de las presiones intracavernosas sino también de la geometría peniana y de las propiedades del tejido eréctil. Por consiguiente, en los pacientes con hemodinámica peniana normal pero sin rigidez peniana adecuada, deben buscarse también otras causas estructurales (Udelson y col., 1998). En el cuadro 45-1 se mencionan las funciones de los diversos componentes del pene.

Túnica albugínea

La túnica le brinda al pene mayor flexibilidad, rigidez y fuerza tisular (Hsu y col., 1992) (fig. 45-1). **La cubierta de la túnica de los cuerpos cavernosos es una estructura en bicapa con subcapas múltiples. Los haces de fibras de la capa interna sostienen y contienen el tejido cavernoso y están orientados en forma circular. En forma radiada a partir de esta capa interna se ubican los pilares intracavernosos que actúan como columnas y aumentan el tabique que proporciona el apoyo esencial al tejido eréctil. Los haces de fibras de la capa externa están orientados de modo longitudinal y se extienden desde el glande al pilar o crura proximal; se insertan en las ramas pubianas inferiores pero están ausentes en la posición de las horas 5 y 7. Por el contrario, el cuerpo esponjoso carece de una capa externa o pilares intracorpóreos, lo que asegura una estructura de presión baja durante la erección.**

La túnica está compuesta por fibras elásticas que forman una red irregular, entrelazada, sobre la que yacen las fibras de colágeno. La composición histológica detallada de la túnica varía de acuerdo con la localiza-

Cuadro 45-1. *Función de los componentes penianos durante la erección*

Componente	*Función*
Cuerpos cavernosos	Sostén del cuerpo esponjoso y del glande
Túnica albugínea (de los cuerpos cavernosos)	Contiene y protege el tejido eréctil Proporciona rigidez a los cuerpos cavernosos Participa en el mecanismo venooclusivo
Músculo liso	Regula el flujo de sangre hacia el interior y exterior de los sinusoides
Músculo isquiocavernoso	Bombea la sangre hacia la parte distal para acelerar la erección Proporciona rigidez peniana adicional durante la fase de la erección rígida
Músculo bulbocavernoso	Comprime el bulbo para ayudar a expeler el semen
Cuerpo esponjoso	Proporciona una cámara estrecha presurizada para permitir la expulsión del semen de la uretra
Glande	Actúa como un amortiguador para disminuir el impacto del pene en los órganos femeninos Proporciona la entrada sensorial para facilitar la erección y reforzar el placer La forma de cono facilita la penetración

ción anatómica y la función. Las venas emisarias circulan entre las capas internas y externas en una distancia corta, a menudo perforando los haces externos de manera oblicua. Sin embargo, la arteria cavernosa y las ramas de la arteria dorsal que brinda aporte sanguíneo adicional al cuerpo cavernoso toman un camino más directo y están rodeadas por una vaina de tejido blando periarterial. Esta última estructura protege las arterias de la oclusión por la túnica albugínea durante la erección.

La capa externa de la túnica parece desempeñar un papel adicional en la compresión de las venas emisarias durante la erección. También determina, en gran medida, la variabilidad en el espesor y fuerza de la túnica (Hsu y col., 1992). En la posición de hora 7, el espesor de la túnica es de 0,8 ± 0,1 mm; en la posición de hora 9, 1,2 ± 0,2 mm; y en la posición de hora 11, 2,2 ± 0,4 mm. En la posición de horas 3, 5 y 1, las mediciones son casi idénticas en forma de imagen especular. (Se encontraron diferencias significativas desde el punto de vista estadístico en localizaciones específicas.)

La tensión en la túnica antes de la penetración fue determinada como $1,6 \pm 0,2 \times 10^7$ N/m^2 en posición de hora 7; $3,0 \pm 0,3 \times 10^7$ N/m^2 en hora 9; y $4,5 \pm 0,5 \times 10^7$ N/m^2 en hora 11. **La fuerza y el espesor de la túnica tienen una correlación estadísticamente significativa con la localización. El área más vulnerable se localiza en el surco ventral (entre las posiciones de hora 5 y 7), que carece de haces de fibras longitudinales dirigidos hacia la capa externa; la mayoría de las prótesis tiende a extruir en esta zona (Hsu y col., 1994).**

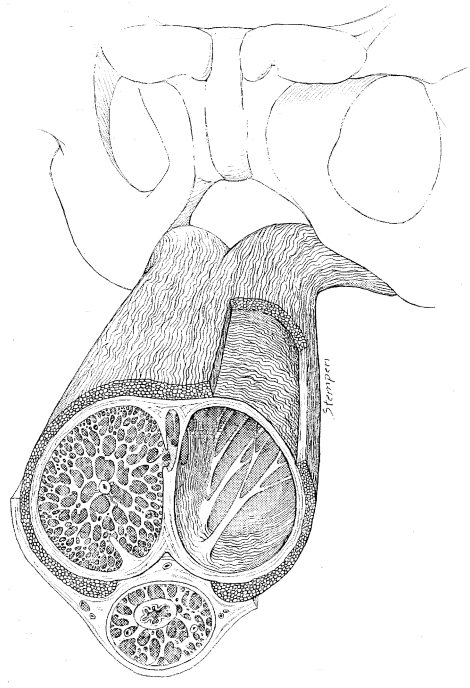


Fig. 45-1. Corte transversal del pene donde se observan los pilares intracavernosos que sostienen el tejido eréctil y las capas circular interna y longitudinal externa de la túnica albugínea. La capa longitudinal está ausente entre el cuerpo cavernoso y el esponjoso. (De Lue TF, Akkus E, Kour NW: Physiology of erectile function and dysfunction. Campbell's Urology Update #12 1994;1-10.)

Cuerpos cavernosos, cuerpo esponjoso y glande

Los cuerpos cavernosos comprenden dos cilindros esponjosos, apareados, contenidos en la envoltura gruesa de la túnica albugínea. Sus extremos proximales, los pilares, se originan en la superficie inferior de las ramas isquiopubianas como dos estructuras separadas para fusionarse debajo del arco pubiano y permanecer unidas hasta el glande. **El tabique situado entre los dos cuerpos cavernosos es incompleto en los seres humanos pero es completo en algunas especies, como el perro.**

Los cuerpos cavernosos están sostenidos por un esqueleto fibroso que incluye la túnica albugínea, el tabique, los pilares intracavernosos, el marco fibroso intracavernoso y las vainas fibrosas periarterial y perineural (Goldstein y Padma Nathan, 1990; Hsu y col., 1992). Bitsch y col. (1990) consideran que el marco intracavernoso agrega una fuerza significativa a la túnica albugínea. Dentro de la túnica se ubican los sinusoides interconectados, separados por trabéculas de músculo liso rodeadas por fibras elásticas, colágeno y tejido areolar laxo. Los nervios cavernosos terminales y las arterias *helicinas* están en íntima asociación con el músculo liso. Cada cuerpo cavernoso es un conglomerado de sinusoides, más grande en el centro y más pequeño en la periferia. En el estado fláccido, la sangre se difunde con lentitud desde los sinusoides centrales hacia los periféricos y los niveles de gases en sangre son similares a los de la sangre venosa. Durante la erección, la entrada rápida de sangre arterial tanto en los sinusoides centrales como periféricos cambia los niveles de gases en la sangre intracavernosa a los de los valores de la sangre arterial. En un estudio realizado en perros, Azadzoi y col. (1995) demostraron que la tensión de oxígeno por debajo de la túnica en el pene es uniforme con la de la sangre arterial mientras que la tensión de oxígeno en la porción central del cuerpo cavernoso es uniforme con la sangre venosa y los autores sugieren que puede existir un mecanismo de desviación en el pene canino.

La estructura del cuerpo esponjoso y del glande es similar a la de los cuerpos cavernosos, salvo que los sinusoides son más grandes; la túnica es más delgada en el esponjoso (con solo una capa circular [véase antes]) y está ausente en el glande.

Irrigación arterial

De modo habitual, la fuente principal del aporte sanguíneo del pene es por medio de la arteria pudenda interna, rama de la arteria ilíaca interna (fig. 45-2). **Sin embargo, en muchos casos existen arterias accesorias, que se originan de la ilíaca externa, obturatriz, vesical y arterias femorales y en ocasiones pueden tornarse dominantes o constituirse en el único aporte arterial para el cuerpo cavernoso** (Breza y col., 1989). **El daño de estas arterias accesorias durante la prostatectomía radical o cistectomía puede producir DE vasculógena después de la cirugía** (Aboseif y col., 1994; Kim ED y col., 1994a). La arteria pudenda interna se transforma en la arteria peniana común después de emitir una rama al

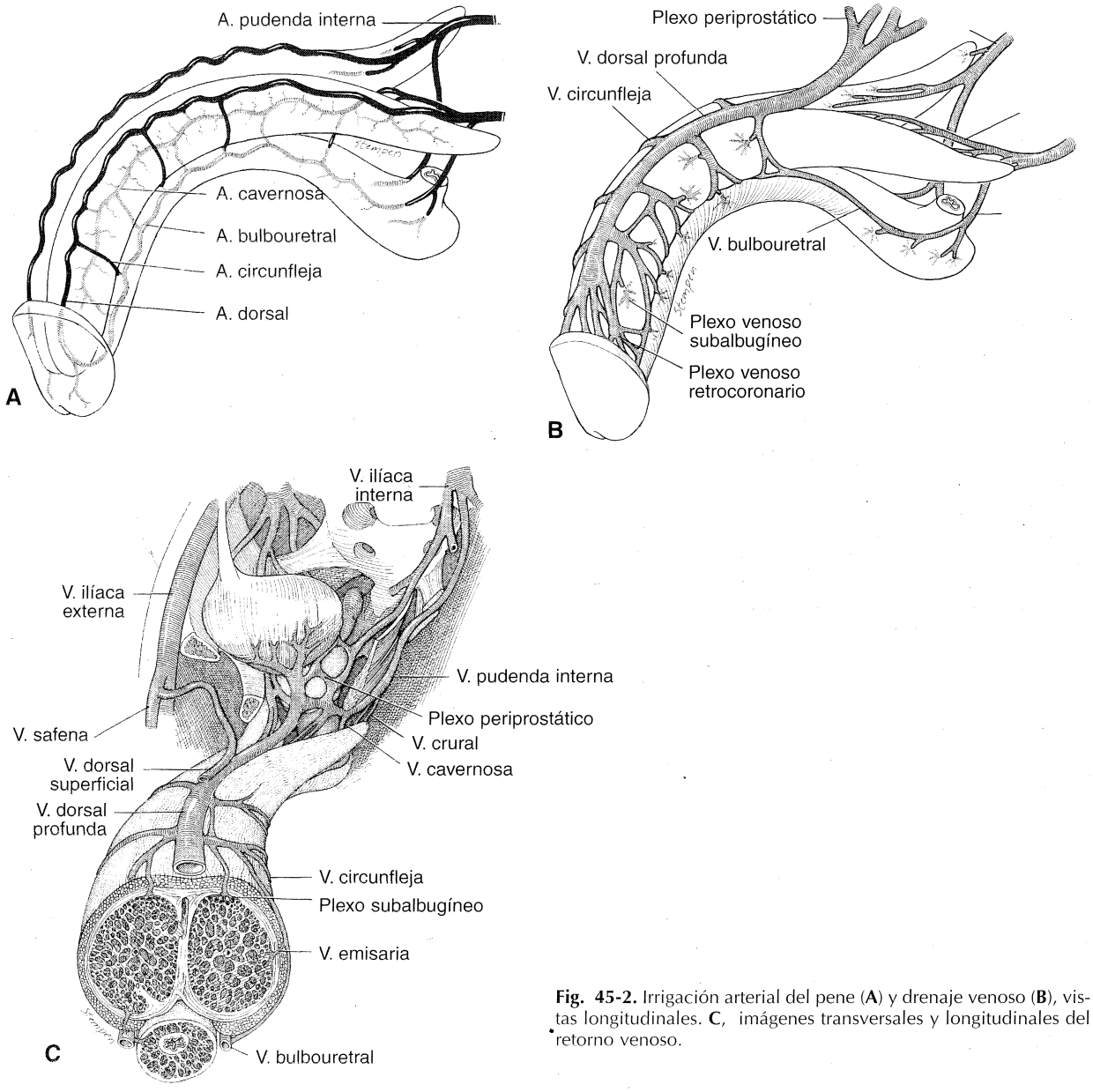


Fig. 45-2. Irrigación arterial del pene (**A**) y drenaje venoso (**B**), vistas longitudinales. **C**, imágenes transversales y longitudinales del retorno venoso.

periné. Las tres ramas de la arteria peniana son la dorsal, la bulbouretral y la cavernosa. La arteria cavernosa determina la tumescencia del cuerpo cavernoso y la arteria dorsal la ingurgitación del glande durante la erección. La arteria bulbouretral irriga el bulbo y el cuerpo esponjoso. La arteria cavernosa ingresa en el cuerpo cavernoso en el hilio del pene, donde se fusionan los dos pilares. Distalmente, las tres ramas se unen para formar un anillo vascular cerca del glande. A lo largo de su curso, la arteria cavernosa emite muchas arterias *helicinas*, que irrigan el tejido eréctil trabecular y los sinusoides. Estas arterias *helicinas* están contraídas y tortuosas en el estado fláccido y se dilatan y rectifican durante la erección.

Drenaje venoso

El drenaje venoso desde los tres cuerpos se origina en vénulas diminutas que provienen de los sinusoides periféricos ubicados inmediatamente por debajo de la túnica albugínea. Estas vénulas transcurren en las trabéculas entre la túnica y los sinusoides periféricos para formar el plexo venular subalbugíneo antes de emerger como venas emisarias. Fuera de la túnica albugínea, el drenaje venoso es el siguiente:

1. *Piel y tejido subcutáneo.* Venas superficiales múltiples transcurren en forma subcutánea y se unen cerca de la raíz del pene para formar una vena dorsal superficial sola (o dos), que a su vez drena en las venas safenas. En ocasiones, la vena dorsal superficial también puede drenar una porción de los cuerpos cavernosos.
2. *Pene péndulo.* Las venas emisarias provenientes del cuerpo cavernoso y esponjoso drenan hacia la parte dorsal a la vena dorsal profunda, hacia la parte lateral a la vena circunfleja y hacia la parte lateral a las venas

periuretrales. Comenzando en el surco coronario, la importante vena dorsal profunda es el drenaje venoso principal del glande, cuerpo esponjoso y dos tercios distales de los cuerpos cavernosos. Por lo común, una sola vena, pero algunas veces más de una vena dorsal profunda, transcurre hacia arriba, detrás de la sínfisis pubiana para unirse al plexo venoso periprostático.

3. *Pene infrapubiano.* Las venas emisarias que drenan los cuerpos cavernosos proximales se unen para formar las venas cavernosa y crural. Estas venas, junto con las venas periuretrales provenientes del bulbo de la uretra, se unen para formar las venas pudendas internas.

Las venas de los tres sistemas se comunican entre sí de modo variable. Son comunes las variaciones en cantidad, distribución y terminación de los sistemas venosos.

Hemodinámica y mecanismo de la erección y la detumescencia

Cuerpos cavernosos

El tejido eréctil del pene, específicamente la musculatura lisa cavernosa y los músculos lisos de las paredes arteriolares y arteriales, desempeña un papel clave en el proceso eréctil. **En el estado de flaccidez, estos músculos lisos están contraídos de manera tónica, lo que permite solo una cantidad pequeña de flujo arterial para propósitos nutricionales. El pene fláccido está en un estado moderado de contracción, como se evidencia por la contracción adicional en tiempos fríos y después de la inyección de fenilefrina.**

La estimulación sexual activa la liberación de neurotransmisores a partir de las terminaciones de los nervios cavernosos. Esto produce la relajación de los músculos lisos y los acontecimientos siguientes (fig. 45-3):

1. **Dilatación de las arteriolas y arterias por el aumento del flujo sanguíneo tanto en la fase diastólica como sistólica.**
2. **Atrapamiento de la sangre entrante en los sinusoides dilatados.**
3. **Compresión de los plexos venulares subalbugíneos, entre la túnica albugínea y los sinusoides periféricos, que reduce el flujo venoso.**
4. **Estiramiento de la túnica a su capacidad máxima de distensión, que encierra las venas emisarias entre las capas circular interna y longitudinal externa y disminuye aún más la salida del flujo venoso a un mínimo.**
5. **Aumento en las presiones intracavernosas (mantenida en cerca de 100 mm Hg) que eleva el pene de la posición pendiente al estado erecto (fase de erección completa).**
6. **Aumento adicional de la presión (a varios cientos de milímetros de mercurio) con la contracción de los músculos isquiocavernosos (fase de erección rígida).**

El ángulo del pene erecto está determinado por su tamaño y su fijación a las ramas isquiopubianas (pilares) y la superficie anterior del hueso púbico (ligamentos suspensorio y funiforme). En los hombres con pene muy largo o ligamento suspensorio laxo, por lo general el ángulo no será mayor de 90°, incluso con rigidez completa.

En un estudio en animales se determinaron tres fases de la detumescencia (Bosch y col., 1991). La primera consiste en el aumento de la presión intracorpórea transitoria, lo que indica el comienzo de la contracción del músculo liso contra un sistema venoso ocluido. La segunda muestra

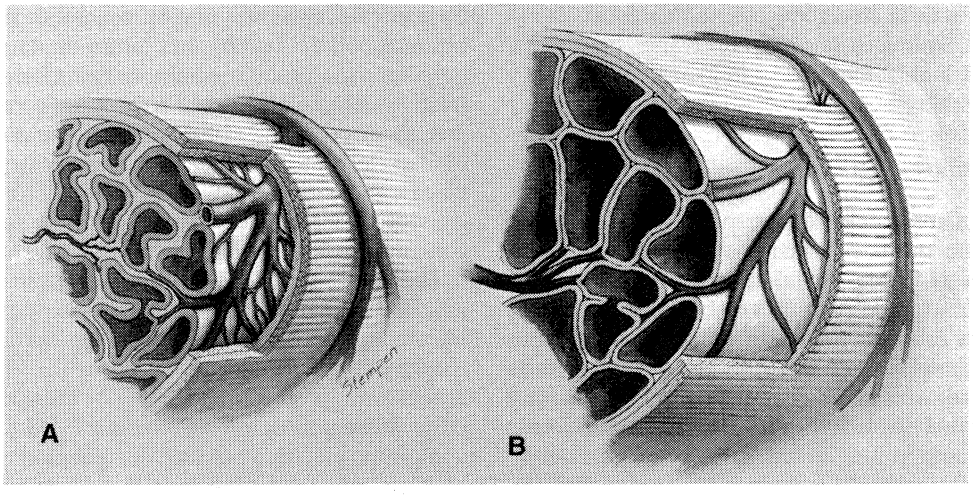


Fig. 45-3. Mecanismo de erección del pene. **A**. En el estado de flaccidez, las arterias, las arteriolas y los sinusoides se encuentran contraídos. Los plexos intersinusoidal y venular subalbugíneo están ampliamente abiertos, con flujo libre hacia las venas emisarias. **B**. En el estado de erección, los músculos de la pared sinusoidal y de las arteriolas se relajan, lo que permite el flujo máximo hacia los espacios sinusoidales distensibles. La mayoría de las vénulas está comprimida entre los sinusoides que se dilatan. Incluso las vénulas intermediarias más grandes están intercaladas y aplanadas por los sinusoides distendidos y la túnica albugínea no distensible. Esto reduce de manera eficaz la capacidad venosa a un nivel mínimo. (**A** y **B**, De Lue TF, Akkus E, Kour NW: Physiology of erectile function and dysfunction. Campbell's Urology Update #12 1994;1-10.)

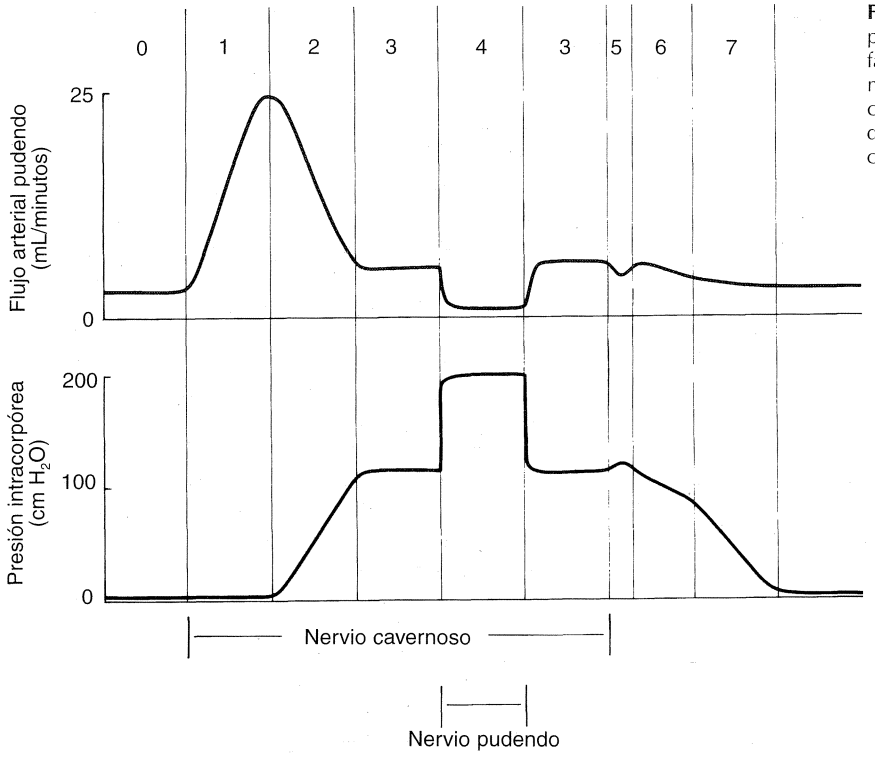


Fig. 45-4. Cambios del flujo sanguíneo y presión intracavernosos durante las siete fases de la erección y detumescencia peniana: 0, fláccida; 1, latente; 2, tumescencia; 3, erección completa; 4, erección rígida; 5, detumescencia inicial; 6, detumescencia lenta; 7, detumescencia rápida.

una disminución lenta de la presión, lo que sugiere una reapertura lenta de los canales venosos con la reasunción del nivel basal de flujo arterial. La tercera muestra una disminución rápida de la presión con restablecimiento total de la capacidad del flujo de salida venosa.

En consecuencia, la erección comprende la relajación sinusoidal, la dilatación arterial y la compresión venosa (Lue y col., 1983). **En estudios en animales y seres humanos se demostró la importancia de la relajación del músculo liso** (Saenz de Tejada y col., 1989a; Ignarro y col., 1990). Para resumir los acontecimientos hemodinámicos de la erección y la detumescencia, en experimentos en animales pueden observarse siete fases. Los cambios y la relación entre el flujo arterial peniano y la presión intracavernosa se muestra en la figura 45-4.

Cuerpo esponjoso y glande

La hemodinámica del cuerpo esponjoso y del glande es algo diferente de la de los cuerpos cavernosos. **Durante la erección, el flujo arterial aumenta de manera similar; sin embargo, la presión en el cuerpo esponjoso y en el glande es solo un tercio a la mitad de la de los cuerpos cavernosos debido a que la cobertura de la túnica (delgada encima del cuerpo esponjoso y casi ausente sobre el glande) asegura la oclusión venosa mínima.** Durante la fase de erección completa, la compresión parcial de las venas dorsales y circunflejas profundas entre la fascia de Buck y los cuerpos cavernosos ingurgitados contribuye a la tumescencia del glande, si bien el cuerpo esponjoso y el glande actúan en esencia como una gran fístula arteriovenosa durante esta fase. En la fase de erección rígida, los músculos isquiocavernoso y bulbocavernoso comprimen de modo enérgico las venas esponjosas y penianas, lo que determina la congestión y el aumento de la presión adicionales en el glande y el cuerpo esponjoso.

Fisiología del músculo liso

La actividad contráctil espontánea del músculo liso cavernoso se registró in vitro e in vivo. En tiras aisladas de cuerpo cavernoso de conejo, Mandrek (1994) demostró la presencia de actividad mecánica espontánea con una frecuencia de 6 a 30 contracciones por minuto acompañada por fluctuaciones en el potencial de membrana. La estimulación del tejido con cloruro de tetraetilamonio y noradrenalina produjo contracciones tónicas fuertes con relativo silencio eléctrico. En un estudio en seres humanos, Yarnitsky y col. (1995) encontraron dos tipos de actividad eléctrica registradas del cuerpo cavernoso: espontánea e inducida. Levin y col. (1994) informaron que la actividad contráctil espontánea in vitro se correlaciona con un aumento fásico en el calcio intracelular y un cambio bifásico en la relación NADH/NAD, lo que sugiere el aumento inicial y luego la disminución de la energía intracelular. Italiano y col. (1998) sugirieron que la contracción fásica del pene es por la enzima Na-K-ATPasa y el tono en reposo está mediado por el endotelio a través de la liberación de prostaglandina $F_{2\alpha}$. La estimulación con campo eléctrico produce disminución en la tensión y el calcio intracelular a frecuencias bajas y aumento en la tensión con elevación del calcio intracelular a frecuencias altas. En general, la respuesta a los agentes farmacológicos se relaciona con las variaciones en el calcio intracelular: por ejemplo, la fenilefrina produce la contracción del músculo y el aumento en el calcio intracelular, mientras que el nitroprusiato causa el efecto opuesto.

En un estudio de isoformas de miosina en las células de músculo liso en el cuerpo cavernoso del pene, DiSanto y col. (1998) informaron que las células del músculo liso de los cuerpos cavernosos poseen una composición global de isoformas de miosina intermedia entre los músculos lisos de la aorta y la vejiga, que por lo general expresan características similares a las tónicas y fásicas, respectivamente. Estudios posteriores de los cambios de isoformas podrán revelar el aumento de contractilidad o el deterioro de la relajación del músculo liso cavernoso en condiciones patológicas.

Neuroanatomía y neurofisiología de la erección

Vías periféricas

La inervación del pene es autónoma (simpática y parasimpática) y somática (sensitiva y motora) (fig. 45-5). Desde las neuronas en la médula espinal y los ganglios periféricos, los nervios simpáticos y parasimpáticos se unen para formar los nervios cavernosos que ingresan en los cuerpos cavernosos y el cuerpo esponjoso para provocar los acontecimientos neurovasculares durante la erección y la detumescencia. Los nervios somáticos son los principales determinantes de la sensación y la contracción de los músculos bulbocavernoso e isquiocavernoso.

Vías autónomas

La vía simpática se origina de los segmentos medulares torácico 11 y lumbar 2 y pasa a través de las ramas blancas a los ganglios de la cadena simpática. Algunas fibras viajan luego por los nervios esplácnicos lumbares a los plexos mesentérico inferior e hipogástrico superior, a partir de los cuales las fibras viajan en los nervios hipogástricos al plexo pelviano. En los seres humanos, los segmentos T10 a T12 son con más frecuencia el origen de las fibras simpáticas y las células de la cadena ganglionar que se proyectan al pene en los ganglios sacros y caudales (de Groat y Booth, 1993).

La vía parasimpática se origina a partir de las neuronas en las columnas celulares intermediolaterales del segundo, tercero y cuarto segmentos de la médula espinal sacra. Las fibras preganglionares ingresan por los nervios pelvianos al plexo pelviano donde se unen a los nervios simpáticos provenientes del plexo hipogástrico superior.

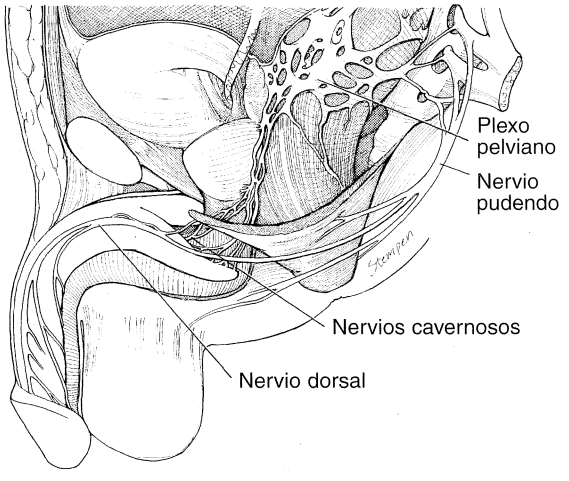


Fig. 45-5. Neuroanatomía peniana.

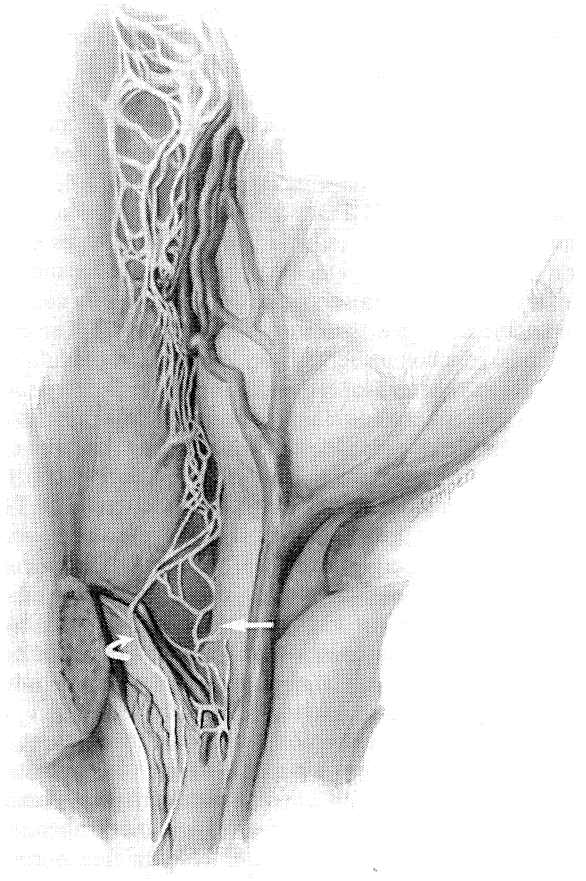


Fig. 45-6. Dibujo de una disección cadavérica humana que muestra los haces medial *(flecha recta)* y lateral *(flecha curva)* del nervio cavernoso distal a la próstata. (Reimpreso con autorización de Paick JS, Donatucci EF, Lue TF: Anatomy of cavernous nerves distal to prostate: Microdissection study in adult male cadavers. Urology 1993;42:145-149, con autorización de Exerpta Medica, Inc.)

Los nervios cavernosos son ramas del plexo pelviano que inervan el pene. Otras ramas del plexo pelviano inervan el recto, la vejiga, la próstata y los esfínteres. Los nervios cavernosos se dañan con facilidad durante la extirpación radical del recto, la vejiga y la próstata. **Es esencial una comprensión clara del curso de estos nervios para la prevención de la DE iatrogénica** (Walsh PC y col., 1990). **La disección cadavérica de seres humanos reveló ramas medial y lateral de los nervios cavernosos (la primera acompaña a la uretra y la última perfora el diafragma urogenital, 4 a 7 mm lateral al esfínter) y comunicaciones múltiples entre los nervios cavernosos y dorsales** (fig. 45-6) (Paick y col., 1993).

La estimulación del plexo pelviano y de los nervios cavernosos induce la erección, mientras que la estimulación del tronco simpático causa detumescencia. Esto im-

plica con claridad que los impulsos parasimpáticos sacros determinan la tumescencia y la vía simpática toracolumbar establece la detumescencia. En experimentos con gatos y ratas se informó que la extirpación de la médula espinal por debajo de L4 o L5 eliminaba la respuesta del reflejo eréctil pero la estimulación mediante el contacto con una hembra, térmica o eléctrica del área preóptica media produjo erección importante (Root y Bard, 1947; Courtois y col., 1993). Paick y Lee (1994) también informaron que la erección inducida por apomorfina es similar a la erección psicógena en la rata y puede ser inducida por medio de la vía simpática toracolumbar en caso de lesión de los centros parasimpáticos sacros. En los seres humanos, muchos pacientes con lesión de la médula espinal sacra retienen la capacidad eréctil psicógena aun cuando queda abolida la erección reflexógena. Estas erecciones desencadenadas de manera cerebral se encuentran con mayor frecuencia en los pacientes con lesiones de las motoneuronas más bajas, por debajo de T12 (Bors y Comarr, 1960). No aparece erección psicógena en los pacientes con lesiones por encima de T9; en consecuencia, se sugiere que el flujo simpático eferente está en los niveles T11 y T12 (Chapelle y col., 1980). Estos autores también comunicaron que, en los pacientes con erecciones psicógenas, se observa alargamiento y tumefacción del pene pero la rigidez es insuficiente.

Por consiguiente, es posible que los impulsos cerebrales normalmente viajen por medio de las vías simpática (inhibiendo la liberación de noradrenalina), parasimpática (liberando NO y acetilcolina) y somática (liberando acetilcolina) para producir una erección rígida normal. En los individuos con lesión de la médula sacra, los impulsos cerebrales pueden viajar todavía por medio de la vía simpática para inhibir la liberación de noradrenalina y el NO y la acetilcolina puede aún ser liberados a través de la sinapsis con las neuronas parasimpáticas y somáticas posganglionares. Dado que la cantidad de sinapsis entre la salida toracolumbar y las neuronas parasimpáticas y somáticas es menor que las salidas sacras, la erección resultante no será tan firme.

Vías somáticas

La vía somatosensorial se origina en los receptores sensitivos en la piel del pene, glande y uretra, y dentro del cuerpo cavernoso. En el glande humano hay numerosas terminaciones aferentes: las terminaciones nerviosas libres y los receptores corpusculares en una proporción de 10:1. Las terminaciones nerviosas libres derivan de las fibras mielinizadas A_d y no mielinizadas C y son diferentes de las de cualquier otra área cutánea en el cuerpo (Halata y Munger, 1986). Las fibras nerviosas provenientes de los receptores convergen para formar haces de fibras del nervio dorsal del pene, que se unen a otros nervios para transformarse en el nervio pudendo. El último ingresa en la médula espinal por las raíces S2-S4 para terminar en las neuronas medulares e interneuronas en la región gris central del segmento lumbosacro (McKenna, 1998). La activación de estas neuronas sensitivas envía mensajes de dolor, temperatura y táctiles por medio de las vías espinotalámicas y espinorreticulares al tálamo y corteza sensitiva para la percepción sensorial. El nervio dorsal del pene se consideraba puramente somático; sin embargo, Burnett y col. (1993) y Carrier y col. (1995) demostraron en seres humanos y en ratas, respectivamente, haces de fibras nerviosas positivas para la óxido nítrico sintasa (NOS), que tienen origen autónomo. Giuliano y col. (1993) también mostró que la estimulación de la cadena simpática a nivel L4-L5 desencadena una descarga provocada en el nervio dorsal del pene y la estimulación del nervio dorsal provoca una descarga refleja en la cadena simpática lumbosacra de las ratas. Estos hallazgos demuestran con claridad que el nervio dorsal es un nervio mixto con componentes somático y autónomo, que permite regular tanto la función eréctil como eyaculatoria.

El núcleo de Onuf, en el segundo a cuarto segmentos medulares sacros, es el centro de inervación somatomotora peniana. Estos nervios viajan en los nervios sacros al nervio pudendo para inervar los músculos isquiocavernoso y bulbocavernoso. **La contracción de los músculos isquiocavernosos produce la fase de erección rígida. Para la eyaculación es necesaria la contracción rítmica del músculo bulbocavernoso.** En los estudios en animales, se identificó la inervación directa de las motoneuronas medulares sacras por los centros simpáticos del tallo encefálico del cerebro (grupo de células catecolaminérgicas A5 y locus coeruleus) (Marson y McKenna, 1996). Esta inervación adrenérgica de las motoneuronas pudendas puede estar involucrada en las contracciones rítmicas de los músculos perineales durante la eyaculación. Además, también se demostró la inervación oxitosinérgica serotonérgica de los núcleos lumbosacros que controlan la erección y los músculos perineales en la rata macho (Tang y col., 1998).

De acuerdo con la intensidad y naturaleza de la estimulación genital, pueden desencadenarse diversos reflejos medulares (cuadro 45-2) por la estimulación de los genitales externos. El mejor conocido es el reflejo bulbocavernoso, que es la base del examen neurológico genital y la comprobación de la latencia electrofisiológica. Si bien el deterioro de los músculos bulbocavernoso e isquiocavernoso puede dañar la erección peniana, la importancia de obtener un reflejo bulbocavernoso en la valoración de la disfunción sexual global es un tema de controversias.

Vías supraespinales

Los estudios en animales identificaron el área preóptica medial (APOM) y el núcleo paraventricular del hipotálamo e hipocampo como centros de integración, importantes para la función sexual y la erección peniana (cuadro 45-3) (Sachs y Meisel, 1988; Marson y col., 1993). La electroestimulación de esta zona induce la erección y las lesiones en este sitio limitan la cópula. Marson y col. (1993) inyectaron virus seudorrábico en el cuerpo cavernoso de ratas y realizaron el trazado de neuronas marcadas desde los ganglios pelvianos mayores a las neuronas en la médula espinal, tallo encefálico e hipotálamo. Mallick y col. (1994) también mostraron que la estimulación del nervio dorsal del pene en la rata in-

Cuadro 45-2. *Reflejos espinales involucrados en la estimulación del nervio dorsal del pene*

Estimulación	*Centro medular*	*Eferente*	*Efecto*
Estimulación nociva, abrupta	Neuronas motoras sacras	Nervio pudendo (motor)	Reflejo bulbocavernoso
Continua de baja intensidad (p. ej., vibratoria, manual)	Neuronas e interneuronas parasimpáticas sacras	Nervios pelvianos Nervio cavernoso	Inhibición de la vejiga y cierre del nervio vesical
Continua de alta intensidad	Motoras y parasimpáticas sacras Neuronas simpáticas toracolumbares	Nervios pudendo, pelviano y cavernoso	Erección peniana Eyaculación

fluyó en la tasa de descarga de cerca del 80% de las neuronas en el APOM pero no en otras áreas del hipotálamo. Las vías eferentes del APOM ingresan en las fibras mediales del cerebro anterior y la región tegmentaria del mesencéfalo (cerca de la sustancia negra). Los procesos patológicos en estas regiones, como la enfermedad de Parkinson o los accidentes cerebrovasculares, a menudo se asocian con DE.

En el hipotálamo se identificó una variedad de neurotransmisores, como dopamina, noradrenalina y serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]). Se sugirió que los receptores dopaminérgicos y adrenérgicos estimulan la función sexual y que los receptores 5-HT la inhiben (Foreman y Wernicke, 1990). Los trazados axónicos en monos, gatos y ratas demostraron que existe una proyección directa desde los núcleos hipotalámicos a los centros autónomos lumbosacros de la erección. Las neuronas en estos núcleos hipotalámicos contienen neurotransmisores peptidérgicos, como oxitocina y vasopresina, que pueden estar involucrados en la erección peniana (Sachs y Meisel, 1988). Varios centros del tallo encefálico y medulares participan también en la función sexual. Se observó que el grupo celular de catecolamina A5 y el locus coeruleus proporcionan inervación adrenérgica al hipotálamo, tálamo, neocorteza y médula espinal. Las proyecciones desde el núcleo paragigantocelular, que proporcionan inervación serotonérgica inhibitoria, también se demostraron en el hipotálamo, el sistema marginal, la neocorteza y la médula espinal.

Muchos de los informes anteriores estaban basados en el trazado anatómico o en estudios electrofisiológicos en animales o estimulación intraoperatoria en seres humanos durante la cirugía. Un estudio reciente con escáner PET que utiliza la estimulación sexual visual identifica con claridad varias áreas corticales (ínsula derecha y corteza frontal inferior, corteza cingulada anterior izquierda) que están involucradas en la excitación sexual (Stoléru y col., 1999). Nuevos adelantos tecnológicos en las técnicas por imágenes del cerebro mejorarán sin duda nuestra comprensión acerca de la función sexual en los seres humanos.

En resumen, estas estructuras son responsables de los tres tipos de erección: psicógena, reflexógena y nocturna. La erección psicógena es provocada por estímulos audiovisuales o fantasía. Los impulsos provenientes del cerebro modulan los centros medulares de la erección (T11-L2 y S2-S4) para activar el proceso eréctil. La erección reflexógena se produce por estímulos táctiles en los órganos genitales. Los impulsos alcanzan los centros medulares de la erección; algunos siguen entonces una trayectoria ascendente, que producen la percepción sensitiva, mientras que otros activan los núcleos autónomos para enviar mensajes al pene, a través de los nervios cavernosos, para inducir la erección. Esta forma de erección está conservada en los pacientes con lesión alta de la médula espinal. La erección nocturna se produce sobre todo durante la fase del sueño con movimientos oculares rápidos (REM). El estudio PET de seres humanos durante el sueño REM muestra aumento de la actividad en el área de la protuberancia anular, amígdalas cerebelosas y circunvolución cingulada anterior, pero dis-

Cuadro 45-3. *Centros del cerebro involucrados en la función sexual*

Nivel	*Región*	*Función*
Prosencéfalo	Amígdala media	Controla la motivación sexual
	Estría terminal	
	Corteza piriforme	Inhibe el impulso sexual (hipersexualidad cuando se destruye)
	Hipocampo	Involucrado en la erección peniana
	Ínsula derecha y corteza insular inferior	Actividad aumentada durante la estimulación sexual provocada visualmente (excitación sexual)
	Corteza cingulada anterior izquierda	
Hipotálamo	Área preóptica medial	Capacidad para reconocer a un compañero sexual, integración de señales hormonales y sensoriales
	Núcleo paraventricular	Facilita la erección peniana (vía las neuronas de oxitocina a los eferentes autónomos medulares lumbosacros y somáticos)
Tronco encefálico	Núcleo paragigantocelular	Inhibe la erección peniana (vía las neuronas de serotonina a las neuronas medulares lumbosacras e interneuronas)
	Grupo de células catecolamina A5, locus coeruleus	Inervación noradrenérgica de las neuronas motoras del asta anterior a los músculos estriados perineales
Mesencéfalo	Sustancia gris periacueductal	Centro transmisor de los estímulos sexuales importantes

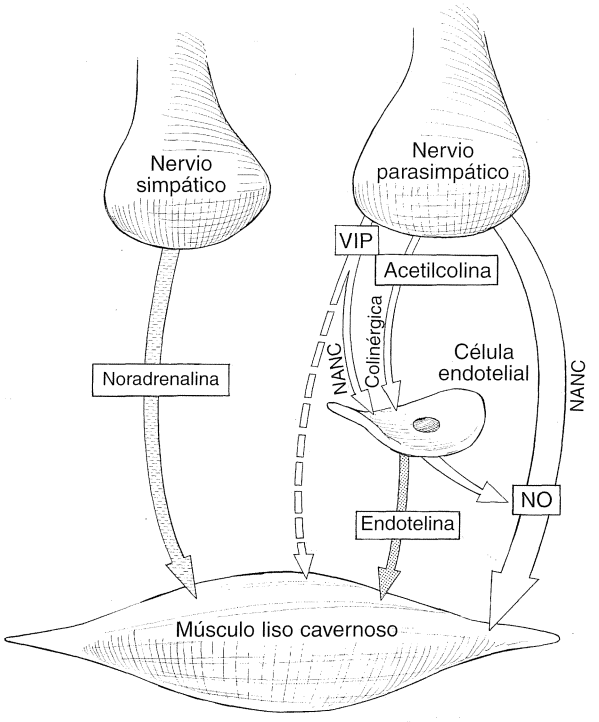


Fig. 45-7. Diagrama de la interacción entre las influencias colinérgicas, adrenérgicas y no adrenérgicas/no colinérgicas (NANC) y su contribución a la contracción y relajación del músculo liso peniano. *Flechas abiertas,* facilitación de la relajación del músculo liso, *flecha rellena,* contracción del músculo liso; *flecha interrumpida* (VIP), efecto controvertido, NO, óxido nítrico; VIP, polipéptido intestinal vasoactivo.

minución de la actividad en la corteza prefrontal y parietal. El mecanismo que activa el sueño REM se localiza en la formación reticular de la protuberancia. Durante el sueño REM, se activan las neuronas colinérgicas en el tegmento lateral de la protuberancia, mientras que las neuronas adrenérgicas del locus coeruleus y las neuronas serotonérgicas del rafe del mesencéfalo están en reposo. Esta activación diferencial puede ser responsable de las erecciones nocturnas durante el sueño REM.

Neurotransmisores

Neurotransmisores periféricos

Flaccidez y detumescencia. Se demostraron fibras nerviosas y receptores α-adrenérgicos en las trabéculas cavernosas y alrededor de las arterias cavernosas y por lo general se acepta que la noradrenalina es el neurotransmisor principal para controlar la flaccidez y la detumescencia peniana (fig. 45-7) (Hedlund y Andersson, 1985; Diederichs y col., 1990). Los estudios de unión del receptor mostraron que el número de adrenorreceptores α es 10 veces superior al número de adrenorreceptores β (Levin y Wein, 1980). En la actualidad se sugiere que la contracción simpática está mediada por la activación de receptores postsinápticos adrenérgicos α_{1a}-, α_{1b}- y α_{1c}- (Christ y col., 1990; Traish y col., 1995) y modulada por receptores presinápticos adrenérgicos α_2 (Saenz de Tejada y col., 1989b).

La endotelina, un vasoconstrictor potente producido por las células endoteliales, también fue sugerida como neurotransmisor para la detumescencia (Holmquist y col., 1990; Saenz de Tejada y col., 1991a). Además, se propusieron otros vasoconstrictores como tromboxano A_2, prostaglandina $F_{2\alpha}$, leucotrieno y angiotensina II (Hedlund H y col., 1989; Azadzoi y col., 1992; Kifor y col., 1997).

En resumen, es probable que el mantenimiento del músculo liso intracorpóreo en un estado semicontracturado (fláccido) sea el resultado de tres factores: la actividad miógena intrínseca (Andersson y Wagner, 1995), la neurotransmisión adrenérgica y los factores de contracción derivados del endotelio, como la prostaglandina $F_{2(}$ y las endotelinas. Por otro lado, **la detumescencia después de la erección puede ser resultado de la cesación de la liberación de NO, la degradación de segundos mensajeros por FDE o la descarga simpática durante la eyaculación**.

Erección. En los seres humanos se demostró que la estimulación con campo eléctrico del tejido eréctil produce la liberación de acetilcolina (Blanco y col., 1988). Traish y col. (1990) informaron que la densidad de los receptores muscarínicos en el tejido cavernoso varía de 35 a 65 fmol/mg de proteínas y en la membrana celular endotelial de 5 a 10 fmol/mg de proteínas. Sin embargo, la inyección intravenosa o intracavernosa de atropina no logró abolir la erección inducida en animales por la neuroestimulación eléctrica (Stief y col., 1989) y en los hombres por los estímulos eróticos (Wagner y Uhrenholdt, 1980). Si bien la acetilcolina no es el neurotransmisor predominante, contribuye en modo indirecto a la erección peniana por 1) la inhibición presináptica de las neuronas adrenérgicas y 2) la estimulación de la liberación de NO a partir de las células endoteliales (Saenz de Tejada y col., 1989a).

En la actualidad, la mayoría de los investigadores coinciden en que el NO liberado a partir de la neurotransmisión no adrenérgica/no colinérgica (NANC) y del endotelio es el principal mediador de la erección. El NO aumenta la producción de cGMP, que a su vez relaja el músculo liso cavernoso (Ignarro y col., 1990; Holmquist y col., 1991; Kim N y col., 1991; Pickard y col., 1991; Burnett y col., 1992; Knispel y col., 1992; Rajfer y col., 1992; Trigo-Rocha y col., 1993a, 1993b).

NO y cGMP en la relajación del músculo liso. El NO se describió por primera vez en 1979 como un relajante potente del músculo liso vascular periférico, con un efecto mediado por el cGMP (Gruetter y col., 1979). Con posterioridad se identificó el factor de relajación derivado del endotelio como NO o un precursor nitroso inestable desde el punto de vista químico (Ignarro y col., 1987; Palmer y col., 1987). El NO se sintetiza a partir de la L-arginina endógena por NOS, que puede ser inhibida por análogos *N*-sustituidos de la L-arginina, como la *N*-metil-L-arginina, *N*-nitro-L-arginina y *N*-amino-L-arginina. El NO se inactiva por la hemoglobina.

Hay tres formas distintas de NOS (neuronal [nNOS o NOS-1], de los macrófagos y otras células inmunes [iNOS o NOS-2] y endotelial [eNOS o NOS-3]). Las

formas NOS-1 y NOS-3 son activadas por agentes que aumentan la concentración del Ca^{2+} intracelular, incluso los vasodilatadores acetilcolina y bradicinina. La NOS en las células inmunes no es inducida por Ca^{2+} pero sí por las citocinas. La NOS tiene sitios reguladores múltiples, incluso los sitios de unión para la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), flavina adenina dinucleótido (FAD) y flavina mononucleótido (FMN) y tetrahidrobiopterina. Las tres formas de NOS muestran alrededor del 50% de identidad en la secuencia de aminoácidos.

En el pene, el NO liberado a partir de las terminaciones nerviosas o las células endoteliales se difunde en el interior de las células del músculo liso donde activa la guanidil ciclasa soluble para producir cGMP. El mecanismo por el cual el cGMP intracelular estimula la relajación del músculo liso no se ha determinado. **El mecanismo más probable es la activación de la proteincinasa específica del cGMP, lo que produce la fosforilación e inactivación de la miosina cinasa de cadena liviana, lo que causa la disociación de miosina y actina y por lo tanto, la relajación del músculo liso** (Draznin y col., 1986). Tanto el cGMP como la proteincinasa específica del cGMP también pueden activar los canales del potasio, que produce la hiperpolarización y el cierre de los canales del calcio dependientes del voltaje y la disminución del calcio intracelular. Independiente del cGMP, un estudio demostró también que el NO puede estimular la entrada de la Na-K-ATPasa y así producir hiperpolarización (Gupta y col., 1995). Numerosos estudios sugieren que el cGMP es un relajante más potente del músculo liso que el cAMP. Los niveles aumentados de cGMP en respuesta a los neurotransmisores son causados por la activación de la forma soluble o particulada de la guanidil ciclasa en la célula. La guanidil ciclasa soluble es un heterodímero, cuyas subunidades tienen pesos moleculares de alrededor de 77,5 kD (a) y 70,5 kDa (b) (Chinkers y Garbers, 1990). Un estudio realizado en ratones deficientes en proteincinasa dependiente de cGMP-I muestra con claridad que la cGMP/cGMP-proteincinasa I es la vía de señalización fisiológica principal para la erección y no puede ser sustituida por la vía de señalización del cAMP (Hedlund P y col., 2000).

Otros investigadores creen que el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) puede ser uno de los neurotransmisores determinantes de la erección. La relajación inducida por VIP es inhibida por la síntesis del bloqueante *N*-ω-nitro-L-arginina del NO, que llevó a Y. C. Kim y col. (1995) a sugerir que la generación de NO está involucrada en la relajación del músculo liso inducida por VIP. En un estudio de colocalización, la acetilcolina, el VIP y el nNOS parecen estar colocalizados en las neuronas parasimpáticas (Hedlund P y col., 1999). Así, pueden actuar en forma sinérgica para inducir la erección a través de la inhibición de la actividad de α_1 por la acetilcolina y la liberación de NO por VIP, como fue sugerido por Aoki y col. (1994). Otros candidatos potenciales incluyen un factor de relajación que actúa a través de un canal de K^+ (Okamura y col., 1998), una vía dependiente de cGMP, no NO (Reilly y col., 1997a) y las prostaglandinas (Adaikan y col., 1988; Saenz de Tejada y col., 1989b).

Interacción de la neurotransmisión colinérgica, adrenérgica y NANC en el cuerpo cavernoso. Se mostró que la acetilcolina, actuando en los receptores presinápticos de las neuronas adrenérgicas, modula la liberación de noradrenalina (Saenz de Tejada y col., 1989b). La liberación de noradrenalina también puede inhibirse por la prostaglandina E_1 (Molderings y col., 1992). A la inversa, las neuronas adrenérgicas, a través de los receptores α_2 previo a la unión, también pueden regular la liberación de NO. Se informó que varios factores aumentan la actividad de NOS y la liberación de NO. Éstos incluyen el oxígeno molecular, los andrógenos, la administración crónica de L-arginina y la inyección intracavernosa repetida de prostaglandina E_1, (Kim N y col., 1993; Escrig y col., 1999; Marin y col., 1999). A la inversa, la disminución de la actividad de NOS se asoció con la castración, la desnervación, la hipercolesterolemia y la diabetes mellitus. También puede haber interacción de tipos diferentes de NOS. Por ejemplo, la actividad de nNOS estaba deprimida cuando los niveles del iNOS estaban aumentados después de inyectar el factor transformador del crecimiento-β en el pene (Bivalacqua y col., 2000) y los niveles del eNOS eran significativamente superiores en los ratones obtenidos por noqueo de nNOS (Burnett y col., 1996).

Mecanismo molecular de la contracción y la relajación del músculo liso

La contracción y la relajación del músculo liso están reguladas por el Ca^{2+} libre citosólico (sarcoplasmático). **Los estímulos que inducen la contracción del músculo liso activa un aumento transitorio en el Ca2+ libre citosólico desde un nivel de reposo de 120 a niveles de 270, 500 y por último 700 nM** (Walsh, 1991). **En el nivel elevado, el Ca2+ se une a la calmodulina y cambia la conformación de esta última para exponer los sitios de interacción con la miosina cinasa de cadena liviana. La activación resultante cataliza la fosforilación de las cadenas livianas de miosina y activa el ciclaje de los puentes cruzados de miosina (cabezas) a lo largo de los filamentos de actina y el desarrollo de fuerza. Además, la fosforilación de la cadena liviana también activa la miosina ATPasa que hidroliza el ATP para proporcionar la energía para la contracción del músculo** (fig. 45-8).

Además del papel central de la fosforilación de la miosina en la contracción del músculo liso, otros mecanismos pueden modular o ajustar el estado contráctil. Por ejemplo, la caldesmón puede estar involucrada en el estado de cierre ("latch state"), en el que se mantiene la fuerza de contracción en un nivel bajo de fosforilación de la miosina y con un consumo bajo de energía.

La relajación del músculo es una consecuencia de la disminución del Ca2+ libre en el sarcoplasma. Luego, la calmodulina se disocia de la miosina cinasa de cadena liviana y la inactiva. La miosina es desfosforilada por la miosina fosfatasa de cadena liviana, se separa del filamento de actina y el músculo se relaja (Walsh, 1991) (fig. 45-9). Otros autores sugieren que la vía inhibitoria NO-cGMP en el músculo liso del cuerpo

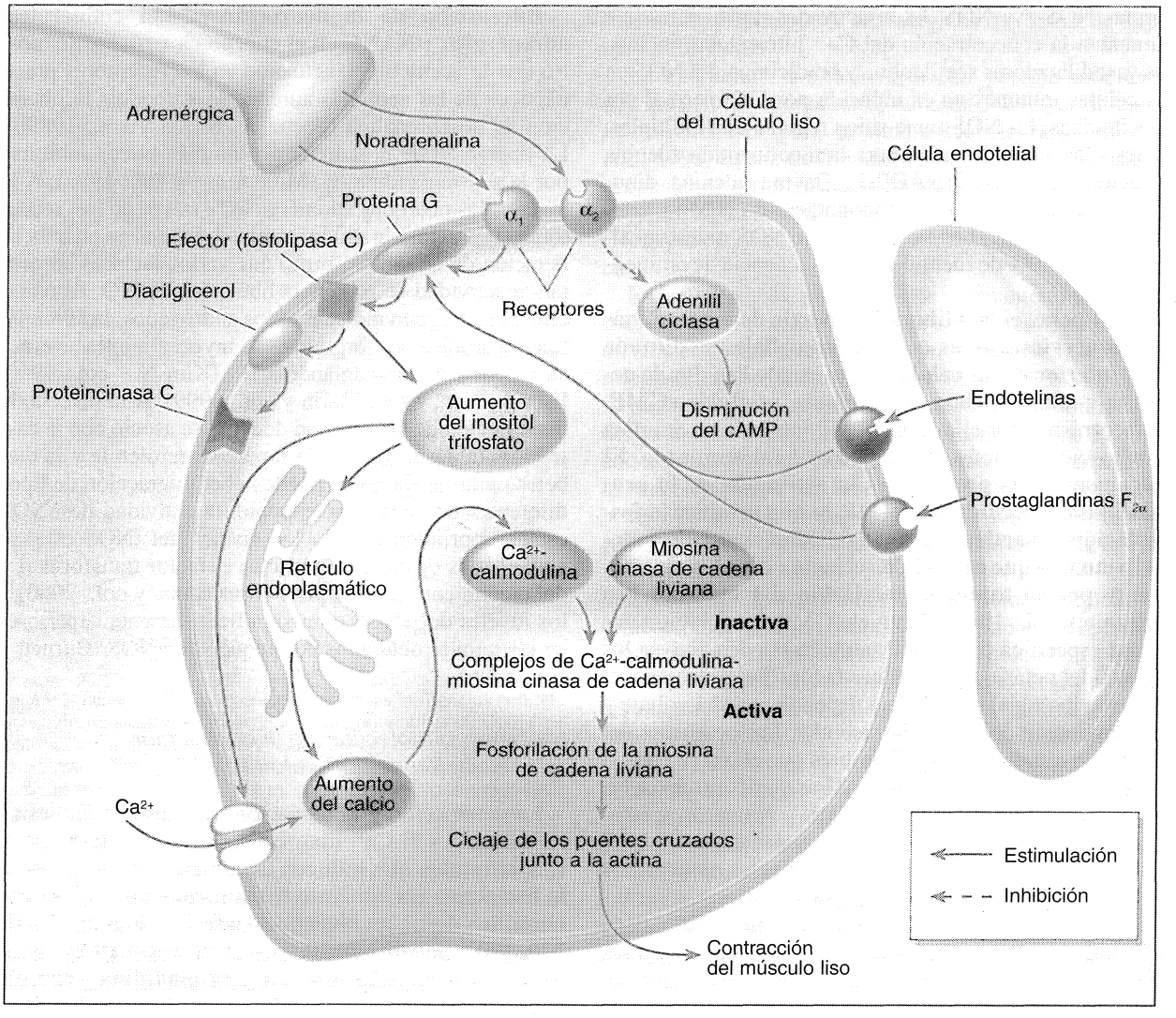


Fig. 45-8. Mecanismo molecular de la contracción del músculo liso peniano. La noradrenalina proveniente de las terminaciones de los nervios simpáticos y las endotelinas y prostaglandina $F_{2\alpha}$, proveniente del endotelio, activan los receptores en las células del músculo liso para iniciar la cascada de reacciones que finalmente producirán elevación de las concentraciones del calcio intracelular y contracción del músculo liso. La proteína cinasa C es un componente regulador independiente del Ca^{2+}, la fase sostenida de las respuestas contráctiles inducidas por agonistas. (De Lue TF: Erectile dysfunction. N Engl J Med 2000;342:1802-1813. © 2000 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)

cavernoso no es simplemente una inversión de los mecanismos de transducción de la señal excitadora; un mecanismo no identificado puede contribuir a la relajación mediante la disminución de la tasa de reclutamiento de los puentes cruzados mediante la fosforilación (Chuang y col., 1998).

El cAMP y el cGMP son los segundos mensajeros involucrados en la relajación del músculo liso. Activan las proteincinasas dependientes de cAMP y de cGMP, que a su vez fosforilan ciertas proteínas y los canales de iones, lo que da por resultado 1) apertura de los canales del potasio e hiperpolarización; 2) secuestro del calcio intracelular por el retículo endoplasmático; y 3) inhibición de los canales del calcio dependientes del voltaje, lo que bloquea la entrada del calcio. La consecuencia es una disminución del calcio libre citosólico y la relajación del músculo liso.

Canales iónicos

En general, hay cuatro tipos principales de canales iónicos: 1) operado por ligando externo, que se abre para una molécula extracelular específica (p. ej., acetilcolina); 2) operado por ligando interno, que se abre o cierra en respuesta a la molécula intracelular (p. ej., ATP); 3) operado por voltaje, que se abre en respuesta a los cambios en el potencial de membrana (p. ej., canales del sodio, potasio y calcio); y 4) operado en forma mecánica, que se abre en respuesta a la presión mecánica.

El músculo liso no tiene un sistema de túbulos T ni un retículo sarcoplasmático bien desarrollados. Por consiguiente, el calcio extracelular desempeña un papel importante y el calcio debe entrar en el citoplasma a través de la membrana plasmática durante el potencial de acción. Se conocen tres proteínas transmembrana para re-

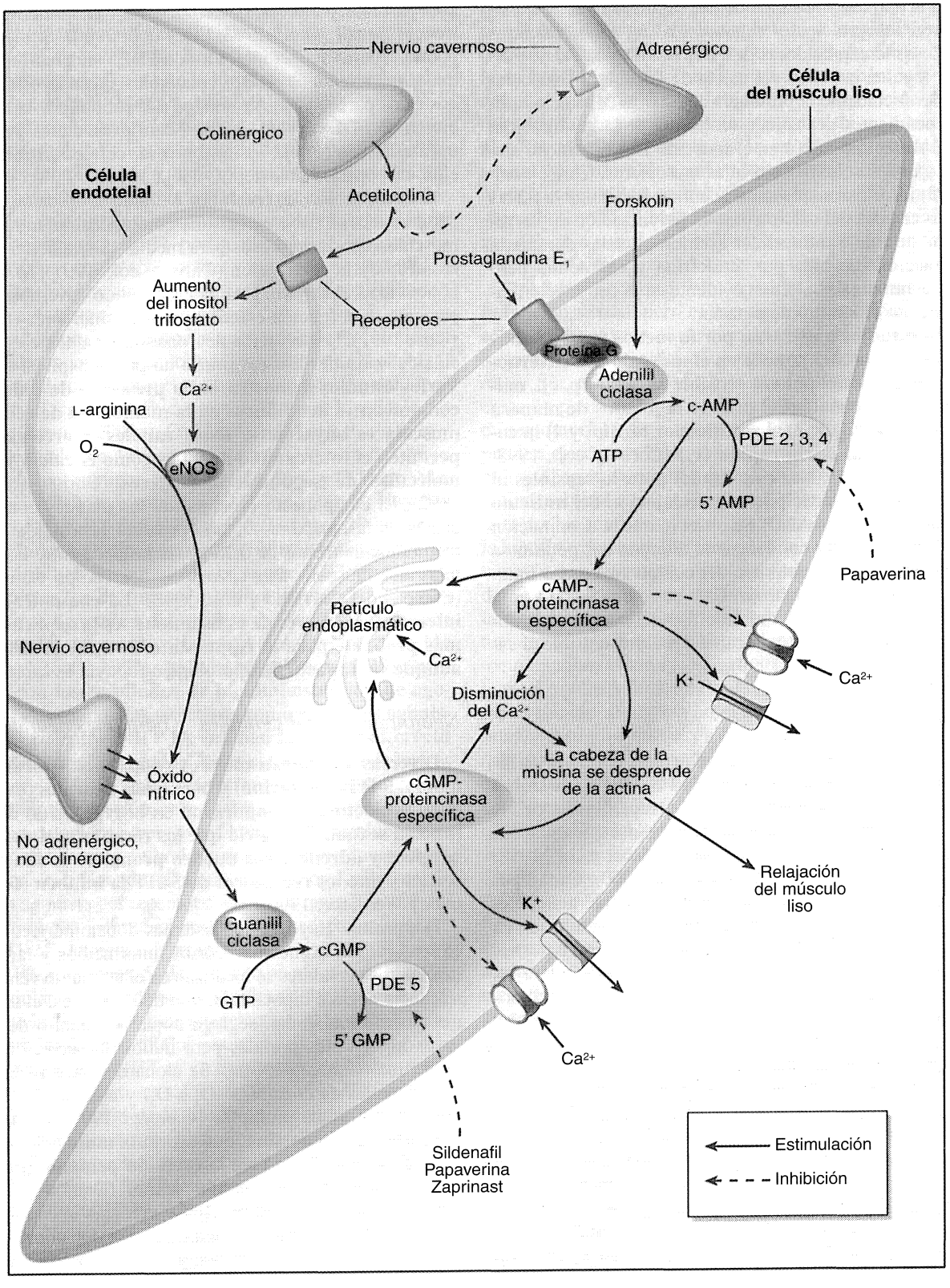


Fig. 45-9. Mecanismo molecular de la relajación del músculo liso peniano. Los segundos mensajeros intracelulares que median la relajación del músculo liso, cAMP y cGMP, activan sus proteincinasas específicas que fosforilan ciertas proteínas para causar la apertura de los canales del potasio, el cierre de los canales del calcio y el secuestro del calcio intracelular por el retículo endoplasmático. La disminución resultante del calcio intracelular conduce a la relajación del músculo liso. El sildenafil inhibe el efecto de la fosfodiesterasa (PDE) tipo 5 y aumenta así la concentración intracelular de cGMP. La papaverina es un inhibidor inespecífico de la fosfodiesterasa. eNOS, óxido nítrico sintasa endotelial. (De Lue TF: Erectile dysfunction. N Engl J Med 2000;342:1802-1813. ©2000 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)

gular la entrada y la salida del calcio: los canales del calcio son los principales reguladores del flujo, mientras que los intercambiadores de calcio-sodio y la calcio-ATPasa regulan la salida del calcio de las células musculares. Se documentó la presencia de canales del calcio tipo-L dependientes del voltaje (corriente de larga duración, canal del calcio lento) en el músculo liso cavernoso aislado y en los cultivos de células musculares. Christ y col. (1993) informaron que tanto la entrada del calcio a través de los canales del calcio como la movilización de las reservas de calcio intracelular están implicadas durante la contracción inducida por fenilefrina y endotelina pero solo la entrada de calcio es evidente en la contracción inducida por el cloruro de potasio.

Los estudios mostraron por lo menos cuatro subtipos de canales del potasio en el músculo liso cavernoso: 1) el canal del potasio sensible al calcio (p. ej., maxi-K); 2) los canales del potasio regulados de manera metabólica (K_{ATP}); 3) el rectificador tardío; y 4) la corriente A transitoria rápida (I_A) (Christ y col., 1993; Fan y col., 1995). **Los canales del potasio sensibles al calcio pueden participar en la relajación del músculo liso mediada por cAMP.** Se observó que la disminución intracitosólica y la conductancia alterada del potasio se producen en el músculo liso del cuerpo cavernoso tratado con acetilcolina y nitroprusiato de sodio (Seftel y col., 1996). En la célula del músculo liso del cuerpo cavernoso también se demostró un canal del cloro sensible al estiramiento (Fan y col., 1999).

Fosfodiesterasas

Durante el retorno al estado fláccido, el cGMP es hidrolizado a GMP por la FDE tipo 5 (FDE5) de unión al cGMP altamente específica. La superfamilia de las FDE comprende once familias de proteínas que están codificadas por lo menos por 17 genes (Fisher y col., 1998; Soderling y col., 1998; Fawcett y col., 2000). Cada FDE contiene una región catalítica conservada, que tiene alrededor de 275 aminoácidos de largo y está localizada en la porción C-terminal de la proteína. La porción N-terminal contiene dominios reguladores que difieren entre las distintas FDE, como los sitios de unión al calcio/calmodulina, los sitios de unión al cGMP, los dominios de localización de membrana y los sitios de fosforilación.

De las once familias de isoenzimas de FDE, solo FDE5, FDE6 y FDE9 son específicas para el cGMP como sustrato. Las FDE1, FDE2, FDE3, FDE10 y FDE11 hidrolizan el cAMP y cGMP; y las FDE4, FDE7 y FDE8 hidrolizan solo cAMP (Fisher y col., 1998; Soderling y col., 1998; Fawcett y col., 2000). **Si bien también se encuentran FDE2, FDE3 y FDE4 en el cuerpo cavernoso, no parecen desempeñar un papel significativo en las erecciones fisiológicas cuando se compara con FDE5** (Ballard y col., 1999). Sin embargo, la importancia y las posibles interacciones de las FDE en el pene aún deben ser determinadas.

Además del cuerpo cavernoso, donde las tres isoformas de FDE5 fueron clonadas, se informó que muchos otros tejidos expresan FDE5, incluso plaquetas, pulmones, cerebelo, médula espinal, músculo esquelético, corazón, placenta, páncreas, intestino, aorta y glándula suprarrenal (Yanaka y col., 1998; Lin y col., 2000). Si bien se podría esperar que el inhibidor de FDE5 sildenafil tenga una gama amplia de efectos colaterales, en ensayos clínicos éstos parecen estar limitados a la retina (por la inhibición de FDE6) y los sistemas cardiovasculares y gastrointestinales (p. ej., visión borrosa, cefaleas, rubefacción, dispepsia) (Goldstein I y col., 1998).

Comunicación intercelular. Durante la erección y la detumescencia, debe existir una comunicación entre los músculos lisos cavernosos para mediar la relajación sincronizada y la contracción (Christ y col., 1991). Si bien la actividad electromiográfica en el tejido cavernoso de pacientes con función eréctil normal es sincrónica (Stief y col., 1991), la inervación neuronal relativamente esparcida del músculo liso cavernoso no puede explicar esto. **Varios estudios demostraron la presencia de uniones comunicantes hendiduras en la membrana de células musculares adyacentes. Estos canales intercelulares permiten el intercambio de iones como el calcio y las moléculas de segundos mensajeros** (Christ y col., 1992). El componente principal de las uniones convincentes es la conexina-43, una proteína restringida a la membrana de menos de 0,25 μ, identificada entre las células del músculo liso cavernoso del cuerpo humano (Campos del Calvalho y col., 1993). **La comunicación intercelular a través de estas uniones es la explicación más probable para la respuesta eréctil sincronizada, aunque su impacto fisiopatológico todavía es incierto.**

Neurotransmisores centrales y hormonas neurales

Diversas neurotransmisores (dopamina, noradrenalina, 5-HT y oxitocina) y hormonas neurales (oxitocina, prolactina) se implicaron en la regulación de la función sexual. Se sugirió que los receptores dopaminérgicos y adrenérgicos pueden promover la función sexual y que los receptores de 5-HT la inhiben (Foreman y Wernicke, 1990).

Dopamina. Hay muchos sistemas dopaminérgicos en el cerebro con axones ultracortos, intermedios y largos. Los cuerpos celulares se localizan en el tegmento ventral, sustancia negra e hipotálamo, uno de los cuales, el sistema tuberoinfundibular, segrega dopamina dentro de los vasos hipofisarios portales para inhibir la secreción de prolactina (Ganong, 1999a). Se clonaron cinco receptores diferentes de dopamina (D_1 a D_5) y algunos de éstos existen en formas múltiples (Ganong, 1999b). **En los hombres, la apomorfina, que estimula tanto los receptores D_1 como D_2, induce la erección peniana que no se acompaña por excitación sexual** (Danjou y col., 1988). En las ratas machos, Hull y col. (1992) encontraron que los niveles bajos de estimulación dopaminérgica a través del receptor D_1, aumenta la erección; los niveles superiores o la estimulación prolongada producen la emisión seminal mediante los receptores D_2. La respuesta eréctil inducida por la inyección de apomorfina en el área paraventricular puede bloquearse mediante bloqueantes tanto de receptores de dopamina como de oxitocina (Melis y col., 1989). La inyección de oxitocina en el área paraventricular también induce la erección, pero esto no

puede bloquearse por los bloqueantes del receptor de dopamina. Estos resultados sugieren que las neuronas dopaminérgicas activan las neuronas oxitocinérgicas en el área paraventricular y que la liberación de oxitocina produce la erección (Melis y col., 1992).

Se informó que los agonistas de la dopamina (apomorfina y pergolida) y los inhibidores de la captación de dopamina (nomifensina y bupropiona) incrementan el impulso sexual en los pacientes (Jeanty y col., 1984). En los estudios en animales, la activación selectiva de los receptores dopaminérgicos D_2 por la administración sistémica de agonistas como apomorfina y quinelorane aumenta el comportamiento sexual y este efecto puede neutralizarse por antagonistas de acción central.

Serotonina. Las neuronas que contienen 5-HT tienen sus cuerpos celulares en los núcleos del rafe medial del tallo encefálico y se proyectan hacia una porción del hipotálamo, el sistema límbico, la neocorteza y la médula espinal (Ganong, 1999a). En la actualidad se han clonado y caracterizado 1 a 7 receptores de 5-HT. Dentro del grupo 5-HT-1, hay subtipos 5-HT-1 A, B, D, E y F. Dentro del grupo 5-HT-2, hay subtipos 5-HT-2 A, B y C. Hay dos subtipos de 5-HT-5, 5-HT-5 A y B (Ganong, 1999b). **Los datos farmacológicos generales indican que las vías de 5-HT inhiben la copulación pero que 5-HT pueden tener efectos facilitadores e inhibitorios en la función sexual, que dependen del subtipo del receptor, la localización del receptor y las especies investigadas** (de Groat y Booth, 1993). **Andersson y Wagner (1995) resumieron los resultados de la administración de agonistas y antagonistas selectivos como sigue: los agonistas del receptor 5-HT-1A inhiben la actividad eréctil pero facilitan la eyaculación; la estimulación de los receptores 5-HT-2C causa erección; los agonistas 5-HT-2 inhiben la erección pero facilitan la emisión seminal y la eyaculación.** Steers y de Groat (1989) también mostraron un aumento en la descarga del nervio cavernoso y en la erección cuando se administra *m*-clorofenilpiperazina, un agonista del receptor 5-HT-2C a ratas. También se mostró que la estimulación de ambos receptores, 5-HT-2 y 5-HT-2C, aumenta la secreción de oxitocina (Bagdy y col., 1992). Además, 5-HT también puede afectar el reflejo medular, ya que Marson y McKenna (1992) comunicaron que la 5-HT endógena puede actuar en la médula lumbar para inhibir los reflejos sexuales.

Se cree que la 5-HT es un transmisor inhibitorio en el control del impulso sexual (Foreman y col., 1989). Se informó la supresión de la libido en pacientes que toman fenfluramina, un agente liberador de 5-HT y el aumento de la libido en pacientes que toman buspirona, un supresor de la neurona 5-HT (Buffum, 1982). Desde el punto de vista clínico, la trazodona incrementa la erección peniana nocturna y causa priapismo en los hombres (Saenz de Tejada y col., 1991c). Sin embargo, su efecto sedativo fuerte limita la utilidad clínica.

Noradrenalina. Los cuerpos celulares de las neuronas que contienen noradrenalina están localizados en el locus coeruleus y grupo de células catecolaminérgicas A5 en la protuberancia y en la médula espinal. Los axones de estas neuronas noradrenérgicas ascienden para inervar los núcleos paraventriculares, supraópticos y periventriculares del hipotálamo, tálamo y neocorteza. También descienden por la médula espinal y el cerebelo. **La transmisión de noradrenalina central parece tener un efecto positivo en la función sexual. Tanto en seres humanos como en ratas, se mostró que la inhibición de la liberación de la noradrenalina por clonidina, un agonista α_2-adrenérgico, se asocia con disminución en el comportamiento sexual y la yohimbina, un receptor antagonista α_2, aumenta la actividad sexual** (Clark y col., 1985). También se implicaron los β-bloqueantes en el trastorno sexual, tal vez debido a sus efectos colaterales centrales como la sedación, las alteraciones del sueño y la depresión.

Opioides. Se sabe que los opioides endógenos afectan la función sexual, pero el mecanismo de acción no está aclarado. La inyección de cantidades pequeñas de morfina en el APOM facilita el comportamiento sexual en las ratas. Sin embargo, las dosis más elevadas inhiben la erección peniana y el bostezo inducidos por la oxitocina o la apomorfina. Se sugiere que los opioides endógenos pueden ejercer un control inhibitorio en la transmisión oxitocinérgica central (Argiolas, 1992).

Oxitocina. La oxitocina es una hormona neural secretada por las neuronas dentro de la circulación. Además de la hipófisis posterior, las neuronas que secretan oxitocina también se encuentran en las neuronas que se proyectan desde los núcleos paraventriculares al tallo encefálico y la médula espinal y, así, la oxitocina también puede actuar como un neurotransmisor. El nivel sanguíneo de oxitocina aumenta durante la actividad sexual en los seres humanos y los animales. Produce bostezo y erección peniana cuando se inyecta en el área paraventricular en las ratas. Se sugirió que el calcio es el segundo mensajero que participa en la erección peniana mediado por oxitocina. Dado que las neuronas en el área paraventricular contienen NOS, y los inhibidores de NOS evitan la erección inducida por apomorfina y oxitocina, se sugirió que ésta actúa en las neuronas cuya actividad depende de ciertos niveles de NO (Vincent y Kimura, 1992; Melis y Argiolas, 1993).

Prolactina. Los niveles aumentados de prolactina suprimen la función sexual en los hombres y los animales de experimentación. En las ratas, los niveles elevados de prolactina disminuyen el reflejo genital y alteran el comportamiento copulatorio. Se sugiere que el mecanismo de la acción de la prolactina es mediante la inhibición de la actividad dopaminérgica en el APOM y la disminución del nivel de testosterona. Además, la prolactina puede tener un efecto directo en el pene por su efecto contráctil en el músculo liso cavernoso (Ra y col., 1996).

FISIOPATOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Incidencia y epidemiología

La incidencia creciente de la impotencia con la edad fue mencionada por Kinsey y col. en 1948: solo 1 de 50 hombres a la edad 40 años, pero 1 de cada 4 alrededor de los 65 años. En 1990, Diokno y col. informaron que el 35% de los hombres casados de 60 años de edad y mayores padecía impotencia eréctil.

Con la finalidad de obtener datos de prevalencia de la DE en los Estados Unidos se realizaron dos estudios que utilizaron técnicas modernas de muestreo de probabilidad: el Massachusetts Male Aging Study (MMAS) y el National Health and Social Life Survey (NHSLS). El MMAS abarcó 1.709 hombres de vida sexual libre, no institucionalizados, entre las edades de 40 y 70 años, habitantes de los alrededores de Boston, encuestados entre 1987 y 1989 y vueltos a encuestar entre 1995 y 1997 (Feldman y col., 1994; Johannes y col., 2000). Los componentes de este informe fueron mediciones fisiológicas extensas, información demográfica y autoinformes acerca del estado de la DE (un cuestionario con nueve puntos relacionados con la potencia). El MMAS fue el primer estudio epidemiológico multidisciplinario, con muestras al azar, transversal y poblacional sobre DE y su correlación psicológica y psicosocial en los hombres en los Estados Unidos. **De las tasas de prevalencia informadas en el estudio MMAS, entre las edades de 40 y 70 años, la probabilidad de DE completa aumentó del 5,1 al 15%, la disfunción moderada aumentó del 17 al 34% y la disfunción leve permaneció constante en alrededor del 17%.**

El NHSLS es una encuesta de probabilidad nacional de hombres y mujeres entre las edades de 18 y 59 años que vivían en sus hogares en los Estados Unidos en 1992; considera cerca del 97% de la población norteamericana para estos grupos etarios (Laumann y col., 1999). Este estudio está dirigido sobre todo a realizar un interrogatorio amplio acerca de las prácticas sexuales y creencias dentro de ese grupo. Por consiguiente, este estudio coleccionó solo información limitada sobre la función sexual definida en sentido amplio; abarcó 1.410 hombres. En el informe del NHSLS, se presentó la tasa de prevalencia para DE (respuestas a preguntas con respecto a lograr y mantener la erección): 7% para 18 a 29 años de edad, 9% para 30 a 39 años, 11% para 40 a 49 años y 18% para 50 a 59 años.

Resultados similares se informaron en estudios europeos para DE. En un estudio dinamarqués de 411 hombres que respondieron el cuestionario y 100 entrevistados con posterioridad por un profesional, el 40% de los hombres informó algún grado de DE (Solstad y Hertoft, 1993). En un estudio sueco hubo una disminución lineal en la actividad sexual con la edad: el 76,1% de los que tenía 45 años de edad eran sexualmente activos mientras que solo el 16,7% de los de 80 años de edad eran activos (Malmsten y col., 1997). Si bien casi el 40% de los hombres supuso que padecía alguna clase de disfunción sexual, solo el 7% consideró el problema como anormal para su edad, solo el 5% planeó consultar a un terapeuta y solo el 2% creyó que su problema sexual era parte de un proceso mórbido. Otro estudio sueco utilizó encuestas estructuradas y listas de control con entrevistas personalizadas, estructuradas, dirigidas por entrevistadores profesionales especializados (Fugl-Meyer y Sjögren Fugl Meyer, 1999). Los autores informaron que en el 5% de los hombres con discapacidad eréctil, el 69% consideró que ésta constituía un problema para ellos; y de los que tenían esta percepción, el 75% no estaba satisfecho desde el punto de vista sexual. Un estudio de Francia informó 11% de DE sola y 22% de DE y eyaculación prematura en hombres de 18 a 24 años. En los hombres de 60 a 69 años, las respuestas similares fueron del 27 y 41%, respectivamente (Bejin, 1999).

En un estudio australiano de 1.240 pacientes, el 39,4% informó DE: 9,6% "de vez en cuando", el 8,9% "a menudo" y el 18,6% "todo el tiempo" (disfunción completa). Entre los hombres de 40 a 69 años, el 33,9% informó DE y el 11,9% tenía disfunción completa. Solo el 11,6% de hombres con DE había recibido tratamiento (Chew y col., 2000).

Estudios de incidencia

El MMAS es el único estudio longitudinal informado. En el estudio, los datos recogidos entre 1995 y 1997 fueron comparados con los datos originales obtenidos de un análisis de la población entre 1987 y 1989, en la misma cohorte (Johannes y col., 2000). El análisis se realizó en 847 de los 1.297 hombres sin DE en el estudio original (1987 a 1989) y con información de seguimiento entre 1995 y 1997. La edad promedio de estos hombres en la evaluación original era 52,2 años (variaciones, 40 a 69 años). **A partir de este grupo, se encontró que la tasa de incidencia bruta de impotencia en los varones blancos en los Estados Unidos es de 25,9 casos/1.000 hombres-años (95% de intervalo de confianza [IC], 22,5 a 29,9). Las tasas de incidencia anuales aumentaron con cada década de edad: 12,4 casos/1.000 hombres-años para los hombres de 40 a 49 años; 29,8 casos/1.000 hombres-años para los hombres de 50 a 59 años de edad; y 46,4 casos/1.000 hombres-años para los hombres de 60 a 69 años. El riesgo corregido por edad de la DE fue superior para los hombres con diabetes mellitus (50,7 casos/1.000 hombres-años), enfermedad cardíaca tratada (58,3 casos/1.000 hombres-años) e hipertensión tratada (42,5 casos/1.000 hombres-años). Mediante estos datos y la población conocida de los Estados Unidos, se estimó para los hombres blancos que los nuevos casos para la edad entre 40 a 69 años serían 617.715 por año** (Lewis y col., 2000).

Clasificación

Para la DE se propusieron muchas clasificaciones (fig. 45-10). Algunas se basan en la etiología (diabética, iatrogénica, traumática) y otras en el mecanismo neurovascular del proceso eréctil (fracaso para iniciar la erección [neurógena], fracaso para lograr la tumescencia o de llenado [arterial] y fracaso para conservar la tumescencia [venosa] [I. Goldstein, comunicación personal, 1990]). En el cuadro 45-4 se muestra la clasificación recomendada por la Sociedad Internacional de Investigación en Impotencia (International Society of Impotence Research) (Lizza y Rosen, 1999).

Psicógena

Antes se creía que la impotencia psicógena era el tipo más común, y se consideraba que el 90% de los hombres impotentes padecían esta forma de disfunción (Masters y

Johnson, 1970). Esta creencia dio paso a la concepción actual de que la mayoría de los hombres con DE tiene un cuadro mixto, con predominio ya sea funcional o físico.

El comportamiento sexual y la erección peniana son controlados por el hipotálamo, el sistema límbico y la corteza cerebral. Por consiguiente, los mensajes estimuladores o inhibitorios pueden ser enviados a los centros medulares de la erección para facilitar o inhibir la erección. Se han propuesto dos posibles mecanismos para explicar la inhibición de la erección en la disfunción psicógena: la inhibición directa del centro medular de la erección por el cerebro como una exageración de la inhibición suprasacra normal (Steers, 1990) y la descarga simpática excesiva o los niveles periféricos elevados de catecolaminas, que pueden incrementar el tono del músculo liso peniano como para impedir la relajación necesaria para la erección. Los estudios en animales demuestran que la estimulación de los nervios simpáticos o la infusión sistémica de adrenalina causan detumescencia del pene en estado de erección (Diederichs y col., 1991a, 1991b). Desde el punto de vista clínico, se informaron niveles más elevados de noradrenalina sérica en los pacientes con DE psicógena que en los controles normales o en pacientes con DE vasculógena (Kim y Oh, 1992).

Bancroft y Janssen emitieron la teoría de que la respuesta sexual masculina depende del equilibrio entre los impulsos excitadores e inhibitorios dentro del SNC. Estos autores están poniendo a prueba encuestas sexuales inhibitorias y excitadoras que podrían ayudar a identificar si un paciente tendrá resultados más exitosos con la psicoterapia o con el tratamiento farmacológico (Bancroft, 2000).

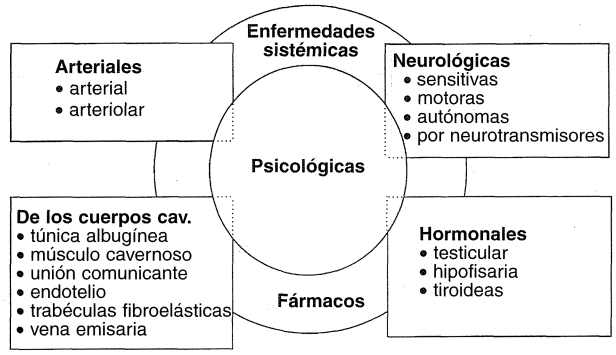


Fig. 45-10. Clasificación funcional de la impotencia. Nótese que es improbable que la impotencia tenga solo un origen. La mayoría de los casos tiene un componente psicógeno de grado variable y las enfermedades sistémicas y los efectos farmacológicos pueden ser simultáneos y causales. (Modificado de Carrier S, Brock G, Kour NW, Lue TF: Patophysiology of erectile dysfunction. Urology 1993;42:468-481, con autorización de Experta Medica, Inc.)

Cuadro 45-4. *Clasificación de la disfunción eréctil*

Orgánica
I. Vasculógena
  A. Arteriógena
  B. De los cuerpos cavernosos
  C. Mixta
II. Neurógena
III. Anatómica
IV. Endocrina

Psicógena
I. Tipo generalizado
  A. Falta de respuesta generalizada
    1. Falta primaria de excitación sexual
    2. Declinación relacionada con la edad de la excitación sexual
  B. Inhibición generalizada
    1. Trastorno crónico de intimidad sexual
II. Tipo circunstancial
  A. Relacionado con la pareja
    1. Falta de excitación en la relación específica
    2. Falta de excitación debido a la preferencia del objeto sexual
    2. Inhibición central alta debido a conflicto con la pareja o amenaza
  B. Relacionada con el desempeño
    1. Asociado con otros trastornos sexuales (p. ej., eyaculación rápida)
    2. Ansiedad por el desempeño circunstancial (p. ej., miedo al fracaso)
  C. Estrés psicológico o relacionado con la adaptación
    1. Asociado con el estado de ánimo negativo (p. ej., depresión) o estrés de vida importante (p. ej., muerte de la pareja)

Neurógena

Dado que la erección es un acontecimiento neurovascular, cualquier enfermedad o trastorno que afecte el cerebro, la médula espinal, los cuerpos cavernosos y el nervio pudendo o los receptores en las arteriolas terminales y los músculos lisos cavernosos puede inducir la disfunción.

El APOM, el núcleo paraventricular y el hipocampo se consideran centros importantes de integración para el impulso sexual y la erección peniana (Sachs y Meisel, 1988). Los procesos patológicos en estas regiones, como la enfermedad de Parkinson, el accidente cerebrovascular, la encefalitis o la epilepsia del lóbulo temporal a menudo se asocian con ED. El efecto del parkinsonismo puede estar causado por el desequilibrio de las vías dopaminérgicas (Wermuth y Stenager, 1992). Otras lesiones cerebrales vinculadas con DE incluyen tumores, demencias, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Shy-Drager y lesiones traumáticas.

En los pacientes con lesión de la médula espinal, el grado de función eréctil que persiste depende en gran parte de la naturaleza, la localización y la magnitud de la lesión medular. La erección reflexógena se conserva en el 95% de los casos con lesiones completas altas de la médula, mientras que solo alrededor del 25% de los que presentan lesiones completas bajas de la médula pueden lograr una erección (Eardley y Kirby, 1991). Al parecer, las neuronas parasimpáticas sacras son importantes en la preservación de la erección reflexógena. Sin embargo, la vía toracolumbar puede compensar la pérdida de la lesión sacra a través de conexiones sinápticas (Courtois y col., 1993). Otros trastornos a nivel medular (p. ej., espina bífida, hernia de disco, siringomielia, tumores, mielitis transversa y esclerosis múltiple) pueden afectar las vías nerviosas aferentes o eferentes de modo similar.

Debido a la relación íntima entre los nervios cavernosos y los órganos pelvianos, la cirugía en estos órganos es una causa frecuente de impotencia. La incidencia de la impotencia iatrogénica por diversos procedimientos es la siguiente: prostatectomía radical, 43 a 100% (Veenema y col., 1977; Finkle y Taylor, 1981; Walsh y Donker, 1982); prostatectomía perineal para la enfermedad benigna, 29% (Finkle y Taylor, 1981); resección perineal abdominal, 15 a 100% (Weinstein y col., 1977; Yeager y Van Heerden, 1980); y esfinterotomía externa en posición de hora 3 y 9, 2 a 49% (McDermott y col., 1981).

La mejor comprensión de la neuroanatomía de los nervios pelvianos y cavernosos (Walsh y Donker, 1982) **produjo modificaciones de la cirugía para el cáncer de recto, vejiga y próstata, lo que determinó una incidencia más baja de impotencia iatrogénica. Por ejemplo, la introducción de la prostatectomía radical que respeta el nervio redujo la incidencia de la impotencia de casi el 100% al 30 a 50%** (Catalona y Bigg, 1990; Quinlan y col., 1991). En los casos de fractura pelviana, la DE puede ser una consecuencia de la lesión del nervio cavernoso o de la insuficiencia vascular o ambas. En un experimento en animales, con ratas adultas, el alcoholismo, la avitaminosis o la diabetes pueden afectar las terminaciones del nervio cavernoso y producir deficiencia de los neurotransmisores. En los diabéticos, el deterioro de la relajación neurógena y dependiente del endotelio produce una liberación inadecuada de NO (Saenz de Tejada, 1989a). Dado que no hay una manera directa de comprobar la inervación autónoma del pene, los médicos deben ser cautos para realizar el diagnóstico de DE neurógena. La tinción de la NADPH diaforasa de las fibras nerviosas NANC en las muestras de biopsia peniana se propuso como un indicador del estado neurógeno (fig. 45-11) (Brock y col., 1993). Stief y col. (1991) también sugirieron un análisis individual del potencial de la actividad eléctrica cavernosa para la valoración de la función del nervio cavernoso. Se necesitan estudios adicionales antes de que estas pruebas puedan utilizarse en forma sistemática en la práctica clínica.

Bemelmans y col. (1991) realizaron estudios de potenciales evocados somatosensitivos y latencias del reflejo sacro en pacientes impotentes sin enfermedad neurológica evidente desde el punto de vista clínico y encontraron que el 47% tenía al menos una medición neurofisiológica anormal y que alguna anormalidad se encontraba más a menudo en los pacientes de más edad. Rowland y col. (1993) también encontraron disminución en la sensibilidad táctil peniana a medida que aumenta la edad. El impulso sensitivo proveniente de los genitales es esencial para lograr y mantener la erección reflexógena y el impulso se torna aún más importante cuando las personas mayores pierden la erección psicógena en forma gradual. Por consiguiente, la evaluación sensitiva debe ser una parte integral de la evaluación para la DE en todos los pacientes con trastorno neurológico o sin él.

Endocrina

El hipogonadismo es un hallazgo bastante frecuente en la población de sujetos impotentes. Los andrógenos influyen en el crecimiento y desarrollo del tracto reproductor masculino y en las características sexuales secundarias; sus efectos en la libido y el comportamiento sexual están bien establecidos. En una revisión de artículos publicados entre 1975 y 1992, **Mulligan y Schmitt (1993) concluyeron que la testosterona: 1) refuerza el interés sexual; 2) aumenta la frecuencia de los actos sexuales; y 3) aumenta la frecuencia de las erecciones nocturnas pero tiene poco o ningún efecto en las erecciones inducidas por la fantasía o visuales.** En un estudio de la relación entre las erecciones nocturnas y los niveles de testosterona en los hombres, Granata y col. (1997) informaron que el umbral para las erecciones nocturnas normales es de alrededor de 200

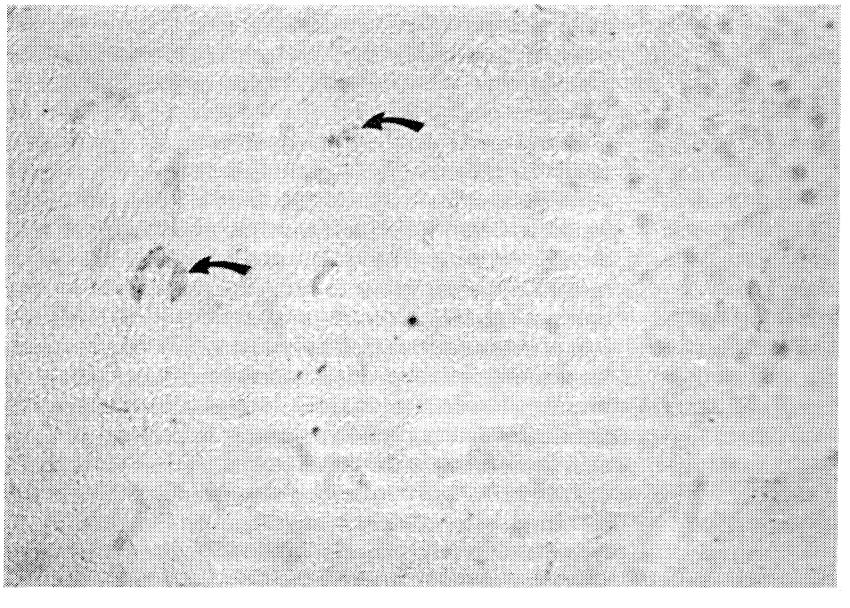


Fig. 45-11. Microfotografía de una muestra de un pene que no sufrió ninguna lesión del nervio. Se observan varias fibras que se tiñen en forma positiva para la NADPH diaforasa *(flechas).* (Reducción de ×40; reimpreso con autorización de Brock G, Nunes L, Padma-Nathan H, et al: Nitric oxide synthase: A new diagnostic tool for neurogenic impotence. Urology 1993;42:412-417, con autorización de Exerpta Medica, Inc.)

ng/dL. Los hombres con niveles más bajos de testosterona sérica a menudo tienen parámetros de erección nocturna anormales, pero no los que poseen niveles normales de testosterona. Sin embargo, el tratamiento con testosterona exógena en los hombres impotentes con niveles de testosterona en el límite inferior de lo normal tiene poco efecto en la potencia (Graham y Regan, 1992).

Varios investigadores examinaron el mecanismo del efecto de los andrógenos. Beyer y Gonzales-Mariscal (1994) informaron que la testosterona y la dihidrotestosterona son responsables de la fuerza de empuje pelviano en el hombre y el estradiol o la testosterona para la mujer durante la copulación. En las ratas, se informó que la castración disminuye el flujo arterial, induce el escape venoso y reduce cerca de la mitad de la respuesta eréctil a la estimulación del nervio cavernoso (Mills y col., 1994; Penson y col., 1996). El tratamiento con flutamida, estradiol o un antagonista de la hormona liberadora de gonadotrofina, además de la castración, deprimen aún más la respuesta eréctil. Si bien está reducida la actividad de la NOS peniana en estos animales, los contenidos de nNOS y eNOS no se reducen de manera significativa por el tratamiento (Mills y col., 1994; Penson y col., 1996). La castración también aumenta la respuesta α-adrenérgica del músculo liso peniano, aumenta la apoptosis en el cuerpo cavernoso en las ratas y reduce el contenido trabecular del músculo liso en el conejo (Reilly y col., 1997b; Shabsigh, 1997; Traish y col., 1999). Desde el punto de vista clínico, muchos hombres con tratamiento de ablación de andrógenos a largo plazo para el cáncer de próstata informaron libido deficiente y DE.

Cualquier disfunción del eje hipotálamo-hipofisario puede producir hipogonadismo. El hipogonadismo hipogonadotrópico puede ser congénito o estar producido por tumores o lesiones; el hipogonadismo hipergonadotrópico puede ser el resultado de tumores, lesiones, cirugía u orquitis urliana.

La hiperprolactinemia, ya sea por adenoma hipofisario o por fármacos, produce disfunción reproductiva y sexual. Los síntomas pueden incluir pérdida de la libido, DE, galactorrea, ginecomastia e infertilidad. La hiperprolactinemia se asocia con los niveles circulantes bajos de testosterona, que parecen ser secundarios a la inhibición de la hormona liberadora de gonadotrofina por los niveles elevados de prolactina (Leonard y col., 1999).

La DE también puede relacionarse con el estado hipertiroideo o hipotiroideo. El hipertiroidismo por lo general se acompaña con disminución de la libido, que puede producirse por el mayor nivel de estrógenos circulantes y con menor frecuencia con DE. En el hipotiroidismo, la secreción baja de testosterona y los niveles elevados de prolactina contribuyen a la DE.

La diabetes mellitus, si bien es el trastorno endocrino más común, causa DE por sus complicaciones vasculares, neurológicas, endoteliales y psicógenas más que por la deficiencia hormonal en sí. Una discusión más detallada figura en "Disfunción eréctil asociada con la edad, la enfermedad sistémica y otras causas", más adelante en este capítulo.

Arteriógena

La enfermedad aterosclerótica u oclusiva arterial traumática del árbol arterial hipogástrico-cavernoso-helicina puede disminuir la presión de perfusión y el flujo arterial a los espacios sinusoidales, por lo tanto aumenta el tiempo para la erección máxima y disminuye la rigidez del pene en erección. En la mayoría de los pacientes con DE arteriógena, el deterioro de la perfusión peniana es un componente del proceso aterosclerótico generalizado. Michal y Ruzbarsky (1980) encontraron que la incidencia y la edad del comienzo de la enfermedad coronaria y la DE siguen un paralelismo. Los factores de riesgo comunes asociados con la insuficiencia arterial incluyen: hipertensión, hiperlipidemia, hábito de fumar, diabetes mellitus, traumatismo cerrado perineal o pelviano e irradiación pelviana (Goldstein I y col., 1984; Levine y col., 1990; Rosen y col., 1990). Shabsigh y col. (1991) informaron que los hallazgos vasculares penianos anormales aumentan de modo significativo a medida que aumenta la cantidad de factores de riesgo para la DE. En la arteriografía, en pacientes impotentes con aterosclerosis se encontró enfermedad difusa bilateral de las arterias pudenda interna, peniana común y cavernosas. La estenosis focal de la arteria peniana común o cavernosa se observa con más frecuencia en los jóvenes con traumatismo cerrado sostenido pelviano o perineal (Levine y col., 1990). El ciclismo de largas distancias también es un factor de riesgo para la DE vasculógena y neurógena (Andersen y Bovim, 1997; Ricchiuti y col., 1999).

En una publicación, los hombres diabéticos y los hombres mayores tenían elevada incidencia de lesiones fibróticas de la arteria cavernosa, con proliferación de la íntima, calcificación y estenosis luminal (Michal y Ruzbarsky, 1980). La nicotina puede afectar de modo adverso la función eréctil no solo por la disminución del flujo arterial al pene sino también por el bloqueo de la relajación del músculo liso corpóreo, lo que evita la oclusión venosa normal (Junemann y col., 1987; Rosen y col., 1991).

Cavernosa (venógena)

El fracaso de la oclusión venosa adecuada fue propuesto como una de las causas más comunes de impotencia vasculógena (Rajfer y col., 1988). **La disfunción venooclusiva puede ser el resultado del siguiente proceso fisiopatológico:**

1. **La presencia o desarrollo de canales venosos grandes que drenan los cuerpos cavernosos.**
2. **Cambios degenerativos (enfermedad de Peyronie, vejez y diabetes) o lesión traumática en la túnica albugínea (fractura peniana) que producen la compresión inadecuada de las venas subalbugíneas y emisarias. En la enfermedad de Peyronie, la túnica albugínea inelástica puede impedir el cierre de las venas emisarias** (Metz y col., 1983). **Iacono y col. (1994) propusieron que una disminución de las fibras elásticas en la túnica albugínea y una alteración de la microarquitectura** (Iacono y col., 1993)

pueden contribuir a la impotencia en algunos hombres. Los cambios en el capa areolar subalbugínea pueden dañar el mecanismo venooclusivo, como se observa en ocasiones en pacientes después de la cirugía para la enfermedad de Peyronie (Dalkin y Carter, 1991).

3. **Las alteraciones estructurales en los componentes fibroelásticos de las trabéculas, músculo liso cavernoso y endotelio pueden producir pérdida venosa.**
4. **La relajación trabecular insuficiente del músculo liso, que causa la expansión sinusoidal inadecuada y la compresión insuficiente de las vénulas subalbugíneas, puede suceder en individuos ansiosos con tono adrenérgico excesivo o en pacientes con liberación inadecuada del neurotransmisor. Se mostró que la alteración de α-adrenorreceptores o la disminución en la liberación de NO pueden elevar el tono de los músculos lisos y deteriora la relajación en respuesta al relajante muscular endógeno** (Christ y col., 1990).
5. **Las fístulas venosas adquiridas –resultado de la corrección quirúrgica del priapismo– pueden causar fístulas persistentes entre el glande y los cuerpos cavernosos o entre los cuerpos cavernosos y el cuerpo esponjoso.**

Componente fibroelástico. La pérdida de elasticidad de los sinusoides penianos relacionada con aumento del depósito de colágeno y disminución de las fibras elásticas puede observarse en diabetes, hipercolesterolemia, enfermedad vascular, lesión peniana o vejez (Cerami y col., 1987; Hayashi y col., 1987). Sattar y col. (1994) informaron diferencias significativas en la media del porcentaje de fibras elásticas en el pene: 9% en hombres normales, 5,1% en pacientes con pérdida venosa y 4,3% en suietos con enfermedad arterial. En un modelo animal de DE vasculógena, Nehra y col. (1998) demostraron que la expansibilidad cavernosa se relaciona con el contenido del músculo liso y puede utilizarse para predecir la histología trabecular. Moreland y col. (1995) mostraron que la prostaglandina E_1 suprime la síntesis de colágeno mediante el factor de crecimiento transformador-β en el músculo liso cavernoso humano, que implica que la inyección de prostaglandina E_1 puede ser beneficiosa para evitar la fibrosis intracarvenosa.

Músculo liso. Debido a que el músculo liso corpóreo controla los acontecimientos vasculares que conducen a la erección, es de esperar que los cambios del contenido y ultraestructura afecten la respuesta eréctil. En un estudio de tejido peniano humano, Sattar y col. (1996) demostraron diferencias significativas entre el porcentaje promedio del músculo liso cavernoso en los hombres potentes normales, teñido con antidesmina (38,5%) o antiactina (45,2%) y en el grupo venoso (antidesmina, 27,4%; antiactina, 34,2%) o en el grupo arteriógeno (antidesmina, 23,7%, antiactina, 28,9%). Un estudio bioquímico in vitro mostró deterioro neurógeno y relajación del músculo liso peniano relacionado con el endotelio en los hombres diabéticos impotentes (Saenz de Tejada y col., 1989a). En la DE vasculógena y neurógena, el músculo liso dañado puede ser un factor importante, lo que agrava la causa primaria (Mersdorf y col., 1991). Pickard y col. (1994) también mostraron el deterioro de la relajación neurógena y la contracción del músculo cavernoso estimulada con α-adrenérgicos, así como reducción del contenido muscular en los hombres con impotencia venosa o mixta, venosa/arterial.

Los canales iónicos están íntimamente involucrados en los acontecimientos bioquímicos de la función muscular y su alteración puede tener un efecto profundo en la función muscular. Fan y col. (1995) informaron una alteración del canal maxi-K^+ en las células de los pacientes impotentes y sugirieron que el deterioro en la función o regulación de los canales del potasio podría contribuir a la disminución de la capacidad hiperpolarizante y a la alteración de la homeostasis del calcio y podría dañar la relajación del músculo liso en los pacientes con impotencia. En estudios en animales, Junemann y col. (1991) mostraron degeneración significativa del músculo liso con pérdida del contacto intercelular en conejos alimentados con una dieta con alto contenido de colesterol durante 3 meses. En el modelo conejo de impotencia vasculógena, Azadzoi y col. (1997) demostraron que la disfunción venooclusiva podría inducirse por la isquemia del cuerpo cavernoso. La lesión del nervio cavernoso también puede afectar la relajación del músculo liso cavernoso, como fue demostrado en perros neurotomizados (Paick y col., 1991).

Uniones comunicantes (hendiduras). Estos canales de comunicación intercelular son responsables de la respuesta eréctil sincronizada y coordinada, si bien su impacto fisiopatológico aún debe ser dilucidado (Christ y col., 1991; Lerner y col., 1993). En la enfermedad arterial grave, se observa una pérdida o reducción del contacto de la membrana debido a la presencia de fibras de colágeno entre las membranas celulares (Persson y col., 1989). Estos hallazgos implican que el funcionamiento defectuoso o la pérdida de las uniones comunicantes pueden alterar la actividad coordinada del músculo liso.

Endotelio. Mediante la liberación de agentes vasoactivos, el endotelio del cuerpo cavernoso puede modificar el tono del músculo liso adyacente y afectar el desarrollo o la inhibición de la erección. En la célula endotelial se identificaron NO, prostaglandina y polipéptidos endotelinas (Ignarro y col., 1990; Saenz de Tejada y col., 1991a, 1991b). La activación de los receptores colinérgicos en la célula endotelial por la acetilcolina o el estiramiento de las células endoteliales como resultado del aumento del flujo de sangre pueden desencadenar la relajación del músculo liso subyacente mediante la liberación de NO (Saenz de Tejada y col., 1988; Rubanyi y col., 1989). Se mostró que la diabetes y la hipercolesterolemia alteran la función de relajación del músculo cavernoso mediada por el endotelio (Azadzoi y col., 1991) y perjudican la erección.

Inducida por fármacos

Diversas clases de fármacos pueden causar DE como un efecto colateral no deseado (Wein y van Arsdalen, 1988). Slag y col. (1983) informaron una incidencia del 25% en una población de pacientes clínicos ambulato-

rios. Para la mayoría de los fármacos se desconoce el mecanismo de acción y hay pocos estudios bien controlados sobre los efectos sexuales de cada fármaco en particular. En general, los fármacos que interfieren en el control neuroendocrino central o neurovascular local del músculo liso peniano pueden causar DE. **Las vías de los neurotransmisores centrales, como 5-hidroxitriptaminérgica, noradrenérgica y dopaminérgica, involucradas en la función sexual, pueden ser alteradas por los antipsicóticos y antidepresivos y algunos fármacos antihipertensivos que actúan a nivel central.**

Se sabe que los simpaticolíticos de acción central, como metildopa, clonidina (inhibición del centro hipotalámico mediante la estimulación del receptor α_2) y reserpina (depleción de las reservas de catecolaminas y 5-HT por el bloqueo de los transportadores I y II de monoamina vesicular) causan disfunción sexual. Los agentes bloqueantes α-adrenérgicos, como la fenoxibenzamina y fentolamina, pueden causar fracaso eyaculatorio o eyaculación retrógrada. En la disfunción sexual también se implicaron los bloqueantes β-adrenérgicos, tal vez debido a sus efectos colaterales centrales, como sedación, alteraciones del sueño y depresión. Asimismo, se confirmó la acción de los diuréticos derivados de la tiazida con efectos muy variados en la potencia, y se ha informado que la espironolactona produce el fracaso eréctil en el 4 a 30% de los pacientes y también se la asoció con disminución de la libido, ginecomastia y mastodinia. Los tranquilizantes mayores o los antipsicóticos pueden disminuir la libido, con fracaso eréctil y disfunción eyaculatoria. Los mecanismos involucrados pueden incluir la sedación, los efectos anticolinérgicos, efecto antidopaminérgico central, acción antagonista α-adrenérgica y la liberación de prolactina. Salvo la trazodona y la bupropión, casi la totalidad de los cuatro tipos principales de antidepresivos (tricíclicos, heterocíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de monoaminooxidasa) causan DE y trastornos eyaculatorios. Se propone que la causa se debe a un aumento de la sensibilidad de los receptores de la 5-HT y adrenérgicos en las neuronas postsinápticas. Los efectos colaterales sexuales en los pacientes que toman tranquilizantes menores pueden ser el resultado de los efectos sedantes centrales de estos agentes.

El hábito de fumar puede inducir vasoconstricción y pérdida venosa peniana debido a su efecto contráctil sobre el músculo liso cavernoso (Junemann y col., 1987). En un estudio de tumescencia peniana nocturna en los fumadores de cigarrillos, Hirshkowitz y col. (1992) informaron una correlación inversa entre la erección nocturna (tanto rigidez como duración) y el número de cigarrillos fumados por día. Los hombres que fumaron más de 40 cigarrillos por día tenían erecciones nocturnas más débiles y más cortas.

El alcohol en cantidades pequeñas mejora la erección y el impulso sexual debido a su efecto vasodilatador y la supresión de la ansiedad; sin embargo, las cantidades grandes pueden causar sedación central, disminución de la libido y DE transitoria. El alcoholismo crónico también puede producir disfunción hepática, disminución de la testosterona y aumento de los niveles de estrógeno y polineuropatía alcohólica que también puede afectar los nervios penianos (Miller y Gold, 1988). En un estudio in vitro con conejos a los que se administró alcohol al 5% durante 6 semanas, Saito y col. (1994) informaron aumento de la contracción del músculo liso y relajación tanto con la estimulación con campo eléctrico como con los vasoconstrictores como fenilefrina y cloruro de potasio pero no con nitroprusiato de sodio, lo que sugiere cambios en la función neurovascular.

La cimetidina, un antagonista del receptor H_2, suprime la libido y produce el fracaso eréctil. Se piensa que actúa como un antiandrógeno y aumenta el nivel de prolactina (Wolfe, 1979). Otros fármacos que producen DE son los estrógenos y los fármacos con efecto antiandrogénico, como el ketoconazol y el acetato de ciproterona. Por último, muchos de los fármacos antineoplásicos pueden provocar pérdida progresiva de la libido, neuropatía periférica, azoospermia y fracaso eréctil.

Disfunción eréctil asociada con la edad, la enfermedad sistémica y otras causas

Varios estudios indican un declive progresivo en la función sexual en los hombres "sanos" con la edad. Masters y Johnson (1977) mencionaron una serie de cambios en los hombres de edad avanzada, que incluyen latencia mayor para la erección, menos erección turgente, pérdida de eyaculación poderosa, volumen eyaculatorio disminuido y período refractario más prolongado. Se informó disminución de la frecuencia y duración de la erección nocturna con el aumento de la edad en un grupo de hombres que tenía relaciones sexuales regulares (Schiavi y Schreiner-Engel, 1988). **Otra investigación también indicó la disminución en la sensibilidad táctil peniana con la edad** (Rowland y col., 1989). La elevación del tono del músculo cavernoso también puede contribuir a la disminución de la respuesta eréctil en los hombres de edad avanzada (Christ y col., 1990). En un estudio, se informó la disminución de testosterona en los hombres ancianos impotentes en asociación con niveles de gonadotrofinas relativamente normales, sugestivo de disfunción hipotálamo-hipofisaria (Kaiser y col., 1988). En estudios en animales, Garban y col. (1995) informaron disminución en la actividad de la NOS en el tejido peniano de ratas senescentes. En un estudio in vitro de tejido peniano de conejos viejos, Ragazzi y col. (1996) informaron el aumento de la contractilidad con noradrenalina y de la relajación con adenosina y ATP, pero un efecto relajante disminuido con la acetilcolina, y concluyeron que el envejecimiento afecta de manera selectiva la liberación de NO mediado por el endotelio a partir de la estimulación colinérgica. Hass y col. (1998) proponen que el defecto está a nivel de la interacción calcio-eNOS.

Se estimó que la DE se produce en el 35 a 75% de los hombres con diabetes mellitus, con un comienzo a edad más temprana que en los que no padecen diabetes. El deterioro de la función sexual fue el primer síntoma en el 12% de los diabéticos. Se encontró que la incidencia de la DE en la diabetes depende de la edad: 15% a los 30 años y 55% a los 34 a 60 años. La diabe-

tes puede causar DE por sus efectos sobre el SNC y nervios periféricos, la producción de andrógenos, los factores psicológicos, la integridad vascular y la función del músculo liso y del endotelio. Un estudio con ecografía dúplex después de la inyección intracarvenosa reveló una prevalencia elevada (>75%) de insuficiencia arterial peniana entre los hombres diabéticos con DE (Wang y col., 1993). El cambio anatomopatológico en las arterias cavernosas (Michal y Ruzbarsky, 1980), el cambio ultrastructural en el músculo liso cavernoso (Mersdorf y col., 1991) y el deterioro de la relajación del músculo liso corpóreo dependiente del endotelio (Saenz de Tejada y col., 1989a) también se mencionaron en muestras penianas obtenidas de hombres diabéticos con ED. En un estudio polisomnográfico, Hirshkowitz y col. (1990) informaron que los hombres impotentes con diabetes tienen menor cantidad de erecciones durante el sueño, tumescencia durante un tiempo más corto, disminución de la rigidez peniana, disminución de la respuesta de la frecuencia cardíaca a la respiración profunda y presión arterial peniana más baja que los hombres no diabéticos comparados por edad. Este estudio llegó a la conclusión de que están implicados factores neurológicos y vasculares y que la diabetes puede acelerar en cierta medida los procesos fisiopatológicos relacionados con la edad.

Se realizaron varios experimentos en animales con diabetes inducida por estreptozocina y mesoxalilurea. **Los mecanismos de DE propuestos en los animales diabéticos puede resumirse del siguiente modo: 1) deterioro de la síntesis de NO; 2) aumento de los sitios de unión al receptor B endotelina y cambios ultraestructurales; 3) aumento de los niveles de los radicales libres de oxígeno y lesión por estrés oxidativo** (Keegan y col., 1999); **4) degeneración selectiva de los nervios nitrérgicos dependiente del NO** (Sullivan y col., 1997; Cellek y col., 1999); **y 5) nivel elevado de productos finales avanzados de la glucosilación** (Seftel y col., 1997).

La hiperlipidemia y la aterosclerosis son factores contribuyentes importantes de la DE. La hiperlipidemia es un factor de riesgo bien conocido para la aterosclerosis. Incrementa el depósito de lípidos en las lesiones vasculares, lo que causa aterosclerosis y por último, oclusión. Las lesiones ateroscleróticas pueden extenderse a las arterias pudendas internas o cavernosas y reducir el flujo. Además, la hiperlipidemia también puede causar disfunción del músculo liso cavernoso y del endotelio. **En el modelo de conejo con aterosclerosis e hipercolesterolemia, se considera que la disminución en la actividad de la NOS y la mayor producción de tromboxano contráctil y prostaglandina es la causa del deterioro en la relajación del músculo liso en respuesta a la estimulación eléctrica** (Azadzoi y Saenz de Tejada, 1991; Azadzoi y col., 1999). **Otros autores propusieron que el deterioro de la relajación del músculo liso mediada por NO en la hipercolesterolemia puede ser causado por el efecto contráctil de las lipoproteínas de baja densidad oxidadas, la liberación de radicales superóxido y el aumento en la producción de inhibidores de la NOS** (Kim SC y col., 1997; Ahn y col., 1999). **Además, los estudios ultraestructurales de conejos alimentados con colesterol también revelaron cambios ateroscleróticos tempranos en el cuerpo cavernoso** (Kim JH y col., 1994b).

La hipertensión es otro factor de riesgo bien reconocido de aterosclerosis; en una serie de hombres impotentes se mencionó una prevalencia de alrededor del 45% (Rosen y col., 1991). **Sin embargo, en la hipertensión, el aumento de la presión arterial en sí no deteriora la función eréctil; es más, se considera que la causa se debe a las lesiones estenóticas arteriales** (Hsieh y col., 1989). Un estudio demostró que está comprometida la disponibilidad de NO debido a la producción de sustancias vasoconstrictoras derivadas de la ciclooxigenasa y activación del NO mediada por el receptor de endotelina B reducida (Taddei y col., 2000). Además del aumento de la resistencia vascular periférica, la alteración en la arquitectura del vaso, que produce aumento de la relación pared:luz y la reducción en la capacidad de dilatación, también pueden contribuir a la impotencia en los pacientes hipertensos.

La insuficiencia renal crónica con frecuencia se asocia con disminución de la función eréctil, deterioro de la libido e infertilidad. En un estudio cuando los pacientes con uremia comenzaron con diálisis de mantenimiento, el 50% era impotente (David y Koyle, 1990). En otro se encontró enfermedad oclusiva de la arteria cavernosa en el 78% de los pacientes y en el 90% disfunción venooclusiva (Kaufman y col., 1994). Es probable que el mecanismo se deba a factores múltiples: disminución de los niveles de testosterona y elevación de los de prolactina, diabetes mellitus, insuficiencia vascular, medicaciones múltiples, neuropatía autónoma y somática y estrés psicológico (Nogues y col., 1991). Después del trasplante renal exitoso, entre el 50 y 80% de los pacientes retornó a su potencia anterior a la enfermedad (Salvatierra y col., 1975).

En los pacientes con enfermedad pulmonar grave a menudo se agrava la disnea durante la relación sexual. Los individuos con angina de pecho, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio pueden tornarse impotentes por ansiedad, depresión o insuficiencia arterial. Otras enfermedades sistémicas como cirrosis hepática, esclerodermia, debilitación crónica y caquexia pueden causar DE.

PRIAPISMO

El priapismo es una afección patológica que consiste en la erección peniana persistente más allá de la estimulación sexual o no relacionada con ella. Excepto en los casos del tipo no isquémico, a menudo el priapismo se acompaña por dolor y sensibilidad a la palpación. Puede afectar a todos los grupos etarios, incluso al recién nacido, pero la incidencia máxima se observa en las edades de 5 a 10 y de 20 a 50 años. En el grupo más joven, se relaciona con más frecuencia con la enfermedad de células falciformes o neoplasias; en el grupo de más edad, más a menudo con agentes farmacológicos (Hashmat y Rehman, 1993). La mayoría de los incidentes se produce durante la tumescencia peniana nocturna, cuando el músculo liso está relajado y los canales venosos están compri-

midos. Algunos casos aparecen después de la actividad sexual prolongada, picadura de insectos o abuso de drogas. De manera típica, el priapismo afecta solo los cuerpos cavernosos (en casos muy raros, también está comprometido el cuerpo esponjoso).

Clasificación

Tradicionalmente, el priapismo fue clasificado como primario o idiopático y secundario. Desde el punto de vista hemodinámico, puede ser separado en dos tipos distintos: isquémico (venooclusivo) y no isquémico (arterial). **El priapismo isquémico es la forma más común; se observa una erección rígida, dolorosa, caracterizada por la ausencia del flujo de sangre cavernoso. El priapismo isquémico que dura más de 4 horas es un síndrome del compartimiento que requiere intervención médica de urgencia. El no isquémico es una forma menos común causada por el aflujo cavernoso no regulado. Por lo general la erección no alcanza la rigidez completa y no es dolorosa.** El priapismo también puede presentarse como un cuadro agudo, intermitente (recurrente/espasmódico), o crónico (por lo común en el tipo de flujo elevado) (Hashmat y Rehman, 1993). En el pene normal, los niveles de gases en sangre del cuerpo cavernoso fláccido son similares a los de la sangre venosa sistémica y alcanzan el nivel arterial durante la erección. Todos los casos de priapismo comienzan con la erección fisiológica y los cuerpos están llenos con sangre bien oxigenada. En el priapismo no isquémico, esta situación persiste, mientras que en el priapismo isquémico, los gases en sangre comienzan a mostrar signos de isquemia y acidosis después de 4 horas. Sin embargo, en estos últimos pacientes, también puede obtenerse sangre bien oxigenada durante la fase de resolución (ya sea espontánea o inducida por medicación o un procedimiento de desviación). Cuando se duda, el estudio con ecografía dúplex puede ser muy útil para realizar el diagnóstico diferencial.

Hauri y col. (1983) demostraron que, en el priapismo isquémico, el drenaje venoso en la cavernosografía se demora y solo las arterias dorsal y bulbar están opacificadas (no las arterias cavernosas) en la arteriografía. En el priapismo no isquémico, la cavernosografía y la arteriografía muestran el drenaje venoso rápido y mezcla de sangre focal en el cuerpo cavernoso proveniente de la ruptura de la arteria cavernosa.

Causas

En una revisión de la bibliografía mundial, Pohl y col. (1986) informaron factores etiológicos de 230 casos: un tercio era idiopático, 21% estaba asociado con abuso de alcohol o farmacoterapia, 12% con traumatismo perineal y 11% con anemia de células falciformes (cuadro 45-5). Estas incidencias están claramente afectadas por la demografía. En una serie norteamericana, la enfermedad de células falciformes fue la causa en el 23% de los casos adultos y en el 63% del priapismo pediátrico (Nelson y Winter, 1977). En conjunto, el 46% de los casos fueron idiopáticos, todos con episodios anteriores.

Cuadro 45-5. *Etiología del priapismo*

Idiopática (primaria)
Secundaria
Tromboembólica (anemia de células falciformes y rasgo, leucemia, embolia grasa, talasemia, ¿actividad sexual prolongada?)
Neurógena (lesiones de la médula espinal, compresión de la cola de caballo, neuropatía autónoma, estenosis espinal, anestesia)
Neoplásica (cáncer metastásico: próstata, vejiga, pulmón, riñón)
Traumática (perineal o genital) (por lo común produce priapismo de flujo alto)
Iatrogénica (inyección intracarvenosa, cirugía de derivación arteriovenosa o arteriocavernosa)
Infecciosa o tóxica (paludismo, rabia, picadura de escorpión)
Medicaciones y sustancias químicas (véase cuadro 45-6)

Anemia de células falciformes. La enfermedad de células falciformes afecta al 8% de los afroamericanos. En una revisión de 321 pacientes pediátricos, Tarry y col. (1987) encontraron una incidencia del 6,4% de priapismo entre sus pacientes clínicos con enfermedad de células falciformes. La drepanocitosis de los glóbulos rojos y más tarde, la sedimentación de sangre se produce dentro de los cuerpos cavernosos, quizá como resultado de la adhesión endotelial anormal, la acidosis leve que acompaña la hipoventilación durante el sueño o el traumatismo leve con la masturbación y la relación sexual. Cuando los canales venosos están comprimidos al máximo durante la tumescencia peniana nocturna, la sedimentación de los glóbulos rojos pueden bloquear las vénulas subalbugíneas microscópicas y activan la venooclusión difusa. En un estudio de adultos con enfermedad de células falciformes, homocigotos, en una clínica jamaicana, los ataques nocturnos con recurrencia de priapismo y duración de 2 a 6 horas afectaron al 42% (Serjeant y col., 1985). Estos ataques que comienzan poco después de la pubertad y no se relacionan con otras crisis vasooclusivas, pueden producirse durante semanas para culminar en un episodio mayor que dura 3 a 5 días. Anecdóticamente, los pacientes pediátricos a menudo logran con posterioridad la capacidad eréctil pero los adultos no la recuperan. Por lo general, la historia natural del priapismo por células falciformes es recurrente. Si bien casi todos los casos son del tipo isquémico, se publicaron dos casos de priapismo no isquémico en esta enfermedad (Ramos y col., 1995).

Inyección intracavernosa. La inyección de sustancias vasoactivas en los cuerpos cavernosos es la causa más probable de confrontación entre los urólogos en la actualidad y en el futuro. La vía común final para el tratamiento con fármacos intracarvenosos es la relajación del músculo liso. Si bien los canales venosos están temporalmente comprimidos durante la erección inducida por fármacos, deben volver a abrirse cuando el músculo liso recupera su contractilidad. En los casos de sobredosis o de una sensibilidad elevada a los fármacos, los músculos lisos no recuperan la contractilidad; por lo tanto se produce el priapismo.

En una revisión de la bibliografía de casos en todo el mundo en los que se utilizó la inyección intracavernosa de papaverina para el diagnóstico y tratamiento de la impotencia, Jiinemann y Aiken (1989) encontraron que el 5,3% de los casos de priapismo era el resultado de la

comprobación diagnóstica inicial y el 0,4% del tratamiento en el hogar. La mayoría de estas erecciones prolongadas se producía entre los pacientes con impotencia neurógena o psicógena.

Trastornos neurológicos. Durante siglos, se notó que el priapismo se producía en las víctimas de ahorcamiento. También se informaron en la estenosis lumbar, síndrome de compresión de la cola de caballo, lesión de la médula espinal y hernia de disco. Es probable que estas situaciones aumenten la liberación de neurotransmisores inductores de la erección desde los nervios parasimpáticos o interfieran en la descarga tónica del sistema nervioso simpático. La erección persistente puede aparecer durante la preparación con cepillado de pacientes bajo anestesia epidural o general y puede interferir en la cirugía transuretral (Van Arsdalen y col., 1983). Es probable que esta respuesta exagerada a la estimulación genital (erección refleja) sea el resultado del bloqueo del impulso inhibitorio central por la anestesia. No obstante, esta condición rara vez persiste después de que la anestesia ha finalizado (Van Arsdalen y col., 1983).

Procesos malignos. Si bien la infiltración maligna en sí no produce priapismo, es concebible que el drenaje venoso pueda estar obstruido o que la sustitución parcial de los sinusoides pueda favorecer la estasis y la trombosis en el tejido remanente, que a menudo se presenta como erección anormal con dolor (Wilson y Staff, 1982; Powell y col., 1985). Se informó que los siguientes procesos malignos pueden producir metástasis en el pene y causar priapismo: leucemia (Bhatia y col., 1992), carcinoma de próstata (Schroeder-Printzen y col., 1994), carcinoma renal (Puppo y col., 1992) y melanoma (Sagar y Retsas, 1992).

Farmacoterapia. Los fármacos antihipertensivos como hidralazina, guanetidina y prazosín (Rubin, 1968), los fármacos antipsicóticos del grupo de la fenotiazina, sobre todo clorpromazina (Dorman y Schmidt, 1976) y los antidepresivos (en especial trazodona [Priapism with trazodone, 1984]) se asociaron con erección prolongada. En el cuadro 45-6 se resumen los fármacos que inducen priapismo.

En un estudio en animales, la inyección intracarvenosa de trazodona y clorpromazina produjo un aumento del flujo arterial, resistencia venosa y erección en el modelo canino (Abber y col., 1987). La inyección de un metabolito de trazodona, *m*-clorofenilpiperazina, produjo aumento de la descarga de los nervios cavernosos en los experimentos en ratas, lo que indica el posible efecto central (Steers y de Groat, 1989). En voluntarios, la trazodona prolongó la erección peniana nocturna y la fase de detumescencia (Saenz de Tejada y col., 1991).

Se sugiere que el mecanismo del priapismo para estos fármacos se relaciona con un bloqueo α-adrenérgico o la estimulación de los receptores serotonérgicos 2c/1d. No obstante, se produce solo en un porcentaje pequeño de pacientes que toman estos antipsicóticos o medicaciones antihipertensivas y no es específico de la dosis, un hecho que resalta la importancia de la desregulación del sistema autónomo.

Nutrición parenteral total. Varios autores comunicaron el priapismo asociado con la nutrición parenteral total (Klein y col., 1985; Ekstrom y Olsson, 1987), en cada caso después de la administración de una emulsión grasa (Intralipid) al 20% por vía intravenosa. Algunos pacientes describen episodios recurrentes varias horas después. Estos acontecimientos se asemejan al priapismo con recurrencia notado entre los pacientes con células falciformes. Cuando se realiza la aspiración se describe la presencia de sangre venosa oscura, lo que sugiere el tipo isquémico. Se propusieron varios mecanismos causales: 1) aumento directo en la coagulabilidad de la sangre, 2) efecto adverso en los elementos celulares de la sangre y 3) embolia grasa. Para evitarlo, se recomienda el empleo de una emulsión grasa al 10%, con infusión lenta y mezclada con soluciones de aminoácidos/dextrosa para prolongar el tiempo de administración.

Cuadro 45-6. *Informes que vinculan fármacos con priapismo*

Antidepresivos
Bupropióno (Levenson, 1995)
Trazodona (Saenz de Tejada y col., 1991)
Fluoxetina (Murray y Hooberman, 1993)
Sertralina y litio (Mendelson y Franko, 1994)
Antipsicóticos
Clozapina (Rosen y Hanno, 1992; Seftel y col., 1992)
Tranquilizantes
Mesoridazina (Starck y col., 1994)
Perfenazina (Tejera y Ramos-Lorenzi, 1992)
Agentes ansiolíticos
Hidroxizina (Thavundayil y col., 1994)
Psicotrópicos
Clorpromazina (Jackson y Walker, 1991)
Bloqueantes α-adrenérgicos
Prazosin (Yaqoob y col., 1991)
Hormonas
Hormona liberadora de gonadotrofina (en pacientes con hipogonadismos) (Whalen y col., 1991)
Anticoagulantes
Heparina
Warfarina
Drogas de abceso
Cocaína (intranasal; Fiorelli y col., 1990) (tópica, Rodrigues-Blaquez y col., 1990)
Alcohol

Traumatismos. La laceración de la arteria cavernosa o de sus ramas dentro del cuerpos cavernosos, por traumatismo o inyección intracarvenosa, puede producir la acumulación no regulada de sangre en los espacios sinusoidales con el priapismo consiguiente. El priapismo no isquémico después del traumatismo perineal cerrado habitualmente tiene un comienzo tardío (Ricciardi y col., 1993). **La lesión del tejido eréctil y de la arteria cavernosa o de sus ramas no producen priapismo hasta que el paciente tenga erecciones nocturnas, momento en el cual la vasodilatación causa la ruptura de la arteria dañada y produce un flujo alto no regulado dentro de los cuerpos cavernosos.** Sin em-

bargo, los canales venosos son capaces de compensar en parte el aumento del flujo y el resultado es una erección menos rígida sin isquemia ni dolor. En algunos casos, después de que el tejido necrótico se elimina, se forma una rama arterial rota que conduce a una cavidad. Por lo común, este hallazgo indica la lesión más grave y el retorno menos completo de la potencia.

Fisiopatología

Los primeros trabajos con microscopia óptica revelaron que, días después del priapismo idiopático y secundario, el tejido corpóreo se tornaba espeso, edematoso y por último fibrótico (Hinman, 1960). La secuela natural del priapismo prolongado es la impotencia, quizá con cierta conservación de la capacidad eréctil en los pilares proximales. **Los estudios por microscopia electrónica realizados por Spycher y Hauri (1986) demostraron la presencia de edema trabecular intersticial después de 12 horas de priapismo, con la destrucción del endotelio sinusoidal, la exposición de la membrana basal y la adherencia de plaquetas a las 24 horas. A las 48 horas, se observan trombos en los espacios sinusoidales y los hallazgos histopatológicos en las células del músculo liso varían de la necrosis franca a la transformación celular similar a fibroblastos.**

El priapismo isquémico es un fracaso del mecanismo de la detumescencia de causas diversas, entre las que se mencionan la liberación excesiva de neurotransmisores, el bloqueo del drenaje venoso, la parálisis del mecanismo de detumescencia intrínseco y la relajación prolongada de los músculos lisos intracarvenosos. El resultado es el aumento persistente de la presión intracavernosa de 80 a 120 mm Hg y el agravamiento gradual del estado isquémico. Normalmente, el dolor no cede hasta que hayan pasado 4 a 6 horas. El grado de isquemia es función de la duración de la oclusión venosa.

El estudio de Broderick y col. (1994) en tiras de músculo cavernoso de conejo reveló varios resultados interesantes que pueden explicar en parte el deterioro fisiológico observado en el priapismo isquémico: 1) la anoxia eliminó la actividad contráctil espontánea y redujo la tensión basal a un mínimo, 2) en condiciones de anoxia, los agonistas α-adrenérgicos produjeron respuestas contráctiles fásicas que se sostienen de manera deficiente (la anoxia elimina la respuesta contráctil tónica a la fenilefrina) y 3) bajo condiciones de anoxia, la estimulación con campo eléctrico del músculo liso cavernoso contraído previamente con fenilefrina produjo la contracción en lugar de la relajación observada en el estado con tensión normal de oxígeno. Se propone que el deterioro de la respuesta contráctil en la anoxia perpetúa la erección con el agravamiento adicional del estado isquémico. La hipoxia causa un aumento simultáneo del calcio intracelular y de la relajación; Kim y col. (1996) proponen que es la consecuencia de la inhibición de la fosforilación oxidativa con la pérdida de fosfatos de alta energía, necesarios para la homeostasis del calcio y el mecanismo contráctil del músculo liso de los cuerpos cavernosos.

Moon y col. (1999) también demostraron el deterioro de la respuesta contráctil del músculo liso peniano en condiciones de acidosis metabólica. En otros modelos animales de priapismo isquémico, Evliyaoglu y col. (1997) mostraron un aumento en la producción de derivados de la peroxidación de los lípidos tanto en el grupo isquémico como en el isquémico/reperfundido y Ul-Hasan y col. (1998) demostraron un aumento en la expresión del gen que codifica el factor transformante del crecimiento-β_1 después de varias horas de priapismo inducido por papaverina.

Uno de los aspectos más llamativos de la sangre peniana es la falta de trombosis, incluso después de varios días de priapismo de flujo bajo. En un estudio actividades coagulantes y fibrinolíticas de la sangre en el cuerpo cavernoso durante la erección inducida por fármacos, Rolle y col. (1991) comunicaron que la actividad fibrinolítica cavernosa es tres veces más alta que en sangre periférica. Durante la erección prolongada, se induce la fibrinólisis que produce una coagulopatía local.

Una variante interesante es el priapismo recurrente como secuela de un episodio de priapismo (Levine y col., 1991). La frecuencia puede variar de varias veces por día a una vez cada varios meses y puede ser discapacitante. Se sugiere que un episodio inicial de priapismo isquémico produce la alteración funcional de los mecanismos adrenérgicos o de los mediados por el endotelio que controlan la detumescencia peniana.

Por definición, todo priapismo comienza como un estado no isquémico. La mayoría de los casos avanza a un trastorno venooclusivo, acidosis y anoxia y luego al priapismo isquémico típico. Sin embargo, en el priapismo no isquémico, el flujo arterial alto continúa, con flujo venoso adecuado y cuerpos cavernosos bien oxigenados. La causa más común de esta afección es el traumatismo cerrado perineal o genital (Witt y col., 1990). El comienzo habitualmente se demora hasta que la erección nocturna o sexual produce el "estallido" del segmento arterial lesionado (Ricciardi y col., 1993). Dado que los canales venosos están abiertos, la erección es comprimible y puede variar de la tumescencia leve a la rigidez casi completa. El dolor es raro porque el tejido no está isquémico. Algunos pacientes pueden tener una erección adicional con la estimulación sexual, pero la mayoría en realidad se presenta con la queja de impotencia. Por lo general, el tejido eréctil parece normal incluso después de 3 años de priapismo persistente (Brock y col., 1993). La mayoría de los pacientes con priapismo no isquémico puede recobrar la erección adecuada después de la embolización o ligado quirúrgico de la arteria rota, pero puede tomar semanas a meses (Bastuba y col., 1994) antes de que reaparezca la erección completa.

PERSPECTIVAS

En la década de 1990 observamos una explosión continua de información nueva acerca de la fisiología de la erección peniana y la fisiopatología de la DE y del priapismo. Estos descubrimientos no solo mejoran nuestra comprensión del proceso mórbido sino que también proporcionan una base sólida para mejorar el diagnóstico y el tratamiento. Es de esperar que la aplicación de nuevas

herramientas de investigación y la información que brinda la biología molecular, la transducción de señales y los factores de crecimiento permitan que la investigación de la función y disfunción eréctil llegue a un nivel superior en el futuro cercano.

BIBLIOGRAFÍA

Aboseif S, Shinohara K, Breza J, et al: Role of penile vascular injury in erectile dysfunction after radical prostatectomy. Br J Urol 1994;73: 75-82.

Adaikan PG, Ratnam SS: Pharmacology of penile erection in humans. Cardiovasc Intervent Radiol 1988;11:191-194.

Ahn TY, Gomez-Coronado D, Martinez V, et al: Enhanced contractility of rabbit corpus cavernosum smooth muscle by oxidized low density lipoproteins. Int J Impot Res 1999;11:9-14.

Andersen KV, Bovim G: Impotence and nerve entrapment in long distance amateur cyclists. Acta Neurol Scand 1997;95:233-240.

Andersson K-E, Wagner G: Physiology of penile erection. Physiol Rev 1995;75:191-236.

Aoki H, Matsuzaka J, Yeh KM, et al: Involvement of vasoactive intestinal peptide (VIP) as a humoral mediator of penile erectile function in the dog. J Androl 1994;15:174-182.

Argiolas A: Oxytocin stimulation of penile erection: Pharmacology, site, and mechanism of action. Ann N Y Acad Sci 1992;652:194-203.

Azadzoi KM, Kim N, Brown ML, et al: Endothelium-derived nitric oxide and cyclooxygenase products modulate corpus cavernosum smooth muscle tone. J Urol 1992:147:220-225.

Azadzoi KM, Krane RJ, Saenz de Tejada I, et al: Relative roles of cyclooxygenase and nitric oxide synthase pathways in ischemia-induced increased contraction of cavernosal smooth muscle. J Urol 1999;161: 1324-1328.

Azadzoi KM, Park K, Andry C, et al: Relationship between cavernosal ischemia and corporal veno-occlusive dysfunction in an animal model. J Urol 1997;157:1011-1017.

Azadzoi KM, Saenz de Tejada I: Hypercholesterolemia impairs endothelium-dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. J Urol 1991;146:238-240.

Azadzoi KM, Vlachiotis J, Pontari M, Siroky MB: Hemodynamics of penile erection: III. Measurement of deep intracavemosal and subtunical blood flow and oxygen tension. J Urol 1995,153:521-526.

Bagdy G, Kalogeras KT, Szemeredi K: Effect of 5-HTIC and 5-HT2 receptor stimulation on excessive grooming, penile erection and plasma oxytocin concentrations. Eur J Pharmacol 1992,229:9-14.

Ballard SA, Gingell CJ, Tang K, et al: Effects of sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes. J Urol 1998; 159:2164-2171.

Bancroft J: Psychogenic erectile dysfunction–a theoretical approach. Int J Impot Res 2000;12:S46-S48.

Bejin A: Épidémiologie de l'éjaculation prematurée et de son cumul avec la dysfunction érectile. Andrologie 1999;9:211.

Bemelmans BL, Meuleman EJ, Anten BW, et al: Penile sensory disorders in erectile dysfunction: Results of comprehensive neuro-urophysiological diagnostic evaluation in 123 patients. J Urol 1991;146:777-782.

Beyer C, Gonzalez-Mariscal G: Effects of sex steroids on sensory and motor spinal mechanisms. Psychoneuroendocrinology 1994; 19: 517-527.

Bitsch M, Kromann-Andersen B, Schou J, Sjontoft E: The elasticity and the tensile strength of tunica albuginea of the corpora cavernosa. J Urol 1990; 1943:642-644.

Bivalacqua TJ, Diner EK, Novak TE, et al: A rat model of Peyronie's disease associated with a decrease in erectile activity and an increase in inducible nitric oxide synthase protein expression. J Urol 2000; 163:1992-1998.

Blanco R, Saenz de Tejada I, Goldstein I, et al: Cholinergic neurotransmission in human corpus cavemosum: II. Acetylcholine synthesis. Am J Physiol 1988;254:H468-H472.

Bochdalek V: Ergebnesse uber einem bis getzt uberschenen Teil des Erektion sapparates des Penis und der Clitoris. Vierteljahrschr Prakt Heilunde 1854;43:115.

Bors E, Comarr AE: Neurological disturbances in sexual function with special reference to 529 patients with spinal cord injury. Urol Surv 1960; 10:191-222.

Bosch RJ, Benard F, Aboseif SR, et al: Penile detumescence: Characterization of three phases. J Urol 1991;146:867-871.

Brenot PH: Male Impotence–A Historical Perspective. France, L'Esprit du Temps. 1994.

Breza J, Aboseif SR, Orvis BR, et al: Detailed anatomy of penile neurovascular structures: Surgical significance. J Urol 1989;141:437-443.

Brock G, Nunes L, Padma-Nathan H, et al: Nitric oxide synthase: A new diagnostic tool for neurogenic impotence. Urology 1993;42:412-417.

Buffum J: Pharmacosexology: The effects of drugs on sexual function: A review. J Psychoactive Drugs 1982;14:5-44.

Burnet AL, Lowenstein CJ, Bredt DS, et al: Nitric oxide: A physiologic mediator of penile erection. Science 1992;257:401-403.

Burnet AL, Nelson RJ, Calvin DC, et al: Nitric oxide-dependent penile erection in mice lacking neuronal nitric oxide synthase. Mol Med 1996;2:288-296.

Burnet AL, Tillman SL, Chang TS, et al: Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. J Urol 1993;150:73-76.

Campos de Calvalho AC, Roy C, et al: Gap junctions formed of connexin 43 are found between smooth muscle cells of human corpus cavernosum. J Urol 1993;149:1568-1575.

Carrier S, Brock G, Kour NW, Lue TF: Pathophysiology of erectile dysfunction. Urology 1993;42:468-481.

Carrier S, Zvara P, Nunes L, et al: Regeneration of nitric oxide synthase-containing nerves after cavernous nerve neurotomy in the rat. J Urol 1995; 153:1722-1727.

Catalona WJ, Bigg SW: Nerve-sparing radical prostatectomy: Evaluation of results after 250 patients. J Urol 1990;143:538-543.

Cellek S, Rodrigo J, Lobos E, et al: Selective nitrergic neurodegeneration in diabetes mellitus–a nitric oxide-dependent phenomenon. Br J Pharmacol 1999;128:1804-1812.

Cerami A, Vlassara H, Brownlee M: Glucose and aging. Sci Am 1987; 256:90-96.

Chapelle PA, Durand J, Lacert P: Penile erection following complete spinal cord injury in man. Br J Urol 1980,52:216-219.

Chew KK, Earle CM, Stuckey BG, et al: Erectile dysfunction in general medicine practice: Prevalence and clinical correlates. Int J Impot Res 2000: 12:41-45.

Chinkers M, Garbers DL: Signal transduction by guanylyl cyclases. Annu Rev Biochem 1990;60:553-575.

Christ GJ, Brink PR, Melman A, Spray DC: The role of gap junctions and ion channels in the modulation of electrical and chemical signals in human corpus cavernosum smooth muscle. Int J Impot Res 1993:5: 77-96.

Christ GJ, Maayani S, Valcic M, Melman A: Pharmacologic studies of human erectile tissue: Characteristics of spontaneous contractions and alterations in alpha-adrenoceptor responsiveness with age and disease in isolated tissues. Br J Pharmacol 1990;101:375-381.

Christ GJ, Moreno AP, Melman A, Spray DC: Gap junction-mediated intercellular diffusion of Ca^{2+} in cultured human corporal smooth muscle cells. Am J Physiol 1992;263:C373-383.

Christ GJ, Moreno AP, Parker ME, et al: Intercellular communication through gap junctions: A potential role in pharmacomechanical coupling and syncytial tissue contraction in vascular smooth muscle isolated from the human corpus cavernosum. Life Sci 1991;49:PL195-PL200.

Christensen GC: Angioarchitecture of the canine penis and the process of erection. Am J Anat 1954;95:227-250.

Chuang AT, Strauss JD, Steers WD, Murphy RA: cGMP mediates corpus cavernosum smooth muscle relaxation with altered cross-bridge function. Life Sci 1998;63:185-194.

Clark JT, Smith ER, Davidson JM: Evidence for modulation of sexual behavior by alpha-adrenoceptors in male rats. Neuroendocrinology 1985;41:36-43.

Conti G: L'erection du penis humain et ses bases morphologico-vasculaires. Acta Anat 1952;14:217-262.

Courtois FJ, MacDougall JC, Sachs BD: Erectile mechanism in paraplegia. Physiol Behav 1993;53:721-726.

Dalkin BL, Carter MF: Venogenic impotence following dermal graft repair for Peyronie's disease. J Urol 1991;146:849-851.

Danjou P, Alexandre L, Warot D, et al: Assessment of erectogenic properties of apomorphine and yohimbine in man. Br J Clin Pharmacol 1988;26:733-739.

David KRD, Koyle M: Impotence in chronic renal failure. In Rajfer Y (ed): Common Problems in Infertility and Impotence. Chicago, Year Book Medical, 1990, pp 368-375.

de Groat WC, Booth AM: Neural control of penile erection. In Maggi CA (ed): The Autonomic Nervous System, Chapter 13, Nervous Control of the Urogenital System. London, Harwood, 1993, pp 465-513.

Deysach LJ: Comparative morphology of erectile tissue of penis with especial emphasis on probable mechanism of erection. Am J Anat 1939;64:111.

Diederichs W, Stief CG, Benard F, et al: The sympathetic role as antagonist of erection. Urol Res 1991a;19:123-126.

Diederichs W, Stief CG, Lue TF, Tanagho EA: Norepinephrine involvement in penile detumescence. J Urol 1990;143:1264-1266.

Diederichs W, Stief CG, Lue TF, Tanagho EA: Sympathetic inhibition of papaverine induced erection. J Urol 1991b;146:195-198.

Diokno AC, Brown MB, Herzog AR: Sexual function in the elderly. Arch Intern Med 1990;150:197-200.

DiSanto ME, Wang Z, Menon C, et al: Expression of myosin isoforms in smooth muscle cells in the corpus cavernosum penis. Am J Physiol 1998;275:C976-C987.

Dorr L, Brody M: Hemodynamic mechanisms of erection in the canine penis. Am J Physiol 1967;213:1526.

Draznin MB, Rapoport RM, Murad F: Myosin light chain phosphorylation in contraction and relaxation of intact rat thoracic aorta. Int J Biochem 1986; 18:917-928.

Eardley I, Kirby RS: Neurogenic impotence. In Kirby RS, Carson CC, Webster GD (ed): Impotence: Diagnosis and Management of Male Erectile Dysfunction. Oxford, Butterworth-Heinemann, 1991, pp 227-231.

Escrig A, Marin R, Mas M: Repeated PGEI treatment enhances nitric oxide and erection responses to nerve stimulation in the rat penis by upregulating constitutive NOS isoforms. J Urol 1999;162:2205-2210.

Fan SF, Bnnk PR, Melman A, Christ GJ: An analysis of the maxi-K^+(K-Ca) channel in cultured human corporal smooth muscle cells. J Urol 1995;153:818-825.

Fan SF, Christ GJ, Melman A, Brink PR: A stretch-sensitive Cl^- channel in human corpus cavernoosal myocytes. Int J Impot Res 1999;11: 1-7.

Fawcett L, Baxendale R, Stacey P, et al: Molecular cloning and characterization of a distinct human phosphodiesterase gene family: PDE11A. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97:3702-3707.

Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al: Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994;151:54-61.

Finkle AL, Taylor SP: Sexual potency after radical prostatectomy. J Urol 1981; 125:350.

Fisher DA, Smith JF, Pillar JS, et al: Isolation and characterization of PDE9A, a novel human cGMP-specific phosphodiesterase. J Biol Chem 1998 273:15559-15564.

Foreman MM, Hall JL, Love RL: The role of the 5-HT_2 receptor in the regulation of sexual performance of male rats. Life Sci 1989;45: 1263-1270.

Foreman MM, Wemicke IF: Approaches for the development of oral drug therapies for erectile dysfunction. Semin Urol 1990;8:107-112.

Fugl-Meyer AR, Sjogren Fugl-Meyer K: Sexual disabilities, problems and satisfaction in 18-74 years old Swedes. Scand J Sexol 1999;2:79.

Ganong WF: Neural basis of instinctual behavior and emotions. In Ganong WF (ed): Review of Medical Physiology, 19th ed. Stamford, Conn, Appleton & Lange, 1999a, pp 244-254.

Ganong WF: Synaptic and junctional transmission. In Ganong WF (ed): Review of Medical Physiology, 19th ed. Stamford, Conn, Appleton & Lange, 1999b, pp 80-112.

Garban H, Vernet D, Freedman A, et al: Effect of aging on nitric oxide-mediated penile erection in rats. Am J Physiol 1995;268:H467-H475.

Giuliano F, Rampin O, Jardin A, Rousseau IP: Electrophysiological study of relations between the dorsal nerve of the penis and the lumbar sympathetic chain in the rat. J Urol 1993;150:1960-1964.

Goldstein AMB, Meehan JP, Zakhary R, et al: New observations on the microarchitecture of the corpora cavernosa in man and possible relationship to mechanism of erection. Urology 1982;20:259-266.

Goldstein AMB, Padma-Nathan H: The microarchitecture of the intracavernosal smooth muscle and the cavernosal fibrous skeleton. J Urol 1990;144:1145-1146.

Goldstein I, Feldman MI, Deckers PI, et al: Radiation-associated impotence: A clinical study of its mechanism. JAMA 1984;251:903-910.

Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al: Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. N Engl J Med 1998;338:1397-1404.

Graham CW, Regan IB: Blinded clinical trial of testosterone enanthate in impotent men with low or low-normal serum testosterone levels. Int J Impot Res 1992;4:P144.

Granata AR, Rochira V, Lerchl A, et al: Relationship between sleep-related erections and testosterone levels in men. J Androl 1997;18:522-527.

Gruetter CA, Barry BK, McNamara DB, et al: Relaxation of bovine coronary artery and activation of coronary arterial guanylate cyclase by nitric oxide, nitroprusside and a carcinogenic nitrosamine. J Cyclic Nucleotide Res 1979;5:211-224.

Gupta S, Moreland RB, Munarriz R, et al: Possible role of Na^+-K^+- ATPase in the regulation of human corpus cavernosum smooth muscle contractility by nitric oxide. Br J Pharmacol 1995;116:2201.

Haas CA, Seftel AD, Razmjouei K, et al: Erectile dysfunction in aging: Up-regulation of endothelial nitric oxide synthase. Urology 1998;51:516-522.

Halata Z, Munger BL: The neuroanatomical basis for the protopathic sensibility of the human glans penis. Brain Res 1986;371:205-230.

Hayashi K, Takamizawa K, Nakamura T, et al: Effects of elastase on the stiffness and elastic properties of arterial walls in cholesterol-fed rabbits. Atherosclerosis 1987;66:259-267.

Hedlund H, Andersson K: Comparison of the responses to drugs acting on adrenoreceptors and muscarinic receptors in human isolated corpus cavernosum and cavernous artery. J Auton Pharmacol 1985;5:81-88.

Hedlund H, Andersson K, Fovaeus M, et al: Characterization of contraction-mediating prostanoid receptors in human penile erectile tissues. J Urol 1989;141:182-186.

Hedlund P, Alm P, Andersson KE: NO synthase in cholinergic nerves and NO-induced relaxation in the rat isolated corpus cavernosum. Br J Pharmacol 1999;127:349-360.

Hedlund P, Aszodi A, Pfeifer A, et al: Erectile dysfunction in cyclic GMP-dependent kinase I-deficient mice. Proc Natl Acad Sci U S A 2000:97:2349-2354.

Hirshkowitz M, Karacan I, Howell JW, et al: Nocturnal penile tumescence in cigarette smokers with erectile dysfunction. Urology 1992;39: 101-107.

Hirshkowitz M, Karacan I, Rando KC, et al: Diabetes, erectile dysfunction, and sleep-related erections. Sleep 1990;13:53-68.

Holmquist F, Andersson K, Hedlund H: Actions of endothelin on isolated corpus cavernosum from rabbit and man. Acta Physiol Scand 1990;139:113-122.

Holmquist F, Stief CG, Jonas U, Andersson KE: Effects of the nitric oxide synthase inhibitor NG-nitro-L-arginine on the erectile response to cavernous nerve stimulation in the rabbit. Acta Physiol Scand 1991; 143:299-304.

Hsieh IT, Muller SC, Lue TF: The influence of blood flow and blood pressure on penile erection. Int J Impot Res 1989;1:35-42.

Hsu GL, Brock G, Martinez-Pineiro L, et al: The three-dimensional structure of the human tunica albuginea: Anatomical and ultrastructural levels. Int J Impot Res 1992;4:117-129.

Hsu GL, Brock G, Martinez-Pineiro L, et al: Anatomy and strength of the tunica albuginea: its relevance to penile prosthesis extrusion. J Urol 1994;151:1205-1208.

Hull EM, Eaton RC, Markowski VP, et al: Opposite influence of medial preoptic D1 and D2 receptors on genital reflexes: Implications for copulation. Life Sci 1992;51:1705-1713.

Hunter I: Treité des Maladies Vénériennes. Paris, Mequignon, 1787.

Iacono F, Barra S, DeRosa G, et al: Microstructural disorders of tunica albuginea in patients affected by Peyronie's disease with or without erection dysfunction. J Urol 1993;150:1806-1809.

Iacono F, Barra S, DeRosa G, et al: Microstructural disorders of tunica albuginea in patients affected by impotence. Eur Urol 1994;26:233-239.

Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, et al: Endothelium derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc Natl Acad Sci U S A 1987;84:9265-9269.

Ignarro LI, Bush PA, Buga GM, et al: Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. Biochem Biophys Res Comm 1990;170: 843-850.

Italiano G, Calabro A, Spini S, et al: Functional response of cavernosal tissue to distension. Urol Res 1998;26:39-44.
Jeanty P, Van den Kerchove M, Lowenthal A, De Bruyne H: Pergolide therapy in Parkinson's disease. J Neurol 1984;231:148-152.
Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, et al: Incidence of erectile dysfunction in men ages 40-69: Longitudinal results from the Massachusetts male aging study. J Urol 2000;163:460.
Junemann KP, Aufenanger J, Konrad T, et al: The effect of impaired lipid metabolism on the smooth muscle cells of rabbits. Urol Res 1991:19: 271-275.
Junemann KP, Lue TF, Luo IA, et al: The effect of cigarette smoking on penile erection. J Urol 1987;138:438-441.
Kaiser FE, Viosca SP, Morley JE, et al: Impotence and aging: Clinical and hormonal factors. J Am Geriatr Soc 1988;36:511-519.
Kaufman IM, Hatzichristou DG, Mulhall JP, et al: Impotence and chronic renal failure: A study of the hemodynamic pathophysiology. J Urol 1994;151:612-618.
Keegan A, Cotter MA, Cameron NE: Effects of diabetes and treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on endothelial and neurogenic responses of corpus cavernosum in rats. Diabetologia 1999;42:343-350.
Kifor I, Williams GH, Vickers MA, et al: Tissue angiotensin II as a modulator of erectile function: I. Angiotensin peptide content, secretion and effects in the corpus cavernosum. J Urol 1997;157:1920-5.
Kim ED, Blackbum D, McVary KT: Post-radical prostatectomy penile blood flow: Assessment with color flow Doppler ultrasound. J Urol 1994a;152:2276-2279.
Kim JH, Klyachkin ML, Svendsen E, et al: Experimental hypercholesterolemia in rabbits induces cavernosal atherosclerosis with endothelial and smooth muscle cell dysfunction. J Urol 1994b;151:198-205.
Kim N, Azadzoi KM, Goldstein I, Saenz de Tejada I: A nitric oxide-like factor mediates nonadrenergic-noncholinergic neurogenic relaxation of penile corpus cavernosum smooth muscle. J Clin Invest 1991; 88:112-118.
Kim N, Vardi Y, Padma-Nathan H, et al: Oxygen tension regulates the nitric oxide pathway: Physiological role in penile erection. J Clin Invest 1993;91:437-442.
Kim SC, Kim IK. Seo KK, et al: Involvement of superoxide radical in the impaired endothelium-dependent relaxation of cavernous smooth muscle in hypercholesterolemic rabbits. Urol Res 1997;25:341-346.
Kim SC, Oh MM: Norepinephrine involvement in response to intracorporeal injection of papaverine in psychogenic impotence. J Urol 1992;147:1530-1532.
Kim YC, Kim JH, Davies MG, et al: Modulation of vasoactive intestinal polypeptide (VIP)-mediated relaxation by nitric oxide and prostanoids in the rabbit corpus cavernosum. J Urol 1995;153:807-810.
Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin CE: Sexual Behavior in the Human Male. Philadelphia, WB Saunders, 1948, p 236.
Kiss F: Anatomisch-histologische Untersuchungen uber die Erektion. Z Anat 1921:61:455-521.
Knispel HH, Coessl C, Beckmann R: Nitric oxide mediates neurogenic relaxation induced in rabbit cavernous smooth muscle by electric field stimulation. Urology 1992:40:471-476.
Laumann EO, Paik A, Rosen R: Sexual dysfunction in the United States: Prevalence and predictors. JAMA 1999 21:537.
Leonard MP, Nickel CJ, Morales A: Hyperprolactinemia and impotence: Why, when and how to investigate. J Urol 1989:142:992-994.
Lemer SE, Melman A, Christ GJ: A review of erectile dysfunction: New insights and more questions. J Urol 1993:149:1246-1255.
Levin RM, Hypolite J, Broderick GA: Comparative studies on intracellular calcium and NADH fluorescence of the rabbit corpus cavernosum. Neurourol Urodyn 1994:13:609-618.
Levin RM, Wein AJ: Adrenergic alpha receptors outnumber beta receptors in human penile corpus cavernosum. Invest Urol 1980:18:225-226.
Levine FJ, Greenfield AJ, Goldstein I: Arteriographically determined occlusive disease within the hypogastric-cavernous bed in impotent patients following blunt perineal and pelvic trauma. J Urol 1990;144: 1147-1153.
Lewis RW, Hatzichristou D, Laumann E, McKinlay J: Epidemiology and natural history of erectile dysfunction risk factors including iatrogenic and aging. In Jardin A, Wagner G. Khoury S, Giuliano F (eds): Proceedings of First International Consultation on Erectile Dysfunction. Plymbndge, United Kingdom, Health Publication, 2000, pp 21-51.
Lin CS, Lau A, Tu R, Lue TF: Expression of three isoforms of cGMP-binding cGMP-specific phosphodiesterase (PDE5) in human penile cavernosum. Biochem Biophys Res Commun 2000:268:628-635.
Lizza EF, Rosen RC: Definition and classification of erectile dysfunction: Report of the Nomenclature Committee of the International Society of Impotence Research . Int J Impot Res 1999;11:141-143.
Lue TF, Takamura T, Schmidt RA, et al: Hemodynamics of erection in the monkey. J Urol 1983;130:1237-1241.
Lue TF: Erectile dysfunction. N Engl J Med 2000:342:1802-1813.
Mallick HN, Manchanda SK, Kumar VM: Sensory modulation of the medial preoptic area neuronal activity by dorsal penile nerve stimulation in rats. J Urol 1994;151:759-762.
Malmsten UGH, Milson I, Molander U, et al: Urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: An epidemiological study of men aged 45 to 99 years. J Urol 1997;158:1733.
Mandrek K: Electrophysiological methods in smooth-muscle physiology: Corpus cavernosum in vitro. World J Urol 1994;12:262-265.
Marin R, Escrig A, Abreu P, Mas M: Androgen-dependent nitric oxide release in rat penis correlates with levels of constitutive nitric oxide synthase isoenzymes. Biol Reprod 1999:61:1012-1016.
Marson L, McKenna KE: A role for 5-hydroxytryptamine in descending inhibition of spinal sexual reflexes. Exp Brain Res 1992 88:313-320.
Marson L, McKenna KE: CNS cell groups involved in the control of the ischiocavernosus and bulbospongiosus muscles: A transneuronal tracing study using pseudorabies virus. J Comp Neurol 1996;374: 161-179.
Marson L. Plan KB, McKenna KE: Central nervous system innervation of the penis as reveaied by the transneuronal transport of pseudorabies virus. Neuroscience 1993:55:280.
Masters WH, Johnson VE: Human Sexual Response. Boston. Little, Brown, 1970.
Masters WH, Johnson VE: Sex after sixty-five. Reflections 1977:12:31-43.
McDermon DW, Bates RJ, Heney NM, Althausen A: Erectile impotence as complication of direct vision cold knife urethrotomy. Urology 1981;18:467-469.
McKenna KE: Central control of penile erection. Int J Impot Res 1998; 10(Suppl l):S25-S34.
Melis MR, Argiolas A: Nitric oxide synthase inhibitors prevent apomorphine- and oxytocin-induced penile erection and yawning in male rats. Brain Res Bull 1993:32:71-74.
Melis MR, Argiolas A, Gessa GL: Evidence that apomorphine induces penile erection and yawning by releasing oxytocin in the central nervous system. Eur J Pharmacol 1989;164:565-570.
Melis MR, Stancampiano R, Gessa GL, Argiolas A: Prevention by morphine of apomorphine- and oxytocin-induced penile erection and yawning: Site of action in the brain. Neuropsychopharmacology 1992;6:17-21.
Mersdorf A, Goldsmith PC, Diederichs W. et al: Ultrastructural changes in impotent penile tissue: A comparison of 65 patients. J Urol 1991;145:749-758.
Metz P, Ebbehoj J, Uhrenholdt A, Wagner G: Peyronie's disease and erectile failure. J Urol 1983 130:1103-1104.
Michal V, Ruzbarsky V: Histological changes in the penile arterial bed with aging and diabetes. In Zorgniotti AW, Rossi G (eds): Vasculogenic Impotence: Proceedings of the First International Conference on Corpus Cavernosum Revascularization. Springfield III, Charles C Thomas, 1980, pp 113-119.
Miller NS, Gold MS: The human sexual response and alcohol and drugs. J Subst Abuse Treat 1988;5:171-177.
Mills TM, Stopper VS, Wiedmeier VT: Effects of castration and androgen replacement on the hemodynamics of penile erection in the rat. Biol Reprod 1994;51:234-238.
Molderings G, Malinowska B, Schlicker E: Inhibition of noradrenaline release in the rat vena cava via prostanoid receptors of the EP3-subtype. Br J Pharmacol 1992;107:352-355.
Moreland RB, Traish A, McMillin MA, et al: PGEI suppresses the induction of collagen synthesis by transforming growth factor-beta I in human corpus cavernosum smooth muscle. J Urol 1995;153:826-834.
Mulligan T, Schmitt B: Testosterone for erectile failure. J Intern Med 1993;8:517-521.
Nehra A, Azadzoi KM, Moreland RB et al: Cavernosal expandability is an erectile tissue mechanical property which predicts trabecular histology in an animal model of vasculogenic erectile dysfunction. J Urol 1998:159:2229-2236.

Newman HF, Northrup JD, Devlin J: Mechanism of human penile erection. Invest Urol 1964:1:350-353.

Nogues MA, Starkstein S, Davalos M, et al: Cardiovascular reflexes and pudendal evoked responses in chronic haemodialysis patients. Funct Neurol 1991:6:359-365.

Okamura T, Ayajiki K, Toda N: Monkey corpus cavernosum relaxation mediated hy NO and other relaxing factor derived from nerves. Am J Physiol 1998:274:H1075-H1081.

Paick JS, Donatucci CF, Lue TF: Anatomy of cavernous nerves distal to prostate: Microdessection study un adult male cadavers. Urology 1993;42:145-149.

Paick JS, Goldsmith PC. Batra AK, et al: Relationship between venous incompetence and cavernous nerve injury: Ultrastructural alteration of cavernous smooth muscle in the neurotomized dog. Int J Impotence Res 1991:3:185-195.

Paick JS, Lee SW: The neural mechanism of apomorphine-induced erection: An experimental study by comparison with electrostimulation-induced erection in the rat model. J Urol 1994;152:2125-2128.

Pabner RMJ, Ferrige AG, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 1987;327:524-526.

Paré A: Les Dix Livres de Chirurgie. Paris, 1585.

Penson DF, Ng C, Cai L, et al: Androgen and pituitary control of penile nitric oxide synthase and erectile function in the rat. Biol Reprod 1996;55:567-574.

Persson C, Diederichs W, Lue TF, et al: Correlation of altered penile ultrastructure with clinical arterial evaluation. J Urol 1989;142:1462-1468.

Pickard RS, King P, Zar MA, Powell PH: Corpus cavernosal relaxation in impotent men. Br J Urol 1994;74:485-491.

Pickard RS, Powell PH, Zar MA: The effect of inhibitors of nitric oxide biosynthesis and cyclic GMP formation on nerve-evoked relaxation of human cavernosal smooth muscle. Br J Pharmacol 1991;104: 755-759.

Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC: Sexual function following radical prostatectomy: Influence of preservation of neurovascular bundles. J Urol 1991;145:998-1002.

Ra S, Aoki H, Fujioka T. et al. In vitro contraction of the canine corpus cavernosum penis by direct perfusion with prolactin or growth hormone. J Urol 1996:156:522-525.

Ragazzi E, Chinellato A, Italiano G. et al: Characterization of in vitro relaxant mechanisms in erectile tissue from rabbits of different ages. Urol Res 1996:24:317-322.

Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, et al: Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. N Engl J Med 1992:326:90-94.

Rajfer J, Rosciszewski A, Mehringer M: Prevalence of corporal venous leakage in impotent men. J Urol 1988;140:69-71.

Reilly CM, Stopper VS, Mills TM: Androgens modulate the alpha-adrenergic responsiveness of vascular smooth muscle in the corpus cavernosum. J Androl 1997a:18:26-31.

Reilly CM, Lewis RW, Stopper VS, Mills TM: Androgenic maintenance of the rat erectile response via a non-nitric-oxide-dependent pathway. J Androl 1997b;18:588-594.

Ricchiuti VS, Haas CA, Seftel AD, et al: Pudendal nerve injury associated with avid bicycling. J Urol 1999;162:2099-2100.

Root WS, Bard P: The mediation of feline erection through sympathetic pathways with some reference on sexual behavior after deafferentation of the genitalia. Am J Physiol 1947;151:80-90.

Rosen MP, Greenfield AJ, Walker TG, et al: Arteriogenic impotence: Findings in 195 impotent men examined with selective internal pudendal angiography. Radiology 1990;174:1043-1048.

Rosen MP, Greenfield AJ, Walker TG, et al: Cigarene smoking: An independent risk factor for atherosclerosis in the hypogastric-cavernous arterial bed of men with arteriogenic impotence. J Urol 1991;145: 759-763.

Rowland DL, Greenleaf WJ, Dorfman LJ, Davidson JM: Aging and sexual function in men. Arch Sex Behav 1993;22:545-557.

Rowland DL, Greenleaf W, Mas M, et al: Penile and finger sensory thresholds in young, aging, and diabetic males. Arch Sex Behav 1989; 18:1-12.

Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM: Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. Am J Physiol 1989;250:H1145-H1149.

Sachs BD, Meisel RL: The physiology of male sexual behavior. In Knobil E, Neill JD, Ewing LL, et al (eds): The Physiology of Reproduction. New York, Raven Press, 1988, pp 1393-1423.

Saenz de Tejada I, Blanco R, et al: Cholunergic neurotransmission in human corpus cavernosum: I. Responses of isolated tissue. Am J Physiol 1988;254:H459-H467.

Saenz de Tejada I, Carson MP, de las Morenas A, et al: Endothelin: Localization, synthesis, activity, and receptor types in human penile corpus cavernosum. Am J Physiol 1991a;261:H1078-H1085.

Saenz de Tejada I, Goldstein I, Azadzoi K, et al: Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. N Engl J Med 1989a;320:1025-1030.

Saenz de Tejada I, Kim N, Lagan I, et al: Regulation of adrenergic activity in penile corpus cavernosum. J Urol 1989b;142:1117-1121.

Saenz de Tejada I, Moroukian P, Tessier J, et al: Trabecular smooth muscle modulates the capacitor function of the penis: Studies on a rabbit model. Am J Physiol 1991b;260:H1590-H1595.

Saenz de Tejada I, Ware JC, Blanco R, et al: Pathophysiology of prolonged penile erection associated with trazodone use. J Urol 1991c;145:60-64.

Saito M, Broderick GA, Wein AJ, Levin RM: Effect of chronic ethanol consumption on the pharmacological response of the rabbit corpus cavernosum. Pharmacology 1994;49:386-391.

Salvatierra , Fortmann JL, Belzer FO: Sexual function of males before and after renal transplantation. Urology 1975;5:64-66.

Sattar AA, Haot J, Schulman CC, Wespes E: Comparison of antidesmin and antiactin staining for the computerized analysis of cavernous smooth muscle density. Br J Urol 1996;77:266-270.

Sattar AA, Wespes E, Schulman CC: Computerized measurement of penile elastic fibres in potent and impotent men. Eur Urol 1994;25: 142-144.

Schiavi RC, Schreiner-Engel P: Nocturnal penile tumescence in healthy aging men. J Gerontol 1988;43:M146-M150.

Seftel AD, Vaziri ND, Ni Z, et al: Advanced glycation end products in human penis: Elevation in diabetic tissue, site of deposition, and possible effect through iNOS or eNOS. Urology 1997;50:1016-1026.

Seftel AD, Viola KA, Kasner SE, Ganz MB: Nitric oxide relaxes rabbit corpus cavernosum smooth muscle via a potassium-conductive pathway. Biochem Biophys Res Commun 1996;219:382-387.

Shabsigh R: The effects of testosterone on the cavernous tissue and erectile function. World J Urol 1997;15:21-26.

Shabsigh R, Fishman IJ, Schum C, Dunn JK: Cigarette smoking and other vascular risk factors in vasculogenic impotence. Urology 1991; 38:227-231.

Shirai M, Ishii N, Mitsukawa S, et al: Hemodynamic mechanism of erection in the human penis. Arch Androl 1978;1:345-349.

Slag MF, Morley JE, Elson MK, et al: Impotence in medical clinic outpatients. JAMA 1983;249:1736-1740.

Soderling SH, Bayuga SJ, Beavo JA: Identification and characterization of a novel family of cyclic nucleotide phosphodiesterases. J Biol Chem 1998;273:15553-15558.

Solstad K, Hertoft P: Frequency of sexual problems and sexual dysfunction in middle-aged Danish men. Arch Sex Behav 1993;22:51.

Sparling J: Penile erections: Shape, angle, and length. J Sex Marital Ther 1997;23:195-207.

Steers WD: Neural control of penile erection. Semin Urol 1990;8:66-70.

Steers WD, de Groat WC: Effects of m-chlorophenylpiperazine on penile and bladder function in rats. Am J Physiol 1989;257:R1441-1449.

Stief CG, Benard F, Bosch R, et al: Acetylcholine as a possible neurotransminer in penile erection. J Urol 1989;141:1444-1448.

Stief CG, Djamilian M, Anton P, et al: Single potential analysis of cavernous electrical activhy in impotent patients: A possible diagnostic method for autonomic cavernous dysfunction and cavernous smooth muscle degeneration. J Urol 1991;146:771-776.

Stoléru S, Grégoire MC, Gérard D, et al: Neuroanatomical correlates of visually evoked sexual arousal in human males. Arch Sex Behav 1999;28:1-21.

Sullivan ME, Dashwood MR, Thompson CS, et al: Alterations in endothelin B receptor sites in cavernosal tissue of diabetic rabbits: Potential relevance to the pathogenesis of erectile dysfunction. J Urol 1997; 158:1966-1972.

Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti A: Vascular effects of endothelin-l in essential hypertension: Relationship with cyclooxygenase-derived endothelium-dependent contracting factors and nitric oxide. J Cardiovasc Pharmacol 2000;35(4 Suppl 2):S37-S40.

Tang Y, Rampin O, Calas A, et al: Oxytocinergic and serotonergic innervation of identified lumbosacral nuclei controlling penile erection in the male rat. Neuroscience 1998;82:241-254.
Traish AM, Carson MP, Kim N, et al: Characterization of muscarinic acetylcholine receptors in human penile corpus cavemosum: Studies on whole tissue and cultured endothelium. J Urol 1990;144:1036-1040.
Traish AM, Netsuwan N, Daley J, et al: A heterogeneous population of alpha 1 adrenergic receptors mediates contraction of human corpus cavernosum smooth muscle to norepinephrine. J Urol 1995;153:222-227.
Traish AM, Park K, Dhir V, et al: Effects of castration and androgen replacement on erectile function in a rabbit model. Endocrinology 1999;140:1861-1868.
Trigo-Rocha F, Aronson WJ, Hohenfellner M, et al: Nitric oxide and cGMP mediators of pelvic nerve-stimulated erection in dogs. Am J Physiol 1993a;264(Heart Circ Physiol 33):H419-H422.
Trigo-Rocha F, Hsu GL, Donatucci CF, Lue TF: The role of cyclic adenosine monophosphate, cyclic guanosine monophosphate, endothelium and nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission in canine penile erection. J Urol 1993b;149:872-877.
Udelson D, Nehra A, Hatzichristou DG, et al: Engineering analysis of penile hemodynamic and structural-dynamic relationships: III. Clinical considerations of penile hemodynamic and rigidity erectile responses. Int J Impot Res 1998;10:89-99.
Veenema RJ, Gursel EO, Lanimer JK: Radical retropubic prostatectomy for cancer: A 20-year experience. J Urol 1977; 117:330.
Vincent SR, Kimura H: Histochemical mapping of nitric oxide synthase in the rat brain. Neuroscience 1992;46:755-784.
von Ebner V: Über Klappenartige Vorrichtungen in den Arterien der Schwellkorger . Anat Anz 1900;18:79.
Wagner G: Erection, physiology and endocrinology. In Wagner G, Green R (eds): Impotence: Physiological, and Surgical Diagnosis and Treatment. New York, Plenum, 1981, pp 25-36.
Wagner G, Bro-Rasmussen F, Willis EA, Neilsen MH: New theory on the mechanism of erection involving hitherto undescribed vessels. Lancet 1982;1:416-418.
Wagner G, Uhrenholdt A: Blood flow measurement by the clearance method in the human corpus cavernosum in the flaccid and erect states. In Zorgniotti AW, Ross G (eds): Vasculogenic Impotence. Proceedings of the First International Conference on Corpus Cavernosum Revascularization. Springfield, III, Charles C Thomas, 1980, pp 41-46.
Waldeyer W. Topographisch-anatomisch mit besonderes Berucksichtigung der Chirurgie und gynakologie Dargestellt. In Das Decken, 1899, p 354.
Walsh MP: The Ayerst Award Lecture 1990. Calcium-dependent mechanisms of regulation of smooth muscle contraction. Biochem Cell Biol 1991;69:771-800.
Walsh PC, Brendler CB, Chang T, et al: Preservation of sexual function in men during radical pelvic surgery. Md Med J 1990;39:389-393.
Walsh PC, Donker PJ: Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention. J Urol 1982;128:492-497.
Wang CJ, Shen SY, Wu CC, et al: Penile blood flow study in diabetic impotence. Urol Int 1993;50:209-212.
Wein AJ, Van Arsdalen K: Drug-induced male sexual dysfunction. Urol Clin North Am 1988;15:23-31.
Weinstein MN, Roberts M: Sexual potency following surgery for rectal carcinoma: A follow-up of 44 patients. Ann Surg 1977;185:295.
Wermuth L, Stenager E: Sexual aspects of Parkinson's disease. Semin Neurol 1992;12:125-127.
Wessells H, Lue TF, McAninch IW: Penile length in the Raccid and erect states: Guidelines for penile augmentation. J Urol 1996;156: 995-997.
Wolfe MM: Impotence of cimetidine treatment. N Engl J Med 1979; 300:94.
Yanaka N, Kotera J. Ohtsuka A, et al: Expression, structure and chromosomal localization of the human cGMP-binding cGMP-specific phosphodiesterase PDESA gene. Eur J Biochem 1998;255:391-399.
Yarnitsky D, Sprecher E, Barilan Y, Vardi Y: Corpus cavernosum electromyogram: Spontaneous and evoked electrical activities. J Urol 1995;153:653-654.
Yeager ES, Van Heerden JA: Sexual dysfunction following proctocolectomy and abdominoperineal resection. Ann Surg 1980;191:169.

Priapismo

Abber JC, Lue TF, Luo J, et al: Priapism induced by chlorpromazine and trazodone: Mechanism of action. J Urol 1987;137:1039.
Bastuba MD, Saenz de Tejada I, Dinlenc CZ, et al: Arterial priapism: Diagnosis, treatment and long-term followup. J Urol 1994;151:1231-1237.
Bhatia P, Arya LS, Chinnappan D, et al: Priapism in chronic myelogenous leukemia. Ind J Pediatr 1992;59:130-132.
Brock G, Breza J, Lue Tanagho EA: High flow priapism: A spectrum of disease. J Urol 1993;150:968-971.
Broderick GA, Gordon D, Hypolite J, Levin RM: Anoxia and corporal smooth muscle dysfunction: A model for ischemic priapism. J Urol 1994;151:259-262.
Dorman BW, Schmidt JD: Association of priapism in phenothiazine therapy. J Urol 1976;116:51.
Ekstrom B, Olsson AM: Priapism in patients treated with total parenteral nutrition. Br J Urol 1987;59:170.
Evliyaoglu Y, Kayrin L, Kaya B: Effect of allopurinol on lipid peroxidation induced in corporeal tissue by veno-occlusive priapism in a rat model. Br J Urol 1997;80:476-479.
Fiorelli RL, Manfrey SJ, Belkoff LH, Finkelstein LH: Priapism associated with untranasal cocaine abuse. J Urol 1990;143:584-585.
Hashrnat AI, Rehman J: Priapism. In Hashmat AI, Das S (eds): The Penis. Philadelphia. Lea & Febiger, 1993, pp 219-243.
Hauri D, Spycher M, Bruhlmann W: Erection and priapism: A new physiopathological concept. Urol Int 1983;38:138.
Hinman F Jr: Priapism reasons for failure of therapy. J Urol 1960; 83:420.
Jackson SC, Walker JS: Self-administered intraurethral chlorpromazine: An unusual cause of priapism. Am J Emerg Med 1991;9:171-175.
Juenemann KP, Lue TF, Abozeid M, et al: Blood gas analysis in drug-induced penile erection. Urol Int 1986;41:207-211.
Kim NN. Kim JJ, Hypolite J, et al: Altered contractility of rabbit penile corpus cavernosum smooth muscle by hypoxia. J Urol 1996;155: 772-778.
Kleun EA. Montague DK, Steiger E: Priapism associated with the use of intravenous fat emulsion: Case reports and postulated pathogenesis. J Urol 1985;133:857.
Levenson JL: Priapism associated with bupropion treatment. (Letter.) Am J Psychiatry 1995;152:813.
Levune JF, Saenz de Tejada I, Payton TR, Goldstein I: Recurrent prolonged erections and priapism as a sequela of priapism: Pathophysiology and management. J Urol 1991;145:764-767.
Mendelson WB, Franko T: Priapism with sertraline and lithium. (Letter.) J Clin Psychopharmacol 1994;14:434-435.
Moon DG, Lee DS, Kim JJ: Altered contractile response of penis under hypoxia with metabolic acidosis. Int J Impot Res 1999;11:265-271.
Murray MJ, Hooberman D: Fluoxetine and prolonged erection. (Letter.) Am J Psychiatry 1993;150:167-168.
Nelson JH, Winter CC: Priapism: Evolution of management in 48 patients in a 22-year series. J Urol 1977;117:455.
Pohl J, Pott B, Kleinhans G: Priapism: A three-phase concept of management according to etiology and prognosis. Br J Urol 1986;58:113.
Powell BL, Craig JB, Muss HB: Secondary malignancies of the penis and epididymis: A case report and review of the literature. J Clin Oncol 1985;3:110.
Priapism with trazodone (Desyrel). Med Lett Drugs Ther 1984;26:35.
Puppo P, Perachino M, Ricciotti G, Vitali A: Malignant priapism due to a huge renal carcinoma. Eur Urol 1992;21:169-171.
Ramos CE, Park JS, Ritchey ML, Benson GS: High flow priapism associated with sickle cell disease. J Urol 1995;153:1619-1621.
Ricciardi R Jr, Bhatt GM, Cynamon J, et al: Delayed high flow priapism: Pathophysiology and management. J Urol 1993;149:119-121.
Rodriguez-Blaquez HM, Cardona PE, Rivera-Herrera JL: Priapism associated with the use of topical cocaine. J Urol 1990;143:358.
Rolle L, Bazzan M, Bellina M, Fontana D: Coagulation and fibrinolytic activity of blood from corpus cavernosum. Arch Ital Urol Nefrol Androl 1991;63:471-473.
Rosen SI, Hanno PM: Clozapine-induced priapism. J Urol 1992;148: 876-877.
Rubin SO: Priapism as a probable sequel to medication. Scand J Urol Nephrol 1968;2:81.

Saenz de Tejada I, Ware JC, Blanco R, et al: Pathophysiology of prolonged penile erection associated with trazodone use. J Urol 1991; 145:60-64.

Sagar SM, Retsas S: Metastasis to the penis from malignant melanoma: A case report and review of the literature. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1992;4:130-131.

Schroeder-Printzen I, Vosshenrich R. Weidner W, Ringert RH: Malignant priapism in a patient with metastatic prostate adenocarcinoma. Urol Int 1994;52:52-54.

Seflel AD, Saenz de Tejada I, Szetela B, et al: Clozapine-associated priapism: A case report. J Urol 1992;147:146-148.

Serjeant GR, de Ceulaer K, Maude GH: Stilbesterol and stuttering priapism in homozygous sickle-cell disease. Lancet 1985;2:1274.

Spycher MA, Hauri D: The ultrastructure of the erectile tissue in priaprism. J Urol 1986;135:142.

Starck LC, Talley BJ, Brannan SK: Mesoridazine use and priapism. (Letter.) Am J Psychiatry 1994;151:946.

Steers WD, de Groat WC: Effecs of m-chlorophenylpiperazine on penile and bladder function in rats. Am J Physiol 1989;257:1441-1449.

Tarry WF, Ducken JW Jr, Snyder H III: Urological complications of sickle cell disease in a pediatric population. J Urol 1987;138: 592.

Tejera CA, Ramos-Lorenzi JR: Priapism in a patient receiving perphenazine. (Letter.) J Clin Psychopharmacol 1992;12:448-449.

Thavundayil JX, Hambalek R, Kin NM, et al: Prolonged penile erections induced by hydroxyzine: Possible mechanism of action. Neuropsychobiology 1994;30:4-6.

Ul-Hasan M, El-Sakka AI, Lee C, et al: Expression of TGF-beta-1 mRNA and ultrastructural alterations in pharmacologically induced prolonged penile erection in a canine model. J Urol 1998;160:2263-2266.

van Arsdalen K, Chen JW, Smith MJ: Penile erection complications transurethral surgery. J Urol 1983;129:374.

Whalen RK, Whitcomb RW, Crowley WF Jr, McGovem FJ: Priapism in hypogonadal men receiving gonadotropin releasing hormone. J Urol 1991;145:1051-1052.

Wilson F, Staff WG: Malignant priapism: An unexpected response to local anesthetic infiltration of the dorsal nerves of the penis. Br J Surg 1982;69:469.

Witt MA, Goldstein I, Saenz de Tejada I, et al: Traumatic laceration of intracavernosal arteries: The palhophysiology of nonischemic, high Row, arterial priapism. J Urol 1990;143:129-132.

Yaqoob M, Parys B, Ahmad R: Prazosin-induced priapism in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). (Letter.) Perit Dial Int 1991;11:363-364.

46
EVALUACIÓN Y MANEJO NO QUIRÚRGICO DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL Y EL PRIAPISMO

Gregory A. Broderick
y Tom F. Lue

Historia contemporánea del manejo de la disfunción eréctil

Enfoque dirigido al diagnóstico de la disfunción eréctil en un paciente nuevo
- Cuestionarios y puntajes de síntomas de función sexual
- Anamnesis médica y psicosexual
- Examen físico
- Pruebas de laboratorio
- Discusión de las opciones terapéuticas

Evaluación del paciente complejo, pruebas adicionales y momento apropiado para la derivación
- Prueba de tumescencia peniana nocturna
- Pruebas psicofisiológicas: estimulación sexual audiovisual y estimulación vibratoria
- Disfunción eréctil psicogénica
- Pruebas neurológicas
- Pruebas hormonales
- Evaluación vascular

Tratamiento no quirúrgico de la disfunción eréctil
- Cambios del estilo de vida
- Modificación de los fármacos
- Ejercicios de los músculos del piso pelviano
- Terapia psicosexual
- Terapéutica hormonal
- Agentes orales
- Terapéuticas transdérmicas
- Inyección intracavernosa
- Dispositivo de constricción al vacío
- Conclusión

Diagnóstico de priapismo
- Evaluación del priapismo

Tratamiento no quirúrgico del priapismo
- Priapismo de bajo flujo
- Priapismo de alto flujo
- Complicaciones
- Conclusion

Después de publicada la última edición de este texto comenzó un nuevo milenio; en el ínterin fuimos testigos del advenimiento de un tratamiento farmacológico oral verdaderamente eficaz de la disfunción eréctil (DE). La comercialización del primer inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) oral en 1998 (sildenafil [Viagra®]) ayudó a que el público tomase conciencia de la disfunción sexual y destacó que la DE era una afección médica asociada con factores de riesgo definidos. Para el urólogo este acontecimiento implicó una modificación radical de los patrones de práctica relacionados con la evaluación y el manejo de la disfunción sexual masculina y, de manera específica, la DE.

En épocas pasadas el paciente con DE típico (hombre de 50 años o mayor con uno a varios factores de riesgo vascular: hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad vascular ateroesclerótica, cardíaca o periférica¸ hiperlipidemia, tabaquismo) podía esperar entre 6 meses y varios años antes de consultar a un médico por este problema (American Urologic Association, 1996). En los casos típicos este sujeto se examinaba primero con un urólogo o se lo derivaba en forma directa a un urólogo sin ninguna intervención del médico de cuidados primarios. En la actualidad es muy probable que este individuo se presente de inmediato y se evalúe y se trate inicialmente con un médico de cuidados primarios. Se estima que en la actualidad en los Estados Unidos se escriben 800 a 1.000 recetas de sildenafil por mes: un 61% por médicos de cuidados primarios, un 17% por urólogos y un 22% por otros médicos.

Es posible que la medicina gerenciada hubiese sido suficiente por sí sola para modificar la demografía de la práctica relacionada con la DE en los Estados Unidos al limitar el acceso a los especialistas. Es evidente que este avance específico del tratamiento farmacológico de la DE modificó en forma irreversible el papel desempeñado por el urólogo. En el curso de 1 a 3 años fuimos testigos de la introducción de numerosos agentes orales para el tratamiento de la disfunción sexual masculina, la mayoría de ellos destinadas al tratamiento de la DE. Los desafíos inmediatos para el urólogo son evaluar y tratar al paciente que no responde al tratamiento con sildenafil. Dado que las tasas de eficacia varían entre el 60 y el 70%, en un porcentaje considerable de sujetos la respuesta al tratamiento con sildenafil será insatisfactoria. En un futuro cercano contaremos con una lista extensa de opciones farmacológicas para el tratamiento de la DE que representará otro desafío para el urólogo. Los pacientes que no responden a la terapéutica oral de primera línea instaurada por el médico de cuidados primarios consultarán a un especialista; estos pacientes desearán saber cuál es el problema y conocer los motivos del fracaso del tratamiento inicial.

Los urólogos deben estar preparados para enfrentar estos desafíos y aceptar alternativas nuevas para incorporar a la práctica cotidiana. Los algoritmos diagnósticos deben incorporar estos agentes terapéuticos nuevos. Para que el tratamiento sea exitoso, el patrón de prescripción deberá obedecer a un fundamento objetivo que comience con una comprensión cabal de las estrategias farmacológicas para el manejo de la DE. En épocas pasadas el paciente con DE depositaba su confianza en la pericia quirúrgica del urólogo; en un futuro inmediato la experiencia del urólogo con el arsenal farmacológico para el tratamiento de la DE tendrá un valor similar.

Este capítulo es una guía para los interesados en la evaluación y el tratamiento de la DE. Son los urólogos quienes prescriben los fármacos de segunda línea (agentes tópicos, intrauretrales e intracavernosos). En esta era de farmacoterapia oral para la DE, nuestra función abarcará evaluaciones diagnósticas especializadas. Los estudios para examinar las funciones vascular, hormonal y neurológica serán prescindibles en el caso del paciente con DE típico que consulta a un médico de cuidados primarios, pero serán necesarios para analizar los casos más complejos. No se sabe con certeza si los estudios diagnósticos para la evaluación de la DE contribuirán a seleccionar el fármaco o la combinación de fármacos más apropiados para un paciente individual. Por el momento, los estudios diagnósticos para la evaluación de la DE son claramente beneficiosos en sujetos con trastornos complejos, como los hombres con DE resistente a los agentes orales, numerosos trastornos médicos, afecciones cardíacas de alto riesgo, traumatismos pelvianos/perineales, una DE primaria presente desde comienzos de la madurez sexual, enfermedades neurológicas, endocrinopatías y enfermedad de Peyronie, y para identificar casos con un componente psicológico significativo de DE (p. ej., depresión, ansiedad).

HISTORIA CONTEMPORÁNEA DEL MANEJO DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

En el curso del siglo XX es posible separar la evaluación y el manejo de la impotencia en varias épocas diferentes. En un principio se recurrió a los *remedios naturopáticos,* esto es, píldoras y pociones inespecíficas destinadas a aumentar la "potencia" sexual y que se presumía que mejoraban todos los aspectos de la función sexual y la fertilidad masculinas, a menudo en forma simultánea. Las hierbas para el tratamiento de la impotencia siguen presentes en las farmacias y proliferan en Internet. Lamentablemente, ninguna de estas preparaciones de venta libre se evaluó mediante ensayos clínicos controlados o por revisiones de la FDA, lo que limita considerablemente la capacidad del médico de recomendar alguna de ellas. Algunos remedios naturopáticos son extractos vegetales con un alto contenido hormonal; en otros casos se trata de extractos derivados de los órganos genitales de animales. La popularidad de estos últimos compuestos representa una amenaza para ciertas especies en vías de extinción.

Posteriormente comenzó la *era de los trastornos mentales*, durante la que los médicos reconocieron el componente psicológico de la disfunción eréctil (p. ej., deseo, excitación y satisfacción sexual) pero descuidaron el papel de la "performance" en los trastornos de ansiedad debidos a "falta de potencia". En esa era la DE en general se atribuía a causas psicológicas. A fines de la década de 1970 se produjo el advenimiento de la *era de la cirugía segura y eficaz* para el manejo de la DE. En esta época el implante peniano era una solución quirúrgica específica; este concepto acentuaba la importancia de una erección rígida prolongada y a demanda. En este momento el centro de la evaluación y el tratamiento de la disfunción eréctil se desplazó del diván del psicoanalista hacia el consultorio del urólogo y prevaleció el concepto del tratamiento quirúrgico del problema. Este "enfoque falocéntrico" fue consecuencia del celo quirúrgico por reparar algo que se percibía como irreparablemente dañado y se alimentó por la percepción industrial de un importante mercado potencial.

A principios de la década de 1980 el descubrimiento accidental de que un agente vasodilatador inyectable podía provocar una erección normal en ausencia de estimulación sexual preanunció la *era de la farmacoterapia* para la DE. La década siguiente se centró en investigaciones clínicas y fundamentales que culminaron con la primera National Institutes of Health (NIH) Consensus Conference on Impotence. **En la conferencia de consenso para la impotencia de los NIH (1992), un grupo multidisciplinario llevó a cabo una revisión de los diversos aspectos de la disfunción sexual masculina (interés, performance y satisfacción) y sugirió un mayor rigor terminológico como el primer paso para aumentar el conocimiento del público en general y la comunidad médica. La DE se definió como la incapacidad en lograr o mantener una erección de rigidez y duración suficientes para permitir un rendimiento sexual satisfactorio.** Los participantes de este encuentro discutieron numerosas estrategias destinadas a la identifica-

ción y la evaluación de la DE, y reconocieron las asociaciones estadísticas con la edad creciente y la simultaneidad de diversas afecciones médicas (p. ej., diabetes, enfermedad aterosclerótica periférica y enfermedad de la arteria coronaria, hipertensión e insuficiencia renal crónica) y los efectos del tabaquismo.

En el terreno de la clínica se formuló un **enfoque dirigido hacia los objetivos** de reducir el costo y minimizar la morbilidad asociada con un estudio diagnóstico exhaustivo. Este enfoque se introdujo en un momento histórico en el que las opciones para el tratamiento de la DE eran limitadas y prescriptas esencialmente por el urólogo. En esta época se contaba con un solo tratamiento específico para la DE: la inyección peniana vasoactiva, que se aplicó en la práctica clínica durante 10 años antes de que la FDA aprobase el alprostadil. La evaluación de los pacientes se basaba en una anamnesis sexual completa y la determinación de los riesgos médicos. Todas las intervenciones terapéuticas se discutían con el urólogo, quien también se encargaba de la educación del paciente y su pareja acerca de la DE. En el algoritmo descrito, las opciones terapéuticas dependen de las preferencias del paciente.

El Process of Care Model for the Evaluation and Treatment of ED se desarrolló de manera que coincidiese con la introducción del sildenafil en 1998 (Rosen y col., 1998). El objetivo de este modelo fue proporcionar pautas generales para el diagnóstico y el manejo de la DE y se dirigió sobre todo al médico de cuidados primarios. Este esquema es modelo lineal más que un algoritmo, y su objetivo central es la identificación y la posible modificación de los factores de riesgo para la DE. El modelo del proceso de cuidados categoriza las modalidades terapéuticas en 1) tratamientos de primera línea (esto es, agentes orales, dispositivos para la erección al vacío y terapia de pareja/sexual), 2) las administradas por el médico de cuidados primarios, y 3) las modalidades terapéuticas de segunda y tercera líneas, que en principio las prescribiría un especialista (esto es, inyección intrauretral de alprostadil, inyecciones intracavernosas y prótesis quirúrgicas). La derivación depende del fracaso del tratamiento de primera línea o la necesidad de evaluación diagnóstica o un manejo especializado. Las indicaciones más frecuentes para la derivación de estos pacientes son fracaso terapéutico, curvatura peniana, pacientes jóvenes, traumatismos pelvianos/perineales, necesidad de intervención vascular o neuroquirúrgica, endocrinopatía complicada, trastorno psiquiátrico o psicosexual complicado y pedido del paciente.

El acontecimiento más reciente en la historia contemporánea de la evaluación y el manejo de la DE es **la primera conferencia internacional sobre disfunción eréctil; este encuentro tuvo lugar en París en julio de 1999 y fue auspiciado por la Organización Mundial de la Salud, por el International Consultation of Urological Disease y por la Société Internationale d'Urologie. Las recomendaciones publicadas en el año 2000 fueron resultado de los debates de 18 comisiones. Las recomendaciones se revisaron por pares en reuniones abiertas. La DE se redefinió como la incapacidad consistente o recurrente para lograr o mantener una erección peniana suficiente para alcanzar un buen rendimiento sexual. Para que la disfunción eréctil reúna los criterios de consistencia debe durar como mínimo 3 meses; las excepciones son casos de traumatismos o DE inducida por cirugía. El término DE no debe utilizarse para describir curvaturas penianas, erección prolongada, erección dolorosa, eyaculación prematura, anorgasmia o falta de deseo sexual.**

Los consultores internacionales llegaron a la conclusión de que la DE debía considerarse un trastorno basado en las quejas del paciente; las pruebas y los testimonios de la pareja se usan en forma secundaria para el diagnóstico. Basarse en las referencias del propio paciente implica que la comprensión de los factores culturales y el diálogo entre el paciente y el médico son esenciales para el diagnóstico y el tratamiento. La evaluación y los algoritmos son muy similares a los definidos 10 años antes por el enfoque basado en los objetivos; las opciones terapéuticas fueron puestas al día (cuadros 46-1 y 46-2). Por último, los participantes destacaron que las modalidades terapéuticas (farmacológicas y quirúrgicas) requieren el compromiso directo del médico y condenaron el uso de internet para prescribir un tratamiento, dado que no cumple el requisito del contacto entre el profesional y el paciente.

Cuadro 46-1. *Claves para el diagnóstico y la evaluación de la disfunción eréctil*

Evaluaciones y estudios muy recomendados	*Estudios diagnósticos recomendados*	*Estudios diagnósticos opcionales*	*Evaluaciones y estudios diagnósticos especializados*
Anamnesis sexual, médica y psicosocial exhaustiva Historia médica y sexual Magnitud de la disfunción eréctil y escalas de repercusión	Determinación de glucemia o hemoglobina glucosilada HBA1C) y el perfil lipídico en ayunas Evaluación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal con un ensayo para la determinación de testosterona	Interconsulta psicológica o psiquiátrica Estudios de laboratorio (niveles séricos de prolactina, hormona luteinizante y hormona estimulante del tiroides, hemograma completo, análisis de orina)	Evaluación promenorizada de los factores psicosexuales y las relaciones sexuales Evaluación psiquiátrica Evaluación de la tumefacción y la rigidez penianas nocturnas (TRPN)
Examen físico dirigido			Diagnóstico vascular Evaluación endocrina especializada Pruebas neurofisiológicas

Adaptado del Algorithm A, Recommendations of the First International Consultation on Erectile Dysfunction, París, 1999.

Cuadro 46-2. *Claves para el tratamiento de la disfunción eréctil*

Alteración de factores de riesgo o causales modificables	*Intervenciones directas para el tratamiento de la disfunción eréctil*
Factores psicosociales y relacionados con el estilo de vida	Asesoramiento y educación sexuales
Técnica e información sexuales	Agentes orales Sildenafil Apomorfina* Fentolamina* Vardenafil*, Cialis*
Uso de fármacos bajo receta y de venta libre	Modalidades terapéuticas locales Intracavernosa Intrauretral Tópica* Dispositivos de constricción al vacío
Tratamiento de reemplazo hormonal	Tratamiento quirúrgico Cirugía vascular Implantes penianos

* Modalidades terapéuticas en investigación hasta el año 2000.
Adaptado del Algorithm B, Recommendations of the First International Consultation on Erectile Dysfunction, París, 1999.

ENFOQUE DIRIGIDO AL DIAGNÓSTICO DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL EN UN PACIENTE NUEVO

Nosotros proponemos un enfoque diagnóstico en dos niveles que depende de los objetivos del paciente y su pareja así como de la edad, el estado general de salud y la condición médica del sujeto (fig. 46-1). **El primer nivel es una anamnesis médica y psicosexual detallada, un examen físico completo y una evaluación de laboratorio hormonal y básica seguidos de la discusión de las opciones terapéuticas sin recurrir a otros estudios. Este enfoque debe ofrecerse a todos los pacientes sin excepción. Luego se les ofrece la opción entre un ensayo terapéutico (con agentes orales, un dispositivo de constricción al vacío o una inyección intracavernosa [IIC]) y un segundo nivel de evaluación. Este último enfoque tiene por finalidad determinar con precisión la causa de la disfunción eréctil y requiere uno o más de los siguientes estudios: consulta psicológica, prueba de tumescencia peniana nocturna (TPN), evaluación neurológica avanzada y estudios arteriales y venosos funcionales. En el cuadro 46-3 se enuncian las pruebas diagnósticas recomendadas para cada opción terapéutica.**

Los objetivos de la evaluación diagnóstica, ya sea limitada o exhaustiva, son: 1) identificar causas médicas y psicológicas de DE; 2) evaluar la severidad y el grado de reversibilidad de la DE, y 3) formular una estrategia terapéutica que sea compatible con el diagnóstico específico de DE y cumpla los objetivos del paciente y su pareja. Además de ofrecer una solución específica, el objetivo terapéutico global debe implicar la identificación y la modificación de los factores de riesgo de DE (Brock y Lue, 1992).

Cuestionarios y puntajes de síntomas de función sexual

Se desarrollaron numerosos perfiles de función sexual y cuestionarios para evaluar la DE (Fineman y Rettinger, 1991; Geisser y col., 1993; Speckens y col., 1993; Corty y col., 1996). En épocas pasadas el objetivo de estos cuestionarios detallados era diferenciar causas psicológicas de DE de otras que no lo eran. **En fecha más reciente se describieron numerosos indicadores autorreferidos para la evaluación de la función sexual masculina; los cuestionarios autoadministrados (SAQ) son particularmente útiles en los ensayos clínicos. Los SAQ permiten identificar parámetros de evaluación de eficacia cuantitativos para los ensayos de los nuevos fármacos; estos cuestionarios tienen por finalidad cuantificar el interés, el rendimiento y la satisfaccción sexual.** Los cuestionarios utilizados con mayor frecuencia son el **International Index of Erectil Function (IIEF)**, creado por Rosen y col. (1997), y el **Brief Male Sexual Function Inventory (BMSFI)**, concebido por O'Leary y col. (1995).

El cuestionario BMSFI abarca el impulso sexual (2 ítem), la erección (3 ítem), la eyaculación (2 ítem), la percepción de problemas en cada área (3 ítem) y el grado de satisfacción global (1 ítem). Otros parámetros autocomunicados comprenden el Derogatis Sexual Function Inventory (245 ítem) (Derogatis y Melisaratos, 1979) y el cuestionario del Center for Marital and Sexual Health (18 ítem). **El agregado más reciente a la lista de SAQ es el Erectile Disfunction Inventory for Treatment Satisfaction (EDITS) validado** elaborado por Althof y col. (1999). **Al igual que los cuestionarios IIEF y BMSFI, el EDITS es muy útil en los ensayos farmacológicos, dado que evalúa parámetros de eficacia que permiten que los laboratorios farmacológicos tabulen las respuestas previas y posteriores al tratamiento en una forma que, a pesar de ser subjetiva, aporta datos cuantificables para las revisiones de la FDA.** En el ámbito de la clínica, las tasas de satisfacción sexual se establecen por la cantidad de nuevas prescripciones, los

Cuadro 46-3. *Estudios diagnósticos para opciones terapéuticas particulares**

Opción terapéutica	*Estudios diagnósticos*
Fármacos orales o dispositivo de constricción al vacío	Ninguno (la IICE o la ecografía dúplex son opcionales)
Inyección intracavernosa	IICE (la ecografía dúplex es opcional)
Prótesis peniana	TPN con RigiScan o IICE o ecografía dúplex
Cirugía venosa	IICE + ecografía dúplex + cavernosografía (o CCID); (TPN)
Cirugía arterial	IICE + ecografía dúplex o CCID + arteriografía (la TPN es opcional)

* Estos estudios deben efectuarse después de una anamnesis detallada, un examen físico completo y la realización de estudios de laboratorio.
IICE, inyección intracavernosa y estimulación; CCID, cavernosometría y cavernosografía con infusión dinámica; TPN, tumefacción peniana nocturna.

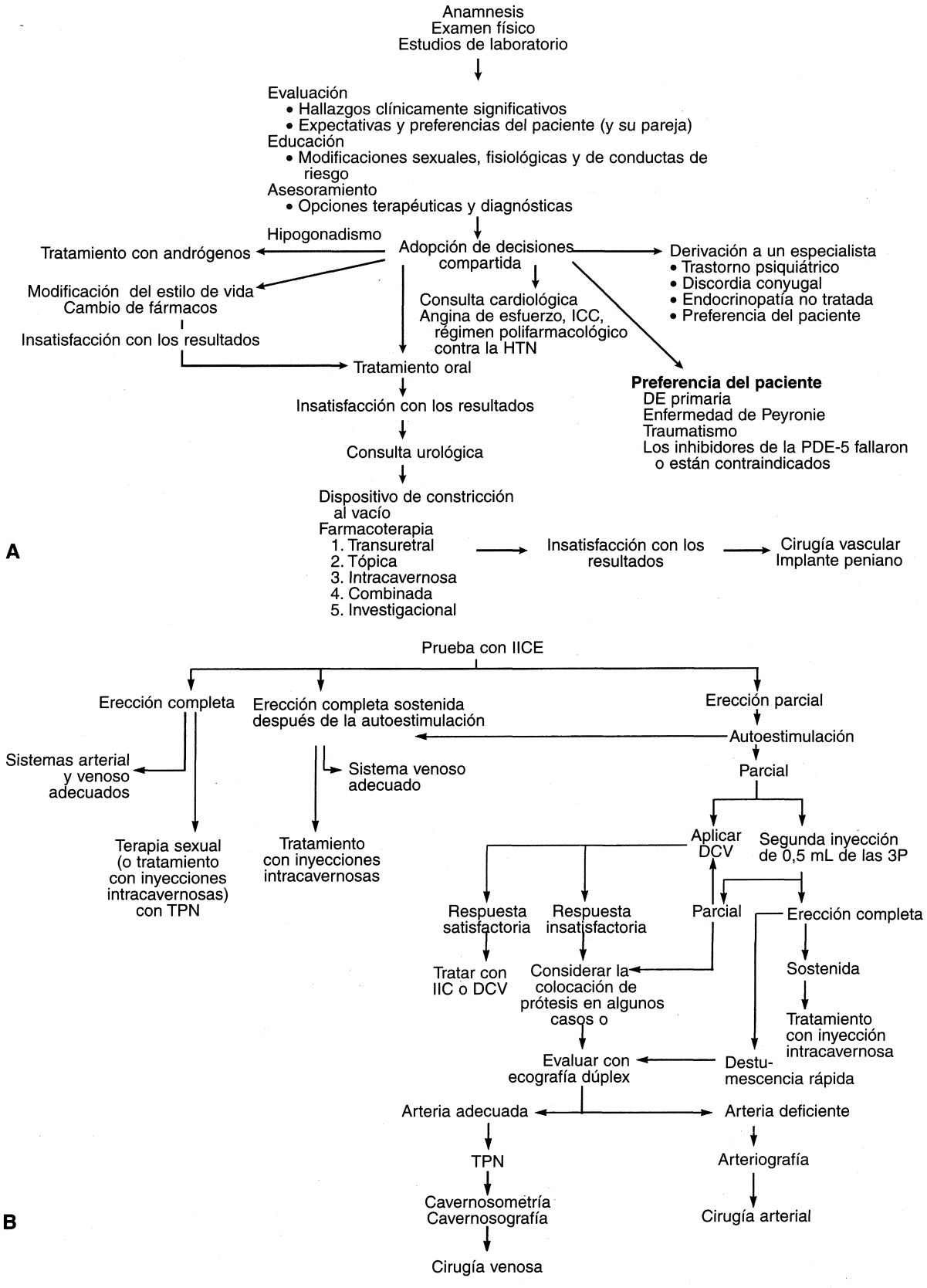


Fig. 46-1. A. Evaluación y tratamiento dirigidos hacia objetivos específicos en hombres con disfunción eréctil. ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; DE, disfunción eréctil; HTN, hipertensión; PDE-5, fosfodiesterasa-5. **B.** Prueba combinada con inyección intracavernosa y estimulación (IICE). Solución 3P: papaverina + fentolamina (en inglés, phentolamine) + prostaglandina E_1; TPN, tumefacción peniana nocturna; DCV, dispositivo de constricción al vacío. (**B**, modificado con autorización de Brock J, Lue TF: Impotence: A patient's goal-directed approach. Monographs in Urology, 1992;13:99.)

abandonos y los pedidos de evaluaciones nuevas por parte de los pacientes.

El SAQ utilizado con mayor frecuencia es el IIEF, que se encuentra estadísticamente validado en como mínimo 7 idiomas. Este cuestionario se utilizó como parámetro primario de evaluación de eficacia en los ensayos clínicos del citrato de sildenafil (Goldstein y col., 1998). **El IIEF tiene 15 ítems, evalúa y cuantifica cinco dominios: función eréctil, función orgásmica, deseo sexual, satisfacción con el acto sexual y satisfacción global** (Rosen y col., 1997). En los ensayos clínicos con sildenafil la eficacia terapéutica se basó sobre todo en las respuestas a dos preguntas (#3, capacidad de obtener una erección, + #4, capacidad de mantener una erección). El IIEF se definió como una herramienta eficaz en relación con el costo para su utilización en ensayos clínicos farmacológicos.

Con la intención de que los médicos contasen con una "lista" de aspectos relacionados con la función eréctil que pudiese utilizarse en el ámbito del consultorio se desarrolló una versión abreviada del IIEF-15 que presenta 5 ítems (Rosen y col., 1999). **Cuatro de los cinco ítems del IIEF-5 derivan del dominio de función eréctil del IIEF-15. El quinto se relaciona con la satisfacción relacionada con el acto sexual y se seleccionó para que reflejase el elemento central de la definición de la DE recomendada por el panel de consenso del NIH (1992), que establece un nexo entre la función eréctil y la satisfacción: "mantenimiento de una erección con rigidez suficiente para permitir un acto sexual satisfactorio".** Tal vez la diferencia principal entre el IIEF-15 y el IIEF-5 es que el último de estos cuestionarios solicita que el paciente autoevalúe la función eréctil y la satisfacción en el curso de los últimos 6 meses, lo que representa un marco cronológico más pertinente desde una perspectiva clínica y práctica que el período de 4 semanas. El cuestionario IIEF clasifica la severidad de la DE en cinco categorías: severa (5 a 7 puntos), moderada (8 a 11 puntos), leve a moderada (12 a 16 puntos), leve (17 a 21 puntos) y ausencia de DE (22 a 25 puntos).

El urólogo que evalúa y trata pacientes con una DE compleja debe tener presente que los inventarios sexuales del tipo del IIEF y el BMSFI clasifican la severidad de la DE sobre la base de la autoevaluación (Corty y col., 1996). Blander y col. (1999) demostraron que los SAQ no permiten establecer diferencias entre las distintas causas de DE (arterial, venosa o vascular mixta) y que para la investigación de pacientes con una DE compleja aún se necesitan las evaluaciones basadas en evidencias (pruebas diagnósticas). Shabsigh (1998) observó que las preguntas 3 y 4 del IIEF demostraron que el sildenafil era eficaz para mejorar la función eréctil con independencia de la causa. Las respuestas al IIEF no permitieron establecer diferencias entre causas orgánicas, psicológicas o mixtas de DE.

Los cuestionarios sexuales representan una herramienta adecuada para estructurar la historia sexual de un hombre, sobre todo para el profesional no urólogo. Hay algunos aspectos de los SAQ para evaluar la función eréctil que requieren aclaración; por ejemplo, 1) ¿permiten diferenciar con certeza una DE psicogénica de una orgánica?; 2) ¿la severidad percibida se corresponde con la gravedad fisiológica de la DE?; 3) ¿resultarán útiles los SAQ para predecir las respuestas terapéuticas a los distintos fármacos? Al igual que nosotros, la primera conferencia internacional sobre la DE realizada en París en 1999 llegó a la conclusión de que una anamnesis pormenorizada, preferentemente obtenida de ambos miembros de la pareja, y un examen físico completo, en el que se incluyan los estudios de laboratorio apropiados, son componentes necesarios para la elección del tratamiento más conveniente en sujetos con DE.

Anamnesis médica y psicosexual

Es recomendable comenzar la evaluación de una disfunción sexual masculina con una anamnesis médica detallada con el fin de establecer los factores de riesgo de DE orgánica, que comprenden hipertensión, enfermedad vascular periférica o coronaria, diabetes mellitus, tabaquismo y diversos fármacos. Dado que la DE puede obedecer a varias causas, un interrogatorio y un examen físico detallados pueden orientar hacia la posible etiología: anatómica, psicogénica, endocrinológica, neurológica o vascular (Davis-Joseph y col., 1995).

El objetivo es recabar la información sexual en forma discreta y permisiva. Es importante posibilitar la discusión de estos temas en un ámbito privado, pero también es importante entrevistar a la pareja del paciente con el fin de confirmar la información y evaluar los objetivos mutuos. En el caso de los pacientes que se presentan con sus parejas este objetivo es fácil de cumplir; durante el examen físico el médico puede aprovechar para investigar en privado si hay otras preocupaciones específicas que el paciente no desee compartir con su pareja.

El examinador debe comenzar con un interrogatorio y explicar que hay factores de riesgo para el desarrollo de DE antes de formular preguntas relacionadas en forma directa con el aspecto sexual; muchos pacientes se sentirán más cómodos al hablar del estado cardiovascular y de los fármacos que consumen. Luego es necesario ayudar al paciente para que defina con claridad su problema: ¿se relaciona sobre todo con el rendimiento, la satisfacción o el interés sexual? Deben establecerse la cronología y la severidad de la DE y el estado civil (soltero, casado, divorciado, viudo) y las preferencias sexuales (heterosexual u homosexual) del paciente. ¿Le interesa conocer la causa de la DE o solo desea remediarla?

Ciertos elementos clave durante la anamnesis sugieren una etiología psicológica u orgánica de la DE (cuadro 46-4). En estudios de sujetos con diabetes crónica, Ackerman y col. (1991) comunicaron la presencia de una relación significativa entre historia sexual del paciente y mediciones con RigiScan® (véase más adelante) de la duración y la rigidez de la erección. Los ítem de la historia sexual considerados de mayor valor predictivo fueron los relacionados con las erecciones en horas tempranas de la mañana y la calidad de la erección. A menudo el interrogatorio sexual aporta la información más valiosa para la planificación de la evaluación y el tratamiento ulteriores. El ejemplo más claro es el paciente que manifiesta una historia reciente de impotencia asociada con disminución

Cuadro 46-4. *Diferenciación entre una disfunción eréctil psicogénica y una disfunción eréctil orgánica*

Característica	*Orgánica*	*Psicogénica*
Instalación	Gradual	Aguda
Circunstancias	Global	Situacional
Evolución	Constante	Variable
Erección no estimulada sexualmente	Deficiente	Rígida
Problema psicosexual	Secundario	Antecedentes de larga data
Problema relacionado con la pareja sexual	Secundario	Desde el comienzo
Ansiedad y temor	Secundarios	Primarios

Modificado de Hengeveld MW. Erectile disorder: A psychosexological review. En: Jonas U, Thon WF, Stief CG (eds.). Erectile Dysfunction, Berlin, Springer-Verlag, 1991.

de la libido. Este individuo puede padecer una endocrinopatía fácilmente remediable con un tratamiento hormonal.

A veces la causa primaria de la DE es un trastorno psicogénico. El diagnóstico temprano de esta alteración permite evitar una investigación diagnóstica onerosa e innecesaria. Dado que la DE se asocia con numerosos trastornos médicos comunes y fármacos usuales, un interrogatorio cuidadoso puede aportar información importante, como el antecedente de enfermedad arterial vascular periférica o coronaria, diabetes, insuficiencia renal, consumo de alcohol y tabaco o trastornos psicológicos, neurológicos o crónicos, que permiten planificar la investigación ulterior.

Shabsigh y col. (1991) estudiaron la correlación entre tres factores de riesgo (tabaquismo, diabetes mellitus e hipertensión) y los resultados de la ecografía dúplex peniana, y observaron que la incidencia de hallazgos anormales aumentaba en grado significativo a medida que se incrementaba la cantidad de factores de riesgo. Desde el punto de vista clínico, un paciente de edad avanzada con diabetes y enfermedad vascular de larga data es probable que padezca impotencia secundaria a alteraciones vasculares y neuropáticas. Por el contrario, en el caso de un paciente joven con enfermedad psiquiátrica es más probable que la impotencia se deba a causas psicológicas o sea secundaria a fármacos psicotrópicos. Aizenberg y col. (1995) compararon la función sexual de esquizofrénicos de sexo masculino tratados y no tratados con la de sujetos sanos, y observaron una disminución del deseo sexual en los sujetos no tratados. La terapéutica con agentes neurolépticos puede restaurar el deseo sexual, pero puede interferir con la erección, el orgasmo y la satisfacción sexual.

Asimismo, los antecedentes quirúrgicos del paciente pueden orientar hacia la causa de la DE. Una operación radical de la pelvis (p. ej., prostatectomía, resección abdominoperineal), la irradiación pelviana y los traumatismos de la pelvis son causas conocidas de impotencia (Armenakas y col., 1993; Walsh y col., 1994).

El diálogo entre el médico y el paciente es la piedra angular de la evaluación clínica de la DE. En la mayoría de los casos no es necesario recurrir a una investigación diagnóstica exhaustiva. Una entrevista basada exclusivamente en el SAQ no contribuye a aumentar la comodidad del paciente ni permite que el urólogo ejerza su capacidad. Nosotros llegamos a la conclusión de que las entrevistas personales con el paciente son esenciales para la evaluación, y sugieren preguntas estratégicas (Meuleman y col., 2000) (cuadro 46-5). Las recomendaciones de la primera conferencia internacional incluyen una escala de intensidad de la DE y otra de repercusión de la DE; la primera se creó a partir del IIEF-5 y la segunda representa un intento de cuantificar el grado de molestia asociada con los síntomas (figs. 46-2 y 46-3).

Examen físico

A veces un examen físico cuidadoso con atención particular en el desarrollo sexual y genital revela una causa evidente de DE (p. ej., micropene, encordamiento, placa de Peyronie). Bondil y col. (1990) comunicaron que el grado de extensibilidad del pene fláccido se correlacionaba en grado significativo con la edad y la función eréctil, y sugirieron que esta prueba contribuiría con el diagnóstico. Por otro lado, la presencia de testículos pequeños y atróficos, o ginecomastia, es una indicación para efectuar un examen endocrino con el fin de investigar la presencia de hipogonadismo o hiperprolactinemia. Los pacientes con ciertos síndromes genéticos, como los de Kallmann o Klinefelter, pueden presentarse con signos clínicos evidentes de hipogonadismo o un hábito corporal distintivo. También es importante llevar a cabo un

Cuadro 46-5. *Preguntas clave en la evaluación de la disfunción eréctil*

Cronología
¿Cuándo fue la última vez que usted tuvo una erección satisfactoria?
¿El problema se instaló en forma gradual o brusca?
¿Cuándo fue la última vez que intentó una relación sexual?

Cantidad
¿Tiene erecciones matinales o nocturnas?
Dentro de una escala de 1 a 10, ¿qué puntaje le asignaría a la rigidez de estas erecciones?
¿Logra iniciar una erección con estimulación sexual?
¿Logra mantener una erección con estimulación sexual?
Dentro de una escala de 1 a 10, ¿qué puntaje le asignaría a la rigidez de sus erecciones durante el acto sexual?

Calidad
¿Su disfunción eréctil se relaciona específicamente con una pareja sexual o una situación particular?
¿La erección disminuye antes de la penetración o la culminación del acto?
¿Debe concentrarse para mantener la erección?
¿Qué porcentaje de intentos sexuales considera satisfactorio?
¿Qué porcentaje de intentos sexuales considera satisfactorio su pareja?
Si lograse recuperar una erección normal, ¿con qué frecuencia tendría relaciones sexuales?
¿Su pene tiene una curvatura importante?
¿Siente dolor asociado con la erección?
¿Hay alguna posición sexual que le resulte particularmente difícil?

	Casi nunca o nunca	Pocas veces (mucho menos que la mitad de las veces)	Algunas veces (alrededor de la mitad de las veces)	La mayoría de las veces (mucho más que la mitad de las veces)	Casi siempre o siempre	
¿Con qué frecuencia logra una erección durante la actividad sexual?	1	2	3	4	5	
Cuando usted tiene erecciones con estimulación sexual, ¿con qué frecuencia sus erecciones tienen rigidez suficiente para la penetración sexual?	1	2	3	4	5	
Cuando usted intenta el acto sexual, ¿con qué frecuencia logra penetrar a su pareja?	1	2	3	4	5	
Durante el acto sexual, ¿con qué frecuencia logra mantener la erección después de haber penetrado a su pareja?	1	2	3	4	5	
	Extremadamente difícil	Muy difícil	Difícil	Ligeramente difícil	Sin dificultades	
Durante el acto sexual, ¿qué dificultades experimenta para mantener la erección y consumar el acto?	1	2	3	4	5	
					Puntaje de severidad de la DE:	

Fig. 46-2. Escala de intensidad de la disfunción eréctil (DE). Puntaje total: 5-10 (severa); 11-15 (moderada); 16-20 (leve); 21-25 (normal). (Adaptado de ED Intensity and Impact Scales, Recommendations of the First International Consultation on Erectile Dysfunction, París, 1999.)

examen neurológico cuidadoso. Los pacientes con diabetes o trastornos neurológicos degenerativos pueden presentar indicios de neuropatía periférica. La evaluación de la sensibilidad genital y perineal, y el reflejo bulbocavernoso (RBC) también contribuye a identificar una posible impotencia neurogénica.

Davis-Joseph y col. (1995) evaluaron pacientes mediante anamnesis detallada, examen físico completo, evaluación psicológica y monitoreo con RigiScan seguidos de otras pruebas diagnósticas, y comunicaron que la anamnesis y el examen físico tenían una sensibilidad del 95% y una especificidad de solo un 50% para el diagnóstico de DE de causa orgánica. Los autores llegaron a la conclusión de que el diagnóstico de DE requiere un enfoque multifacético. No obstante, en muchos casos la anamnesis y el examen físico orientan hacia el enfoque más eficiente con respecto al costo y evitan estudios diagnósticos innecesarios.

La primera conferencia internacional sobre DE recomienda el examen de todos los pacientes con la evaluación del hábito corporal, los caracteres sexuales secundarios y los sistemas cardiovascular y neurológico, centrando el examen en las características del pene, los testículos y el recto. Dado que el primer contacto de un hombre de edad avanzada con el médico se establece para discutir el problema de la DE, se recomienda medir la presión arterial si este parámetro no se evaluó en el curso de los 3 a 6 meses previos.

Pruebas de laboratorio

Los estudios de laboratorio tienen por finalidad identificar afecciones tratables o trastornos médicos no detectados con anterioridad que puedan contribuir en forma directa con la patogenia de la DE (Carroll y col., 1992). La anamnesis médica puede ampliar la investigación en

	Muy insatisfecho	Bastante insatisfecho	Más o menos, aproximadamente igual de satisfecho e insatisfecho	Bastante satisfecho	Muy satisfecho
Si usted debiese pasar el resto de su vida con la condición eréctil actual ¿cómo se sentiría al respecto?	1	2	3	4	5

Fig. 46-3. Escala de repercusión de la disfunción eréctil. (Adaptado de ED Intensity and Impact Scales, Recommendations of the First International Consultation on Erectile Dysfunction, París, 1999.)

el laboratorio para identificar factores de riesgo. Una evaluación de laboratorio completa puede comprender estudios bioquímicos séricos, exámenes de función renal, hemograma completo, análisis de orina y estudios hormonales (por lo general, niveles séricos de testosterona y prolactina).

La primera conferencia internacional sobre la DE dividió las pruebas diagnósticas en tres categorías: recomendadas, opcionales y especializadas. Entre los estudios recomendados se encuentra una combinación de pruebas destinadas a identificar la presencia de diabetes mellitus e hiperlipidemia, y evaluar el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal (glucosa o hemoglobina glucosilada en ayunas, perfil lipídico y nivel sérico de testosterona). Los estudios diagnósticos opcionales incluyen pruebas psicológicas, niveles séricos de prolactina, hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del tiroides, un hemograma completo y un análisis de orina. La conferencia internacional no recomendó la determinación del nivel sérico de antígeno prostático específico (PSA), pero nosotros evaluamos este parámetro de acuerdo con lo sugerido por la American Urological Association y el American College of Surgeons. El nivel sérico de PSA puede determinarse en pacientes menores de 50 años, en los que tienen una historia familiar de cáncer o tienen ascendencia africoamericana. Además, en el marco del manejo de la DE, solicitamos el nivel de PSA en forma sistemática si se piensa administrar suplementos hormonales o un tratamiento de reemplazo hormonal.

Discusión de las opciones terapéuticas

La información del paciente (o su pareja) acerca de las opciones terapéuticas disponibles representa un aspecto importante de la consulta inicial. La mayoría de los pacientes prefiere el tratamiento menos invasivo. Si la primera opción es insatisfactoria deberán intentarse otras posibilidades hasta encontrar la más conveniente. En el cuadro 46-6 presentamos las opciones terapéuticas disponibles en la actualidad, su costo, sus ventajas y desventajas. Las recomendaciones establecidas por la primera conferencia internacional sobre la DE comprenden la modificación de los factores de riesgo (tanto los relacionados con el estilo de vida como los factores psicológicos), la educación de pacientes que carecen de la información apropiada acerca de la función sexual, la modificación de las dosis de fármacos o de la clase de fármacos recibidos, el tratamiento de reemplazo hormonal (pero no la administración de suplementos hormonales), la farmacoterapia específica con corrección de las dosis según el riesgo, el costo y el grado de invasividad, el asesoramiento del paciente y las modalidades quirúrgicas (véase el cuadro 46-2).

A fines de la década de 1970 y principios de la de 1980, las dos únicas modalidades eficaces para el tratamiento de la DE eran la prótesis peniana y la terapia psicosexual. La prueba de la TPN se utilizaba para diferenciar una impotencia psicogénica de una orgánica y tratar al paciente con una de las dos modalidades disponibles. En la década de 1980 se agregaron estudios neurológicos

Cuadro 46-6. *Opciones terapéuticas para la disfunción eréctil: costo, ventajas y desventajas*

Tratamiento	*Costo (en dólares)*	*Ventajas*	*Desventajas/efectos colaterales*
Asesoramiento	500-2.000	No invasivo; resuelve conflictos puntuales	Índice de recurrencia elevado
Fármacos orales (inhibidores de la PDE)	10/tableta	No invasivo; tasa de eficacia 60-70%	Efectos colaterales sistémicos; contraindicaciones cardíacas
Dispositivos de constricción al vacío	350-450	Mínimamente invasivo	Erección no natural; ausencia de espontaneidad; petequias, dolor, frialdad del pene
Inyección intracavernosa	40-200/mes	Tasa de eficacia: 90%	Más invasivo; priapismo, fibrosis, dolor
Prótesis	6.000-15.000	Elevada tasa de éxito	Requiere cirugía y anestesia; infección, fibrosis
Cirugía vascular	8.000-15.000	Restaura la ereción natural	La eficacia a largo plazo de los procedimientos de ligadura venosa es baja; el bypass arterial está limitado a casos seleccionados; en ambas situaciones se necesita una investigación diagnóstica exhaustiva

y vasculares más complejos que permitieron un diagnóstico más preciso. **El éxito de las modalidades terapéuticas no invasivas determinó que muchos cuestionasen la validez del enfoque médico tradicional; o sea, una investigación exhaustiva para arribar al diagnóstico preciso y la administración de un tratamiento específico. Aunque la detección y la corrección de la causa precisa de la DE parece el enfoque más lógico, los conceptos medicoeconómicos prevalentes en la actualidad se oponen a esta política** (Shabsigh y col., 2000). **Nosotros proponemos el enfoque dirigido hacia objetivos definidos** (Lue, 1990) **o el algoritmo establecido por la primera conferencia internacional sobre DE** (Jardin y col., 2000) **como herramientas adecuadas para la evaluación y el tratamiento iniciales del paciente con DE. La magnitud de la investigación inicial depende de la edad y el estado general de salud del paciente, los objetivos terapéuticos y la complejidad del cuadro de presentación del trastorno** (véanse los cuadros 46-1 y 46-3).

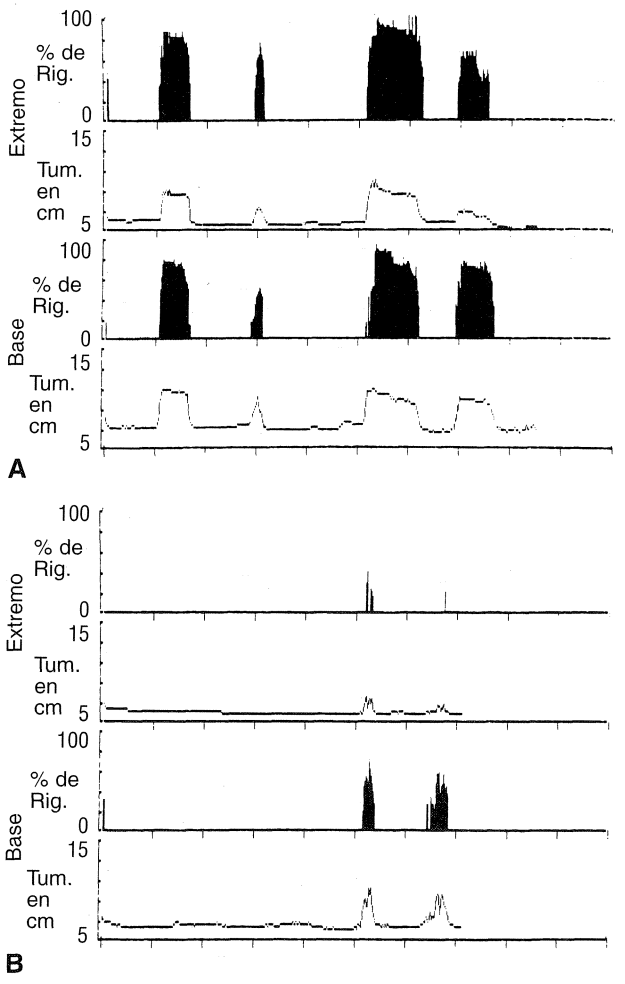


Fig. 46-4. El dispositivo RigiScan fue concebido para medir la rigidez peniana durante el monitoreo nocturno domiciliario. **A.** Estudio de un paciente con por lo menos dos episodios de erecciones nocturnas con rigidez completa duraderas. **B.** Estudio de un paciente con dos episodios de erecciones nocturnas con rigidez deficiente y no duraderas. En estos estudios domiciliarios no se documenta la calidad del sueño.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE COMPLEJO, PRUEBAS ADICIONALES Y MOMENTO APROPIADO PARA LA DERIVACIÓN

Los progresos en el terreno de la fisiología eréctil y los avances tecnológicos recientes aumentaron significativamente la capacidad de evaluar y ofrecer opciones terapéuticas a este grupo de pacientes. Las técnicas no invasivas e invasivas contribuyeron a definir varios tipos distintos de impotencia (neurogénica, psicogénica y vasculogénica). Es importante conocer las limitaciones y las posibilidades de error técnico relacionadas con cada uno de los estudios. En general, todas las pruebas de laboratorio se llevan a cabo en un contexto artificial (no sexual) con poca privacidad. Estos factores a veces generan un nivel elevado de ansiedad y aumentan la respuesta simpática, lo que puede afectar de manera negativa los resultados finales. Además, las variaciones de las técnicas y la ausencia de un gran grupo de individuos normales dificultan el establecimiento de valores estándar para muchas de estas pruebas. En consecuencia, es posible que sea necesario recurrir a más de una prueba para arribar al diagnóstico.

Prueba de tumescencia peniana nocturna

El primero en describir TPN fue Halverson (1940), quien documentó erecciones nocturnas en lactantes. Como lo observó Ohlmeyer en 1944, las erecciones nocturnas tienen lugar en hombres normales de cualquier edad. Estudios ulteriores efectuados por Aserinsky y col. (1953) revelaron la asociación entre la TPN y las fases del sueño: la TPN se produce durante fases específicas del sueño (Fischer, 1965). **Karacan y col. (1966) fueron los primeros en demostrar que un 80% de los episodios de TPN se produce durante el sueño con movimientos oculares rápidos (REM). El hombre promedio presenta tres episodios de TPN por noche, cada uno de ellos de 30 a 60 minutos de duración. La TPN muestra variaciones específicas para la edad. El tiempo total de tumescencia peniana durante el sueño alcanza un pico máximo durante la pubertad, en la que puede comprender hasta un 20% del tiempo de sueño total. Durante la segunda década de la vida la duración promedio de una erección nocturna es de 38 minutos; en el hombre adulto la duración promedio de un episodio de TPN es de 27 minutos** (Karacan, 1972). En un principio, la TPN era investigada por psicólogos para estudiar el sueño y los episodios oníricos; casi una década más tarde, se utilizó para investigar la "impotencia" (Wasserman y col., 1980; Kessler, 1988; Karacan, 1991).

La TPN se midió a través de los siguientes métodos: la prueba de las estampillas ("stamp test"), el calibrador de ruptura de las bandas (snap gauge®), el calibrador de tensión ("strain gauge"), la tumescencia y rigidez penianas nocturnas (TRPN; RigiScan [fig. 46-4], al principio, Dacomed Corporation; en el presente, Timm Medical Systems, Inc, Minneapolis, Minn.), la TRPN en el laboratorio de sueño y, en época más reciente, la TPN por electrobioimpedancia (NEVA®, Timm Medical Technologies, Inc). El método más simple para evaluar la presen-

cia o la ausencia de erecciones nocturnas es interrogar al paciente o a su pareja, pero es evidente que se trata de una impresión subjetiva. Los intentos de documentar en forma objetiva la TPN comienzan con la "prueba de las estampillas" (Barry y col., 1980). Ésta se basa en la ruptura de un anillo de estampillas de correo colocadas alrededor de la base del pene, lo que indica que se produjo como mínimo un episodio de TPN. Este método era poco fiable debido a varias razones prácticas y técnicas, y en el mejor de los casos servía para documentar un solo episodio durante el cual se produjo un aumento del diámetro peniano con ruptura resultante del troquelado de las estampillas por la fuerza radial (Marshall, 1988).

Los calibradores de ruptura de las bandas (Snap Gauges®) tenían por finalidad determinar cuantitativamente las fuerzas radiales. En 1982 se comercializaron las primeras bandas con este fin (Urohealth Systems Corporation, Costa Mesa, Cal.; antiguamente, Dacomed Corporation) (Diedrich y col., 1992). Este dispositivo consistía en tres bandas individuales de distintos colores colocadas alrededor de la base del pene que se rompían bajo el efecto de fuerzas radiales progresivas de 280, 420 y 560 gramos. Al igual que en el caso de la prueba del timbre, esta prueba podía arrojar resultados falsos positivos debido a la ruptura de las bandas como consecuencia de movimientos durante el sueño. Además, los resultados de esta prueba podían ser falseados con facilidad por pacientes que buscan convalidar su impresión y el método no aporta ninguna información acerca de la cantidad o la duración de las erecciones nocturnas (Allen y Drendler, 1990).

La metodología clásica para medir la TPN se basa en el uso de dispositivos de monitoreo nocturno que miden la cantidad de episodios de erección, la tumescencia (circunferencia), la rigidez máxima del pene y la duración de las erecciones nocturnas (Kessler, 1988). **Tradicionalmente, la TPN se mide simultáneamente con un electroencefalograma, un electrooculograma, un electromiograma (EMG); también se miden el flujo aéreo nasal y la saturación de oxígeno para documentar el sueño REM y la presencia o la ausencia de hipoxia (apnea del sueño).** En el laboratorio de sueño también se monitorea el patrón de los movimientos durante el sueño, dado que los trastornos con movimientos periódicos de las extremidades se asocian con un patrón anormal de TPN.

Los fisiólogos del sueño consideran esencial registrar la TPN junto con la fase del sueño, dado que un sueño alterado o fragmentado puede asociarse con un patrón de TPN anormal sin que exista problema sexual. En el estudio clásico, el paciente es despertado en el momento de tumescencia peniana máxima para medir y fotografiar la rigidez axial; con esta finalidad se aplica un dispositivo en el extremo del pene y la fuerza suficiente para curvar el cuerpo del pene determina el grado de rigidez axial. Se considera que una resistencia a la curvatura de 500 a 550 g refleja la rigidez mínima necesaria para la penetración vaginal, mientras que una resistencia de 1,5 kg se considera un indicador de rigidez máxima según los criterios originariamente establecidos por Karacan (1970). En términos de presión intracavernosa, Karacan observó que una presión de curvatura de 100 mm Hg es adecuada para la penetración vaginal y que una presión de 60 mm Hg es insuficiente. Dado que la TPN se produce durante el sueño REM, es posible que el monitoreo de la tumescencia deba repetirse durante 2 a 3 noches para contrarrestar el efecto conocido como "efecto de la primera noche". Las evaluaciones formales de la TPN son onerosas, dado que deben llevarse a cabo en centros del sueño especialmente equipados con observadores con entrenamiento apropiado. Morales y col. (1994) fueron los primeros en evaluar la tumescencia peniana diurna (monitoreo durante la siesta diurna) en el consultorio.

Observaciones prácticas sobre la TPN

En el ser humano se describieron tres subcategorías de actividad eréctil normal: erótica, reflexogénica y nocturna. La TPN a menudo se considera el "patrón oro" para establecer una diferencia entre la DE psicogénica y la orgánica. **La validez de la TPN como examen de referencia para diferenciar una DE de causa física de otra de origen emocional se basa en el siguiente fundamento racional: la TPN normal requiere la integridad de las vías eferentes corticoespinales que se dirigen al pene y una respuesta vascular normal de los tejidos penianos a las señales nerviosas. La presencia de erecciones nocturnas de duración y rigidez adecuadas implica que los neuroefectores centrales y periféricos, y los reguladores intracorpóreos de la hemodinamia peniana se encuentran intactos. La pregunta es si una erección nocturna normal equivale a una erección erótica normal inducida por estímulos sensitivos.** Esta correlación no se estableció con claridad. Algunos investigadores en realidad piensan que la TPN se correlaciona mal con el rendimiento sexual referido por el paciente (Condra, 1990).

El estado hormonal sin duda afecta la TPN; los hombres con hipogonadismo presentan una actividad eréctil nocturna reducida o ausente, aunque como mínimo uno de cada cinco de estos pacientes mantiene la capacidad de erección diurna en respuesta a estímulos eróticos (Carani y col., 1992). Los trastornos afectivos, sobre todo la ansiedad y la depresión, afectan negativamente las erecciones nocturnas. Nofzinger y col. (1993) observaron que las anormalidades de la TPN pueden persistir después de la remisión de la depresión y no se correlacionan necesariamente con otros indicadores de la función sexual. Los trastornos del sueño, como apnea y agitación motora, se asocian con alteraciones de la TPN. Pacientes con disfunción en los niveles de la corteza y la médula espinal pueden presentar erecciones nocturnas normales y deficiencias de la función eréctil en estado de vigilia. Un estudio en 14 pacientes con esclerosis múltiple y DE realizado por Ghezzi y col. (1995) demostró erecciones nocturnas normales en 10 de los casos, incluidos 3 pacientes parapléjicos. **Hay excepciones importantes y bien documentadas a la regla: hombres con enfermedad neurológica pueden presentar erecciones normales durante el sueño, pero la neuropatía periférica puede deteriorar el procesamiento de los estímulos sensitivos, lo que determina que el mantenimiento de**

la erección durante el coito sea deficiente. La depresión y los trastornos del sueño afectan de manera negativa la TPN y en muchos casos esta alteración no se acompaña de una disfunción eréctil durante la vigilia (erección normal con la administración de estimulantes vasculares). Además, la TPN puede ser normal en pacientes con trastornos vasculares leves (síndrome del robo pelviano) en quienes la erección disminuye con el movimiento anterógrado de la pelvis o los cambios en la posición sexual. Todas estas situaciones clínicas generan dudas acerca de la sensibilidad y la especificidad de la TPN en el contexto de la DE clínica.

A pesar de los numerosos estudios realizados, aún no se logró estandarizar la técnica ni determinar los valores representativos de TPN (cantidad de episodios y grado de tumescencia y rigidez) (Kessler, 1988). Además, es posible que los parámetros medidos durante la determinación de la TPN no se correlacionen bien con los hallazgos clínicos. Por ejemplo, los estudios iniciales para determinar la TPN se basaban en la tumescencia del pene sin tener en cuenta la rigidez radial. Los cambios mensurables de la tumescencia peniana no siempre se correlacionan con una rigidez del pene suficiente para lograr la penetración vaginal. Los cambios significativos de la tumescencia peniana se registran como modificaciones del diámetro peniano en relación con valores basales, y estas alteraciones pueden producirse sin rigidez peniana (Wein y col., 1981). **La utilización aislada de la TPN puede conducir a un diagnóstico erróneo de impotencia psicogénica.**

En 1985 se introdujo el RigiScan®; este dispositivo representó el primer método que permitía un registro automático de la TRPN con un equipo portátil. El RigiScan combina el monitoreo de la rigidez radial, la tumescencia, la cantidad y la duración de los episodios de erección nocturna con las ventajas de un equipo portátil que puede utilizarse en el hogar (Bradley y col., 1985). Se trata de una unidad de registro capaz de recolectar datos durante 3 noches y separar hasta un máximo de 10 horas por noche. El dispositivo presenta dos manguitos: uno se coloca en la base del pene y el otro en el surco coronario del glande (extremo). Al comprimirse los manguitos, el dispositivo registra la tumescencia (circunferencia) del pene y la rigidez radial en los niveles de la base y el extremo. La medición (inicialización) se lleva a cabo en el consultorio con el paciente despierto durante 15 a 20 minutos para establecer valores basales. En el domicilio se registra la rigidez peniana cada 3 minutos mediante la compresión de los manguitos aplicando una fuerza de compresión radial de 2,8 N. Si la base detecta un aumento de la circunferencia peniana mayor que 10 mm, la frecuencia del muestreo aumenta cada 30 segundos.

Una rigidez radial mayor que el 70% representa una erección firme, y una menor que el 40% representa un pene fláccido. Los valores entre el 40 y el 70% representan grados variables de rigidez peniana; se consideran normales 3 a 6 erecciones de 10 a 15 minutos de duración durante una sesión de 8 horas (Levine y Lenting, 1995). Una rigidez radial consignada como 100% implica la ausencia de desplazamiento lineal del manguito constrictor; por cada 0,5 mm de acortamiento del manguito en la base o el extremo del pene, el valor de rigidez disminuye en el orden del 2,3%. En un estudio de 16 hombres normales, Kaneko y col. (1991) observaron que la duración media de la tumescencia (expansión circunferencial > 10 mm) fue del 23 ± 6,9 minutos en el extremo y de 38,3 ± 12 minutos en la base del pene. La rigidez porcentual máxima de más de 10 minutos de duración fue del 82,9% ± 10,1% en el extremo y del 85,4% ± 8,4% en la base (Kaneko y Bradley, 1986). Estos investigadores clasificaron los hallazgos relacionados con la TRPN en seis patrones visuales: normal, disociación, desacople, episodio breve, baja amplitud y trazado plano. Entre pacientes con trastornos del SNC se observó que un 60% presentó episodios breves de rigidez; entre sujetos con trastornos cardiovasculares los hallazgos principales fueron disociación (41%), baja amplitud (41%) y trazado plano (35%). En los individuos con diabetes mellitus insulinodependiente severa se documentaron diversos patrones de rigidez y tumescencia siempre deficientes.

Cilurzo y col. (1992) recomiendan los siguientes criterios para definir una TRPN como normal: cuatro a cinco episodios eréctiles por noche; duración media mayor que 30 minutos; aumento de la circunferencia peniana mayor que 3 cm en la base y mayor que 2 cm en el extremo, y rigidez máxima mayor que el 70% en la base y el extremo del pene. "Por lo general se acepta que una rigidez menor que el 60% determinada con el RigiScan en condiciones óptimas de sueño indica la presencia de una enfermedad orgánica y la imposibilidad de realizar un acto sexual normal" (Heaton y Morales, 1997).

A pesar de cuarenta años de investigaciones clínicas, hasta el presente no se establecieron valores estandarizados universalmente aceptados que definan una TPN normal. En un estudio realizado por Bain y Guay (1992) se definió que la rigidez mínima necesaria para la penetración vaginal era del 60% en la base peniana y del 50% en el extremo, de como mínimo 10 minutos de duración. Ogrinc y Linet (1995) observaron que la disminución del valor mínimo de rigidez del extremo peniano del 70 al 60% aumentaba la sensibilidad de la prueba del 53,8 al 70,8% para establecer el diagnóstico de DE vascular en comparación con una prueba farmacológica. Por el contrario, Licht y col. (1994) llegaron a la conclusión de que una rigidez de la base peniana del orden del 55% podía considerarse normal. **Estas numerosas investigaciones resaltan el riesgo de utilizar el RigiScan (TRPN) como único método para diferenciar una DE psicogénica de una orgánica. Levine y Lenting (1995) observaron que la determinación de la TRPN reviste un valor máximo en el paciente sin factores de riesgo neurovasculares que se presenta con antecedentes que sugieren una etiología psicogénica.**

Al igual que en el caso de la TPN, el método ideal para medir la TRPN debería registrar en forma simultánea los diversos procesos que tienen lugar durante el sueño; esto es, la actividad electroencefalográfica, las variaciones respiratorias/la apnea, la cantidad y la duración de cada episodio de TRPN y el grado de tumescencia y rigidez penianos. Con fines medicolegales se recomienda el registro durante 3 noches y despertar al paciente en el

episodio de máxima erección para medir en forma directa la resistencia a la curvatura del pene o filmar la erección. Las pruebas en el laboratorio de sueño son costosas y por lo general se reservan para casos de discapacidad legal o el diagnóstico y el manejo de la apnea en hombres en situación de riesgo (antecedentes de ronquido excesivo, somnolencia diurna y obesidad).

Con el fin de dejar de lado la interpretación "gestáltica visual" de la información suministrada por el RigiScan, Burris y col. (1989) crearon un programa de computación destinado a cuantificar "el área debajo de la curva" de rigidez radial y duración de la erección. Esta modificación se asoció con una mejor correlación entre las mediciones en la base y el extremo penianos, y una mejor cuantificación de los resultados. Con ulterioridad (1994), Levine y Carroll estudiaron 44 voluntarios normales y documentaron variaciones considerables de las respuestas individuales entre los registros obtenidos durante tres noches distintas. Además, a pesar de efectuar estos estudios en sujetos normales, los autores no hallaron criterios visuales sencillos para definir la TRPN normal. Estos investigadores crearon un nomograma derivado de estos 44 voluntarios normales para permitir una comparación computarizada rápida de los valores de TRPN. La interpretación de los datos se basó en la distribución acumulativa de indicadores de tiempo-intensidad definida por unidades de actividad de tumescencia (TAU) y unidades de actividad de rigidez radial (RAU). TAU y RAU representan un pefeccionamiento de los indicadores del "área debajo de la curva" sugeridos por Burris y col. (1989). Levine y Carroll (1994) también demostraron que en los hombres normales la rigidez del extremo peniano tiende a disminuir con el envejecimiento.

¿Cuál es el método más adecuado para medir la rigidez peniana?

En la determinación clásica de la TPN se despierta al paciente en el momento de máxima tumescencia peniana y se coloca un dispositivo o un peso en el extremo para determinar la fuerza necesaria para combar el cuerpo del pene; esta fuerza define la rigidez axial en términos físicos. Se considera que es probable que una fuerza de curvatura menor que 500 g sea insuficiente para lograr la penetración vaginal; una fuerza de 500 g a 1 kg se considera fronteriza y una de 1,5 kg o más indica una rigidez completa (Karacan y col., 1988). En realidad no hay un parámetro vaginal de referencia que permita fijar estos valores, pero el concepto de rigidez resistente se considera más intuitivo y aceptable como indicador de erección adecuada. **La rigidez radial medida con el RigiScan refleja la resistencia a una fuerza de compresión lateral; la rigidez axial es la resistencia a una fuerza de curvatura administrada en dirección anteroposterior desde el extremo del pene. Con fines descriptivos, la rigidez radial puede determinarse mediante pinzamiento de la base o el glande entre el pulgar y el índice, y la rigidez axial puede evaluarse empujando el pene hacia la pelvis con la palma de la mano perpendicular al eje mayor del cuerpo del pene y apoyada contra el glande.**

La validez de este método de medición se cuestionó porque el RigiScan solo determina la rigidez radial. Allen y col. (1993) comunicaron que en los casos en los que la rigidez radial de la base y el extremo del pene medida con el RigiScan era mayor que el 60%, la correlación con la rigidez axial y las impresiones subjetivas del observador era escasa. El RigiScan no permitió diferenciar valores de rigidez axial entre una fuerza de curvatura de 450 g y una de 900 g, que representa una erección parcial pero no rígida. Si se supone que la penetración vaginal requiere una fuerza de rigidez axial mayor que 550 g, es posible que el RigiScan no permita detectar alteraciones leves de la función eréctil. También puede subestimar los valores circunferenciales, sobre todo en un nivel de rigidez reducido.

Se cuenta con pocos estudios con RigiScan efectuados en hombres normales en vías de envejecimiento. Zimmern y col. (1999) intentaron evaluar la eficacia verdadera de la conservación de los nervios de la prostatectomía radical y evaluaron a un grupo de pacientes con cáncer de próstata y una función eréctil normal antes de la operación. Los autores dividieron a los pacientes en dos grupos: menores de 60 años y mayores de 60. Todos los pacientes completaron un cuestionario de potencia sexual y se monitorearon con el RigiScan 2 a 3 noches en sus domicilios. La rigidez del extremo del pene fue mayor en los menores de 60 años; todos los hombres presentaron erecciones de más de 2 minutos de duración, pero solo en 29 de 74 se documentaron erecciones de 10 minutos con una rigidez mayor que el 70%. Los autores llegaron a la conclusión de que los criterios para interpretar el RigiScan en los voluntarios jóvenes no eran aplicables en los hombres de edad más avanzada con una función eréctil normal y que los datos aportados por el RigiScan no se correlacionan con los indicadores de potencia sexual autoevaluados por el paciente.

Goldstein y Udelson (1998) intentaron describir los aspectos físicos de la DE. En términos de ingeniería, se define como una rigidez peniana insuficiente que permite una deformación en comba del pene que en realidad debería mantenerse como una estructura columnar recta (el cuerpo del pene erecto). **Los factores físicos que regulan la rigidez axial del pene son la presión intracavernosa, la geometría peniana (relación entre el diámetro y la longitud y el diámetro del pene fláccido) y las propiedades mecánicas de los tejidos penianos (capacidad de expansión cavernosa).** Estos principios físicos explican que en presencia de la misma presión intracavernosa, un pene corto y más grueso sea más resistente a la fuerza de curvatura que uno largo y delgado.

En un estudio en el que se comparó la rigidez radial medida por el RigiScan, la resistencia axial a una fuerza de curvatura y las presiones intracavernosas se demostró que la rigidez radial no permite predecir con certeza la rigidez axial (Udelson y col., 1999). Los investigadores observaron que a medida que se incrementaba la presión intracorpórea como consecuencia de las infusiones corporales dinámicas, el RigiScan se tornaba cada vez más insensible a la presión, mientras que las fuerzas de curvatura axial devenían más sensibles a la presión. La rigidez radial determinada por el RigiScan no

permitió predecir la rigidez axial. Es interesante señalar que no se documentó caso alguno de rigidez axial mayor que 1,5 kg y de rigidez menor del 55% medida con el RigiScan, pero, con una fuerza axial de 1,5 kg (rigidez completa), los valores medidos por el RigiScan variaron entre el 55 y el 98%. En presencia de una fuerza de curvatura axial que es muy probable que no permitiese la penetración vaginal (< 0,5 kg), los valores determinados con el RigiScan variaron entre el 36 y el 84%. Valores de RigiScan del 70% se asociaron con resultados falsos positivos (diagnóstico erróneo de erección normal), mientras que los valores de rigidez radial mayores que el 88% no se asociaron con resultados falsos positivos. En Europa se dispone de un prototipo de rigidómetro de inflexión digital domiciliario. Rosello (1996) observó que en dos tercios de los pacientes con un valor de rigidez radial determinado por RigiScan del 60 al 70%, la rigidez axial medida por rigidometría de inflexión en el domicilio fue insuficiente.

Ninguna de las pruebas utilizadas para evaluar la DE revela con certeza la etiología de la disfunción eréctil; por este motivo, el médico debe considerar las posibilidades de llevar a cabo un examen exhaustivo que puede requerir estudios hormonales, vasculares, neurológicos y psicodinámicos. Shabsigh y col. (1990) piensan que la medición de la TRPN desempeña un papel limitado en la evaluación de la impotencia vasculogénica.

Sattar y col. (1996) compararon los parámetros derivados de la ecografía Doppler dúplex y la cavernosometría por infusión intravenosa con los resultados de las pruebas con el RigiScan. De los 50 hombres que manifestaban DE, 26 presentaron una TRPN normal, definida por un episodio de erección con una rigidez mayor que el 60% durante 10 minutos; en un 96% de los pacientes (25/26) se documentó una velocidad sistólica máxima (VSM) normal en las arterias cavernosas (parámetro Doppler); en un 85% (22/26) se observó un flujo normal para el mantenimiento de la erección (parámetro de cavernosometría) (Allen y col., 1994). Por el contrario, se documentó una correlación muy baja entre una TRPN anormal y la anormalidad de los parámetros de ecografía Doppler o de la cavernosometría. Sattar y col. (1996) llegaron a la conclusión de que la TRPN, la ecografía Doppler peniana y la cavernosometría dinámica deberían realizarse en pacientes seleccionados. Estas observaciones sugieren con firmeza que la TRPN podría revestir un valor diagnóstico significativo para la predicción de una erección vascular normal, pero que en casos de erección anormal su valor es escaso.

McMahon y col. (1999b) observaron que entre 207 pacientes con DE, como mínimo un 41% (85/207) presentó una TRPN normal; solo la mitad de los hombres (45/85) con una TRPN normal manifestó rigidez matinal o nocturna considerable. En esta misma serie, 122 de 207 hombres presentaron valores de TRPN anormales; en este subgrupo, un 15% comunicó rigidez matinal considerable o erecciones nocturnas en los cuestionarios sexuales. Los autores llegaron a la conclusión de que: 1) la autoevaluación de las erecciones nocturnas y matinales por parte del paciente es poco fiable más allá de que se consideren adecuadas o no; 2) los valores de TRPN normales se correlacionan bien con los parámetros eréctiles de la ecografía Doppler, y 3) el tabaquismo y los factores de riesgo vascular poseen un mayor valor predictivo de DE orgánica que los valores anormales de TRPN.

Las tecnologías nuevas no siempre son suficientes para resolver los problemas tradicionales relacionados con la evaluación de la DE. **El dispositivo NEVA® (Urometrics, Inc, St. Paul, Minn.) se basa en la bioelectroimpedancia para evaluar las alteraciones volumétricas del pene durante las erecciones nocturnas.** Este método requiere la colocación de un dispositivo de registro pequeño en el muslo del paciente y tres electrodos en la cadera, la base del pene y el glande. El NEVA permite evaluar el volumen peniano mediante la determinación de la impedancia en el interior del pene; este dispositivo envía una corriente alterna indetectable desde el electrodo colocado en el glande hasta el electrodo a tierra de la cadera. El electrodo colocado en la base mide la impedancia y las variaciones de la longitud; a medida que el diámetro transversal del pene se modifica como consecuencia de la tumescencia nocturna resultante del aumento del volumen sanguíneo peniano, la impedancia disminuye (Knoll y Abrams, 1999a). Knoll y Abrams (1999b) utilizaron este sistema para registrar la cantidad y la duración de las erecciones, la longitud del pene y las alteraciones del volumen sanguíneo peniano durante la noche en controles y pacientes. La alteración media del volumen sanguíneo en 10 controles fue del 21,3% (14,4 mL). El sistema NEVA puede utilizarse para documentar la TPN, pero la relación entre la rigidez y la alteración del volumen peniano aún no se estableció.

Debido a los problemas relacionados con los diversos métodos para determinar la TPN, es necesario confirmar los hallazgos en forma independiente mediante otros estudios (Karacan y col., 1988). **Por estos motivos, nosotros abandonamos la determinación de la TRPN como prueba sistemática en la evaluación de la DE. Al igual que Heaton y Morales (1997), que definieron la DE compleja en la que podría estar indicada la determinación de la TRPN, nosotros pensamos que este método puede utilizarse en los siguientes casos:**

1. Presunto trastorno del sueño
2. Etiología dudosa
3. Ausencia de respuesta al tratamiento
4. Planificación de un tratamiento invasivo
5. Un problema legal
6. Determinación y comparación de los efectos de fármacos en ensayos farmacológicos controlados con placebo
7. Presunta etiología psicogénica

Pruebas psicofisiológicas: estimulación sexual audiovisual y estimulación vibratoria

Otro método alternativo para determinar la TPN con fines de diagnóstico diferencial se basa en el uso de estimulaciones vibrotáctil o sexual visual. Janssen y col. (1994) analizaron una evaluación eréctil psicofisio-

lógica en 100 pacientes consecutivos con DE y un grupo control de 50 hombres con una función sexual normal. Este estudio tenía por finalidad evocar respuestas eréctiles durante la estimulación visual y vibrotáctil junto con tareas cognitivas (distracción y monitoreo de las erecciones). Los autores observaron que en alrededor de un tercio de los pacientes con una DE puramente psicogénica el aumento de la circunferencia peniana fue mayor que 30 mm en respuesta a la combinación de estímulos vibratorios y audiovisuales, mientras que en los que presentaban un trastorno orgánico el aumento de la circunferencia peniana no superó los 30 mm en ningún caso. Rowland y col. (1994) demostraron que la estimulación vibratoria combinada con un video erótico se asoció con una mayor respuesta peniana que la observación de un video erótico solo. En consecuencia, ambos grupos de investigadores sugirieron como procedimiento de screening inicial la evaluación de la erección evocada por estímulos vibrotáctiles y audiovisuales. No obstante, Russo y col. (1994) analizaron la actitud de la comunidad científica hacia la evaluación con estimulación sexual audiovisual y advirtieron acerca de varios factores que podrían afectar el resultado de la prueba: 1) el temor del médico de ser acusado de voyeurismo; 2) los sentimientos del médico acerca de sus propias fantasías eróticas relacionadas con la pornografía, y 3) el aspecto "castrador" del ámbito de la clínica.

En varios estudios clínicos (Boolell y col., 1996; Slob y col., 1999; Heaton y Morales, 1997) **se recurrió a la estimulación sexual audiovisual (ESAV) para evaluar la eficacia del tratamiento de la DE: papaverina/fentolamina (Regitine®), prostaglandina E_1 (PGE_1), citrato del sildenafil, apomorfina sublingual y un nuevo inhibidor de la PDE conocido como IC351 (ICOS/Bayer AG). La ESAV combinada con el monitoreo de la tumescencia y la rigidez penianas (TRP) durante la vigilia se asocia con dos ventajas claras para la investigación de agentes terapéuticos nuevos: 1) permite la selección de pacientes y 2) confirma el principio.** Los parámetros finales de eficacia utilizados en los ensayos clínicos efectuados en la actualidad en pacientes con DE en general consisten en cuestionarios sexuales del tipo del IIEF; éstos deben completarse al comienzo del estudio y después del ensayo con los fármacos. La combinación de ESAV y TRP permite seleccionar los sujetos con cierto nivel de función eréctil basal. La combinación ESAV/TRP es una herramienta objetiva comparable a los cuestionarios sexuales subjetivos. Además de permitir la selección de pacientes, la combinación ESAV/TRP permite cuantificar las respuestas eréctiles después de la contemplación de un video y la administración de placebo en comparación con el tratamiento activo. Una de las formas de documentar los efectos erectogénicos de un fármaco nuevo es pasar un solo video erótico y registrar las respuestas eréctiles basales (tiempo transcurrido hasta el comienzo de la reacción, tumescencia peniana, rigidez y duración de la erección). Posteriormente, estas respuestas basales pueden compararse con las obtenidas después de la administración de distintas dosis del agente experimental (con la misma ESAV).

La combinación ESAV/TRP se utilizó como herramienta para descartar DE psicogénica. Martins y Reis (1997) evaluaron pacientes con DE y controles con una función sexual normal. La combinación ESAV/TRP confirmó la presencia de DE psicogénica con una sensibilidad del 71% y una especificidad del 96%. **Éstos y otros investigadores llegaron a la conclusión de que la combinación ESAV/TRP es útil para la evaluación y el manejo del paciente con una DE compleja, sobre todo para identificar casos de DE en mayor medida psicogénica. Varios autores llegaron a la conclusión de que al igual que la determinación aislada de la TRPN, la ESAV por sí sola no permite diferenciar entre las causas de DE orgánica** (Sakeim y col., 1987; Bancroft y col., 1991).

La ESAV parece intensificar las respuestas penianas a una diversidad de estimulantes de prueba: vibratorios, intracavernosos y agentes farmacológicos tópicos y orales. Es probable que reduzca los estímulos inhibidores centrales y active los proeréctiles centrales. Es importante que todo urólogo interesado en el manejo de una DE compleja tenga presente la información específica derivada de este tipo de prueba basada en la evidencia. Incrocci y col. (1996) documentaron su experiencia con más de 400 pacientes: se registraron erecciones parciales o completas en un 34% de los hombres expuestos a la ESAV sola. En esta serie, un 52% de los pacientes que recibieron ESAV y estímulos vibratorios lograron iniciar una erección, mientras que entre los que recibieron ESAV combinada con la inyección intracavernosa de papaverina (15 a 60 mg), la tasa de erección fue del 82%. La combinación de RigiScan o erectometría/rigidometría y ESAV se cuestionó debido a la declinación de la TRPN en el hombre de edad relativamente avanzada y la posibilidad de que la TRP en estado de vigilia combinada con la ESAV muestre la misma tendencia. Por el contrario, Incrocci y col. (1996) observaron que las respuestas de hombres menores de 40 años diferían en grado significativo (menor magnitud) respecto de las registradas en los de mayor edad, pero cuando se combinaron agentes farmacológicos intracavernosos y ESAV/TRP (medida por erectometría) la respuesta eréctil no fue significativamente diferente entre los hombres de 40 y los de 60 años.

Disfunción eréctil psicogénica

La teoría psicoanalítica tradicional sostiene que la discapacidad sexual es la expresión sintomática de un conflicto neurótico subyacente, en la mayoría de los casos relacionado con problemas edípicos no resueltos (Kinsey y col., 1948). Kaplan (1974, 1983) popularizó el concepto que postula que los factores determinantes de la impotencia psicogénica operan en diferentes niveles de causalidad que abarcan desde problemas superficiales menores hasta traumas profundamente anclados en estadios tempranos de la vida. Esta autora afirmó que la ansiedad y el miedo al fracaso son factores determinantes en todos los casos de disfunción psicosexual. **La definición contemporánea de DE psicogénica establecida por la comisión de nomenclatura de la International Society of**

Impotence Research (Liza y col., 1999) **es la incapacidad persistente de lograr o mantener una erección satisfactoria para un buen rendimiento sexual debida en mayor medida o con exclusividad a factores psicológicos o interpersonales.** Esta definición es compatible con las definiciones de DE orgánica establecidas por el panel de consenso de los NIH (1992) y la primera conferencia internacional sobre DE (1999) auspiciada por la Organización Mundial de la Salud, la International Society of Impotence Research y la Société International d'Urologie (Jardin y col., 2000). **Si la historia médica y sexual sugiere una combinación de factores de riesgo orgánicos y psicológicos, en estos pacientes debe establecerse el diagnóstico de DE mixta (orgánica/psicogénica), y un tratamiento exitoso requiere la corrección de ambos componentes de la disfunción eréctil.**

Estudios poblacionales contemporáneos, como el Massachusetts Male Aging Study (MMAS) y el National Health and Social Life Survey (NHSLS) (véase Incidencia y epidemiología en el cap. 45, Fisiología de la erección peniana y fisiopatología de la disfunción eréctil y el priapismo) indican que la DE se asocia con ansiedad, síntomas depresivos, autoestima baja, una visión negativa de la vida, estrés emocional y antecedentes de coerción sexual. Desde una perspectiva quirúrgica, es necesario admitir que en un paciente con una depresión severa, una relación conflictiva o expectativas poco realistas la colocación de una prótesis peniana, aun cuando funcione a la perfección, no se asociará con un resultado satisfactorio. **El paciente con una DE compleja derivado al urólogo puede presentar una DE mixta, y es factible que el tratamiento previo haya fracasado debido a la identificación de un solo componente de la disfunción eréctil. Rosen (2000) y Pallas y col. (1999) sugirieron que en hasta un 25% de los pacientes tratados con citrato de sildenafil el resultado inicial será insatisfactorio debido a la presencia de diversos factores psicológicos no tratados, como ansiedad, reducción del deseo sexual, problemas de relación, apatía sexual y evitación.**

La piedra fundamental de una evaluación psicológica óptima es una entrevista diagnóstica adecuada. La entrevista diagnóstica debe centrarse en el problema sexual actual y sus causas inmediatas, más que en rasgos generales de la personalidad del paciente. Hartmann (1991) sugirió que la entrevista diagnóstica debería centrarse en: 1) el problema sexual actual y su historia; 2) las causas más profundas de disfunción sexual; 3) la relación, y 4) los síntomas psiquiátricos. Las causas inmediatas que debe evocar el entrevistador comprenden el temor al fracaso, la ansiedad de un buen desempeño (en el caso de los pacientes viudos este aspecto en general se relaciona con la interacción compleja de problemas relacionados con parejas sexuales nuevas, el duelo o la culpa), estimulación sexual insuficiente, pérdida de deseo por la pareja y conflictos de la relación de pareja. Las causas más remotas o "profundas" de DE psicogénica incluyen fijaciones no resueltas con uno de los padres, problemas de identidad sexual, traumas sexuales y tabúes culturales o religiosos (Mohr y Beutler, 1990; Lauman y col., 1999).

Durante la anamnesis sexual, el entrevistador debe tener presentes los subtipos clínicos de DE psicogénica: generalizada frente a situacional y de toda la vida (primaria) frente a adquirida (secundarias incluidas las de abuso de sustancias o trastornos psiquiátricos mayores). El interrogatorio debe abarcar las sensaciones del paciente durante el transcurso del contacto sexual y el momento de la aparición de la ansiedad por el desempeño o los pensamientos que interfieren con el acto. Masters y Johnson (1970) definieron al paciente con ansiedad por el desempeño como "espectador" de su actuación ("spectatoring") y señalaron que este problema podía tratarse mediante un programa de ejercicios placenteros no genitales que denominaron "foco percibido" ("sensate focus"). El entrevistador también debe obtener información acerca de las erecciones no relacionadas con el coito (masturbatorias, nocturnas o matinales). Si el paciente manifiesta una disminución del deseo sexual debe determinarse si este problema se produjo antes o después del desarrollo de la DE.

Es importante que el entrevistador establezca si el paciente tiene un conocimiento ampliado de la función genital y la rigidez peniana. Las creencias sexuales erróneas y las expectativas desmedidas no solo se observan en pacientes jóvenes sin experiencia sino también en hombres de edad madura que no pueden aceptar una disminución de la función sexual asociada con el envejecimiento reflejada en la necesidad de una mayor estimulación táctil y una menor respuesta a los estímulos psicológicos. Una relación conflictiva puede ser la causa de una DE psicogénica o agravar una orgánica. Los aspectos relacionados con la pareja incluyen la intimidad y la confianza, el estatus y la dominancia, la pérdida de la atracción sexual, la capacidad de la pareja de lograr satisfacción sexual sin erección y los problemas de comunicación. La evaluación de un problema relacionado con la pareja requiere la entrevista con ambos miembros, juntos y por separado.

La identificación de las causas psíquicas profundas de disfunción sexual es un aspecto importante de la entrevista diagnóstica, pero este objetivo puede superar la capacidad y el tiempo disponible del urólogo. Esta parte de la entrevista requiere investigar los antecedentes de experiencias traumáticas, adoctrinamiento religioso o trastornos neuróticos. El entrevistador debe determinar si ciertos trastornos psiquiátricos concurrentes, como abuso de sustancias, síntomas depresivos, trastornos de ansiedad o de la personalidad, se relacionan en forma dinámica con la DE. Es necesario recordar que una enfermedad psiquiátrica puede ser la causa de una DE pero la disfunción también puede ser secundaria. Muchas enfermedades psiquiátricas se asocian con problemas sexuales, pero también es cierto que muchos pacientes con trastornos psiquiátricos severos preservan una respuesta eréctil normal. Una enfermedad psiquiátrica a menudo afecta más el deseo sexual que la respuesta eréctil y, lamentablemente, muchos fármacos pueden afectar el deseo y la erección sexuales (Hartmann, 1991).

Aunque en muchos casos no se necesita una interconsulta psicológica, ésta es muy útil para evaluar y tratar pacientes con problemas psicológicos profundos. En la actualidad se dispone de tres herramientas psicométricas

para la evaluación de la DE: 1) cuestionarios de personalidad; 2) inventarios de depresión y 3) cuestionarios de disfunción sexual y factores relacionados con la pareja. **El Minnesota Multiphasic Personality Inventory, o MMPI-2 es una herramienta valiosa para evaluar la personalidad del paciente y su relación con la función sexual. El Beck Depression Inventory es una prueba en la que un puntaje mayor que 18 se considera indicador de depresión clínica significativa. Para la evaluación de la relación de pareja puede recurrirse a la Short Marital Adjustment Test para las parejas casadas y al Dyadic Adjustment Inventory para las no casadas con el fin de determinar la calidad global de la relación.** Algunos de los factores específicos a examinar incluyen la fidelidad y el nivel de compromiso, además de las relaciones sexuales, los aspectos financieros de la familia y las relaciones con amigos. **Aunque los primeros reportes de estas pruebas sugerían que permitían diferenciar causas psicogénicas de otras físicas de DE, estudios ulteriores no confirmaron esta impresión y a menudo se requieren pruebas fisiológicas para el diagnóstico y el tratamiento correctos del paciente con una DE mixta o psicogénica.**

Pruebas neurológicas

Desde una perspectiva fisiológica hay tres tipos de erecciones: nocturnas, psicogénicas y reflexogénicas. En un sentido amplio, las pruebas neurológicas deben evaluar los centros periféricos, espinales y supraespinales, y las vías nerviosas somáticas y autonómicas asociadas con los tres tipos de erecciones y el deseo sexual. Sin embargo, si bien una lesión severa de los nervios cavernosos (p. ej., durante una prostatectomía radical) puede abolir por completo la erección espontánea, un porcentaje elevado de pacientes con una lesión completa de la médula espinal superior conserva la capacidad de erección adecuada. En un reporte, Ghezzi y col. (1995) evaluaron los potenciales evocados pudendos, los potenciales motores evocados en el músculo bulbocavernoso mediante la estimulación magnética y el reflejo bulbocavernoso en 34 pacientes con esclerosis múltiple, y llegaron a la conclusión de que no había una correlación entre las alteraciones neurofisiológicas y la presencia o la severidad de la DE, lo que demuestra que estos estudios poseen valor diagnóstico escaso en sujetos con esclerosis múltiple e impotencia.

En un estudio de hombres con enfermedad de Alzheimer, Zeiss y col. (1990) observaron que un 53% de los pacientes informó DE, aunque la pérdida de la erección no se correlacionó con el grado de alteración cognitiva, la edad ni el grado de depresión. Este informe **revela con claridad que el efecto del déficit neurológico sobre la erección peniana es un fenómeno complicado y, salvo en unas pocas excepciones, los resultados de las pruebas neurológicas rara vez modifican el tratamiento. Además, no se cuenta con una prueba fiable que permita evaluar la liberación de neurotransmisores, lo que representa una limitación importante para la evaluación de la función neurológica global asociada con la erección peniana**. En consecuencia, por razones prácticas, Carone y Bodo (1994) sugieren que la evaluación neurológica de la impotencia en pacientes con una patología neurológica debería ser diferente de la realizada en otro tipo de pacientes; el objetivo principal en este subgrupo radica en identificar o descartar una lesión neurológica oculta o subestimada. **En nuestra opinión, los objetivos de las pruebas neurológicas son: 1) desenmascarar una enfermedad neurológica reversible, como una neuropatía de los nervios dorsales secundaria a largos viajes en bicicleta; 2) evaluar la magnitud del déficit neurológico secundario a trastornos neurológicos conocidos, como diabetes mellitus o lesiones pelvianas, y 3) determinar si se necesita la derivación a un neurólogo (p. ej., para investigar una posible lesión compresiva de la médula espinal).**

Sistema nervioso somático

Biotesiometría. Esta prueba tiene por finalidad medir el umbral de percepción sensitiva a diversas amplitudes de estimulación vibratoria provocada por un dispositivo electromagnético (biotesiómetro) manual colocado en el pulpejo de los dedos índices, ambos lados del cuerpo del pene y del glande. Goldstein y col. (1992) crearon un nomograma y propusieron usar la biotesiometría para seleccionar a los pacientes que requieren una mayor investigación diagnóstica (cuadro 46-7). En un estudio, Bemelmans y col. (1995) compararon la biotesiometría y los estudios neurofisiológicos para la evaluación clínica de pacientes con DE y observaron que la biotesiometría del glande peniano arrojaba resultados consistentes cuando se efectuaban mediciones repetidas durante una misma sesión. No obstante, los autores no encontraron una correlación entre los resultados de la biotesiometría del glande peniano y las pruebas neurofisiológicas del nervio peniano dorsal, quizá debido a que la vibración no es un estímulo adecuado para la piel del glande, que contiene terminaciones nerviosas libres y muy pocos receptores de vibración. Los autores sostienen que el estudio biotesiométrico de la inervación del glande del pene es inadecuado para evaluar la inervación peniana y no puede reemplazar las pruebas neurofisiológicas.

Cuadro 46-7. *Biotesiometría peniana**

Espectro de edad (años)	*Dedo índice derecho*	*Dedo índice izquierdo*	*Lado derecho del cuerpo del pene*	*Lado izquierdo del cuerpo del pene*	*Glande del pene*
17-29	5	5	5	5	6
30-39	5	5	6	6	7
40-49	5	5	6	6	7
50-59	6	6	8	8	9
60-69	6	6	9	9	10
> 70	7	7	14	14	16

* Umbral de vibración promedio redondeado hasta el número entero más cercano en sujetos controles potentes sin patología neurológica.
Modificado de Goldstein I, Krane RJ. Diagnosis and therapy of erectile dysfunction. En: Campbell MF, Walsh PC (eds.). Campbell's Urology, 6ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1992.

Respuesta evocada sacra-Latencia del reflejo bulbocavernoso. Esta prueba requiere la colocación de dos electrodos anulares estimulatorios alrededor del pene, uno cerca del surco coronal y el otro a una distancia de 3 cm en dirección proximal. La respuesta se registra mediante electrodos concéntricos colocados en los músculos bulbocavernosos derecho e izquierdo. Luego se administran impulsos de onda cuadrada mediante un estimulador de corriente directa. El período de latencia de cada respuesta al estímulo se mide desde el comienzo de la estimulación hasta el comienzo de la respuesta. Un tiempo de latencia del RBC anormal, definido por un valor mayor que 3 desviaciones estándar por arriba de la media (30 a 40 mseg) se asocia con una probabilidad elevada de neuropatología (Padma-Nathan, 1994). En un estudio de pacientes diabéticos, Vodusek y col. (1993) demostraron una correlación clínica/neurofisiológica significativa entre la ausencia de RBC durante el examen clínico y una latencia prolongada de este reflejo en la evaluación electrofisiológica. Sin embargo, en este estudio también se demostró que la batería de análisis electrofisiológicos disponibles para evaluar la función de los nervios de las extremidades era más sensible que la evaluación electrofisiológica aislada de la función del nervio pudendo para el diagnóstico de neuropatía.

Velocidad de conducción en el nervio dorsal. En pacientes con una longitud peniana suficiente es posible colocar dos electrodos para evaluar la latencia del RBC, uno en la base del pene y el otro en el glande, con el fin de determinar la velocidad de conducción en el nervio dorsal; este cálculo requiere dividir la distancia entre los dos electrodos estimulatorios por la diferencia del tiempo de latencia entre la base y el glande del pene. Gerstenberg y Bradley (1983) determinaron una velocidad de conducción promedio de 23,5 m/seg, con un espectro de 21,4 a 29,1 m/seg, en sujetos normales.

Estudios del potencial evocado genitocerebral. Esta prueba requiere la estimulación eléctrica del nervio dorsal del pene según la descripción desarrollada para evaluar el tiempo de latencia del RBC. En lugar de registrar las respuestas electromiográficas, este estudio registra los potenciales evocados suprayacentes a la médula espinal sacra y la corteza cerebral. La respuesta cerebral a la estimulación nerviosa periférica es de potenciales de muy baja amplitud, lo que implica la necesidad de un equipo electrónico complejo para almacenar y promediar datos derivados de miles de ondas que se producen con una frecuencia de hasta cada décima de milisegundo. La primera latencia registrada corresponde al tiempo transcurrido entre el estímulo y la primera respuesta medular replicada y se conoce como tiempo de conducción periférica. La segunda latencia registrada corresponde al tiempo transcurrido entre el estímulo y la primera respuesta cerebral replicada y se denomina tiempo de conducción total. La diferencia entre estos dos valores representa el tiempo de conducción central. Al contrario de la medición del tiempo de latencia del RBC, esta evaluación es solo sensitiva. Este estudio no es útil como prueba de rutina, pero puede aportar información objetiva acerca de la presencia, la localización y el tipo de disfunción sensitiva peniana aferente en pacientes con alteraciones poco marcadas en el examen neurológico.

Sistema nervioso autónomo

Variabilidad de la frecuencia cardíaca y la respuesta cutánea simpática. Si bien la neuropatía anatómica es una causa importante de DE, hasta el presente no se dispone de ningún método para evaluar en forma directa este trastorno. No obstante, muchas enfermedades que afectan el sistema nervioso autonómico comprometen la inervación de diversos órganos sistémicos, y se dispone de muchas pruebas para evaluar la integridad de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. A continuación comentaremos algunos de estos estudios.

La prueba del control de la frecuencia cardíaca (dependiente sobre todo del sistema parasimpático) consiste en medir las variaciones de ésta durante la respiración en reposo, la respiración profunda y después de levantar los pies. Los parámetros normales son los siguientes: 1) el coeficiente de variación de la frecuencia cardíaca de la variación de la frecuencia respiratoria (FR) media durante la respiración en reposo es inferior a 1,88 en el grupo de 41 a 60 años y a 2,52 en adultos menores de 40 años; 2) la diferencia máxima promedio entre la frecuencia cardíaca mínima durante la inspiración y la frecuencia cardíaca máxima durante la espiración a lo largo de tres ciclos respiratorios seguidos debe ser mayor que 15 latidos por minuto en el grupo más joven y de 9 latidos por minuto en el grupo de mayor edad, y 3) la relación entre el intervalo de FR más prolongado durante la fase bradicárdica y el de FR más breve durante la fase taquicárdica debe ser mayor que 1,11.

La prueba de control de la presión arterial (dependiente sobre todo del sistema simpático) se basa en medir la respuesta de la presión arterial al pararse. La disminución de la presión arterial sistólica debe ser menor que 13 mm Hg. Dado que tanto la respuesta de la frecuencia cardíaca como la de la presión arterial pueden afectarse por numerosos factores externos, estas pruebas deben realizarse en condiciones estandarizadas (Abicht, 1991).

La prueba de la respuesta cutánea simpática (RCS) se basa en la medición del potencial cutáneo evocado por un estímulo eléctrico. Por ejemplo, el estímulo eléctrico puede aplicarse en los nervios mediano o tibial, y el potencial evocado puede registrarse en la mano o el pie contralaterales o en el pene. Daffertshofer y col. (1994) estudiaron 50 hombres con DE mediante la prueba de la RCS y otras pruebas neurofisiológicas, y observaron que la RCS se encontraba ausente en 11 de 30 pacientes, pero era normal en todos los que presentaban una DE no neurogénica. En 3 pacientes la única anomalía detectada fue una RCS peniana anormal. Dettmers y col. (1994) investigaron 60 sujetos normales y 30 pacientes con DE, y observaron que la RCS se encontraba presente en todos los normales. El tiempo de latencia medio en las extremidades inferiores fue de 2,16 ± 0,20 segundos. La RCS se comparó con el RBC y los potenciales evocados somatosensitivos del nervio pudendo. La sensibilidad para el diagnóstico de DE neurogénica fue del 70% para la RCS y del 60% para el RBC, y los potenciales evocados somatosensoriales. La

RCS permite detectar pacientes con DE en quienes no se observan alteraciones de otros parámetros.

Zgur y col. (1990) también estudiaron 30 sujetos con una polineuropatía diabética moderada y un grupo control de 30 individuos normales. Dos tercios de los diabéticos informaron síntomas autonómicos, y un 60% de los diabéticos de sexo masculino manifestó DE. Las amplitudes de la RCS fueron significativamente más bajas en estos pacientes (reducidas en un 53%, ausentes en un 20%) que en los controles. Esta alteración se correlacionó con algunos signos clínicos y electroneurográficos de neuropatía que sugieren un grado de compromiso similar de las fibras simpáticas y las somáticas. El índice de Valsalva fue anormal en un 37% de los pacientes y no presentó ninguna correlación con las alteraciones clínicas, electroneurográficas o de la RCS. Estos hallazgos indican que la RCS, sobre todo si se registra en el pene, podría ser un método valioso para evaluar la inervación autonómica peniana.

EMG del cuerpo cavernoso (EMG-CC) y análisis del potencial solitario de actividad eléctrica cavernosa. El registro directo de la actividad eléctrica cavernosa mediante un electrodo aguja en estado de flaccidez peniana y durante la estimulación sexual visual fue comunicado inicialmente por Wagner y col. (1989). La actividad eléctrica normal en reposo con el pene fláccido medida en los cuerpos cavernosos consistió en una onda lenta rítmica con un estallido intermitente de actividad. Estos estallidos cesaron virtualmente durante la estimulación sexual visual o después de la IIC de un relajante muscular liso. La actividad eléctrica se reanudó durante la fase de destumescencia. Los pacientes con una presunta neuropatía autonómica mostraron un patrón de discoordinación con una actividad eléctrica continua durante la estimulación sexual visual o después de la IIC de un relajante muscular liso.

Stief y col. (1991) utilizaron un método de procesamiento de datos diferente mediante la evaluación de potenciales aislados en el EMG. Se analizaron los siguientes parámetros: 1) primera despolarización, 2) amplitud, 3) longitud y 4) carácter polifásico. En un estudio de más de 500 pacientes con DE de causas diversas y 92 sujetos normales, Djamilian y col. (1993) comunicaron que en los normales el análisis de los potenciales aislados de actividad eléctrica cavernosa (SPACE Single Potential Analysis of Cavernou Electri) reveló un patrón regular de actividad con fases prolongadas de silencio eléctrico a la amplificación usual, interrumpidas por potenciales sincrónicos de baja frecuencia y alta amplitud. En pacientes con una interrupción de la inervación autonómica periférica generalmente se observan potenciales asincrónicos con frecuencias más elevadas y una configuración irregular. En los casos de lesiones completas de la médula espinal se detecta una actividad eléctrica anormal y una normal. En individuos con diabetes insulinodependiente de larga data y (presuntamente) degeneración del músculo liso cavernoso, los registros SPACE revelan potenciales irregulares con ondas de degeneración de baja frecuencia y una velocidad de despolarización reducida; en estos casos en general no se observa una sincronización de la actividad eléctrica.

Se realizaron dos talleres internacionales de EMG-CC en los que se estandarizaron las técnicas a utilizar (Junemann y col., 1993; Stief y col., 1994). En la actualidad generalmente se acepta que el registro análogo del trazado EMG-CC durante el estado de flaccidez peniana en sujetos normales es un estudio reproducible (fig. 46-5). El EMG-CC se caracteriza por el registro de ondas (potenciales) muy reproducibles y por lo general de configuración similar en un mismo sujeto. La amplitud máxima entre pico y pico varía entre 120 y 500 mV, y los potenciales poseen una duración media de 12 segundos (Gerstenberg T, comunicación personal, 1995). Es evidente que se requieren estudios nuevos para establecer con certeza la utilidad clínica del EMG-CC.

Pruebas hormonales

El valor de las pruebas endocrinológicas sistemáticas en pacientes que manifiestan DE es motivo de debates. En una serie grande comunicada por Nickel y col. (1984), la incidencia global de endocrinopatía entre los pacientes con impotencia fue del 17,5%. En series más recientes, las tasas de endocrinopatía informadas en pacientes con DE varían entre un 1,7 y 35%, aunque en la mayoría de las series grandes la tasa de incidencia está más cerca del primero de estos porcentajes (Johnson y Jarow, 1992). Es probable que esta discrepancia se deba a los distintos tipos de poblaciones evaluadas, o sea, pacientes que consultan un urólogo frente a pacientes que consultan un endocrinólogo. Johnson y Jarow (1992) intentaron determinar si los hallazgos históricos o físicos específicos permitían identificar un subgrupo de riesgo para el desarrollo de una DE hipogonadal y de ese modo evitar un screening de la población general. Estos investigadores evaluaron 330 hombres derivados a urólogos con una determinación del nivel sérico total de testosterona y detectaron 10 casos con un nivel sérico reducido (240 a 950 ng/dL). En este subgrupo la repetición de los estudios hormonales, incluidos los niveles de testosterona total, testosterona biodisponible (testosterona libre, 9 a 30 ng/dL) y hormonas hipofisarias (LH, hormona foliculoestimulante [FSH], prolactina) condujo a la detección de 7 casos (2,1% de hipogonadismo verdadero). La revisión de la historia y el examen físico de estos 7 pacientes reveló la presencia de una atrofia testicular en 5 de ellos; 6 pacientes informaron una disminución de la libido. Todos los sujetos con hipogonadismo manifestaron una disminución de la libido o presentaron atrofia testicular bilateral.

El screening endocrino sistemático de los pacientes con DE tiene un costo elevado y es probable que agregue poca información a la aportada por una anamnesis y un examen físico pormenorizados. Otros autores piensan que esta evaluación solo se justifica en hombres con evidencia clínica de hipogonadismo (disminución de la libido y atrofia testicular bilateral) (Friedman y col., 1986; Akpunonu y col., 1994; Noldus y Huland, 1994). **El costo elevado y el valor diagnóstico bajo de los estudios hormonales sistemáticos fueron motivos de preocupación para un panel de expertos internacionales que asesoraron a la primera conferencia internacional so-**

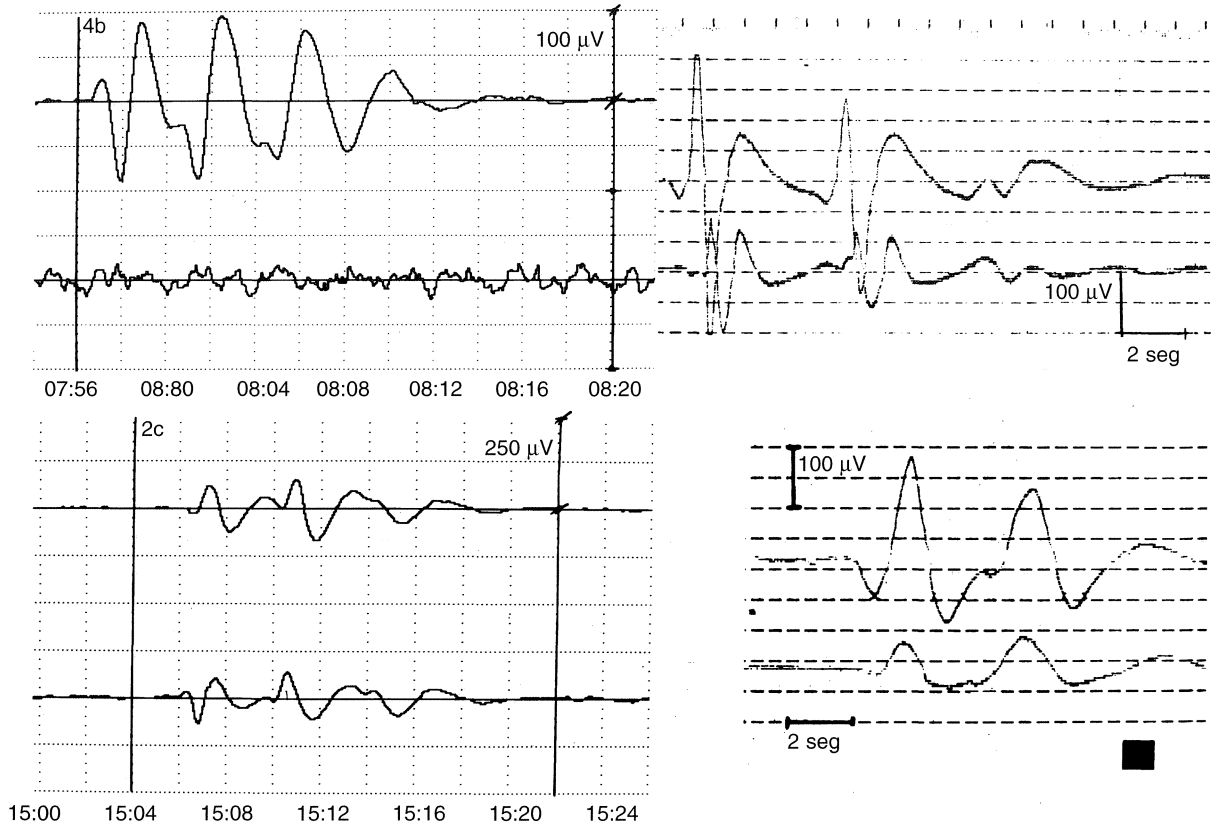


Fig. 46-5. Los estudios electromiográficos del cuerpo cavernoso en cuatro hombres realizados por distintos examinadores revelan registros de actividad eléctrica similares. (Reproducido con autorización de Merckx L, Gerstenberg TC, da Silva JP y col. A consensus on the normal characteristics of corpus cavernosum EMG. Int J Impotence Res, 1996;8:75.)

bre DE; las pruebas diagnósticas recomendadas fueron el nivel sérico de testosterona, el nivel sérico de glucosa o hemoglobina glucosilada en ayunas y un perfil lipídico.

Govier y col. (1994) reevaluaron estos criterios (disminución de la libido y atrofia testicular) y determinaron los niveles hormonales en hombres que se presentaron con disfunción sexual a un grupo multidisciplinario. Los autores definieron el hipogonadismo por la presencia de dos determinaciones anormales del nivel sérico de testosterona total y observaron que 42 de 268 pacientes (15,6%) cumplieron los requisitos mencionados antes. Una historia de disminución de la libido informada por el paciente en el cuestionario sexual o la atrofia testicular detectada durante el examen físico no permitieron predecir la presencia de hipogonadismo en este grupo. Además, el screening específico mediante la determinación de la fracción de testosterona libre hubiese ahorrado un examen endocrino completo en un 50% de estos sujetos con un nivel sérico de testosterona libre normal (9 a 30 ng/dL). Los autores llegaron a la conclusión de que la determinación inicial de la fracción de testosterona libre evita un 50% de estudios endocrinos innecesarios, y que este enfoque debería convertirse en una práctica estándar para la evaluación de un posible hipogonadismo. En los pacientes con hipogonadismo documentado o que se presentan con disminución de la libido se recomienda agregar una determinación del nivel sérico de prolactina. **Buvat y Lemaire (1997) evaluaron 1.022 hombres que manifestaron DE y llegaron a la conclusión de que con la utilización de los parámetros de Johnson y Jarow (disminución de la libido o atrofia testicular bilateral) hubiese pasado inadvertido más del 40% de los sujetos hipogonadales. Los autores propusieron la edad como factor discriminador en un programa de screening eficaz en relación con el costo. Los menores de 50 años deben evaluarse con un perfil hormonal solo si cumplen los requisitos establecidos por Johnson y Jarow; los pacientes con DE mayores de 50 años deben evaluarse con un perfil hormonal (testosterona total y fracción de testosterona libre) en forma sistemática.**

Históricamente, hasta un 20% de los hombres de edad avanzada tratados con estrógenos o una castración quirúrgica por cáncer de próstata siguen manteniendo la erección en respuesta a estímulos eróticos. Estos pacientes con niveles androgénicos de castración presentan una disminución o una abolición de las erecciones nocturnas asociadas con el sueño REM y manifiestan una disminución de la frecuencia de los pensamientos sexuales (Ellis y Grayhack, 1963). **Hay evidencia creciente derivada de estudios transversales que indica que la testosterona o uno de sus metabolitos disminuyen a medida que avanza la edad. En la literatura geriátrica se documentaron numerosas consecuencias clínicas de la de-**

clinación del nivel de andrógenos asociada con la edad, como disminución de la libido, impotencia, osteoporosis, resistencia a la insulina, disminución de la masa muscular magra, aumento de la grasa corporal y depresión. Asimismo, la terapéutica de reemplazo androgénico se asoció con diversos efectos beneficiosos, como el aumento de la densidad ósea, el incremento de la masa muscular, un mayor bienestar general y una mejoría del perfil metabólico (niveles de glucosa y lípidos). Algunos estudios sugieren que en hombres normales mayores de 50 años se produce una disminución gradual de los niveles de testosterona total y libre (en el orden del 20 al 30%), así como una reducción del ritmo circadiano de la hormona (Purifoy y col., 1981; Bremmer y col., 1983; Korenman y col., 1990; Vermeulen y col., 1993; Vermeulen y Kaufman, 1995; Morales y Heaton, 2001).

Muchos investigadores piensan que la cantidad de testosterona biodisponible disminuye con la edad; el envejecimiento se asocia con poco o ningún cambio de los niveles séricos de dihidrotestosterona (DHT). No obstante, **en el estudio poblacional citado con mayor frecuencia (el MMAS) se observó que el único andrógeno que declina con la edad y se asocia con la impotencia es la dehidroepiandrosterona (DHEA) y su producto conjugado, el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS).** Morales y col. (2000) informaron que las dos situaciones, de hombres de edad avanzada con DE y hombres con una disminución del nivel de andrógenos, no siempre se relacionan, y que estos hallazgos no deben interpretarse automáticamente como una razón para administrar un tratamiento de reemplazo empírico con testosterona. Estos autores no piensan que el hipogonadismo pueda identificarse clínicamente mediante la anamnesis o el examen físico, y consideran que la disminución de la libido es un síntoma poco fiable y que el tamaño testicular muestra variaciones individuales significativas. En las mujeres, la menopausia se caracteriza por un descenso pronunciado del nivel sérico de estrógenos, interrupción de la ovulación e inestabilidad vasomotora ("calores"). En este sentido, no hay una equivalencia con la menopausia masculina o "andropausia". **Se cuenta con evidencia que sustenta un síndrome clínico de disminución del nivel de andrógenos en el hombre en vías de envejecimiento. Morales y col. (2000) y otros investigadores definieron el patrón de alteraciones endocrinas en el hombre en vías de envejecimiento por los siguientes factores:**

- Disminución de la producción de testosterona
- Aplanamiento de la curva de secreción circadiana de gonadotrofinas (FSH, LH)
- Aumento del nivel sérico de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG)
- Disminución de la secreción de DHEA y DHEAS
- Disminución de la producción de hormona del crecimiento
- Disminución de la liberación de melatonina en respuesta a la oscuridad
- Alteración de la producción de tiroxina
- Aumento del nivel de leptina
- Ausencia de cambios significativos de la producción de corticosteroides o estradiol

La testosterona circulante se encuentra unida a la SHBG, la albúmina y otras proteínas. La testosterona se fija con alta afinidad a la SHBG (55%) y con menor afinidad a la albúmina (42%); un 2 a un 3% de la testosterona permanece libre. La fracción de testosterona unida a la SHBG es biológicamente inactiva; el nivel de SHBG es elevado en niños prepúberes, disminuye durante la pubertad y aumenta de nuevo en la adultez avanzada. **La testosterona biodisponible está representada por la fracción no unida a la SHBG (ello es, las fracciones de testosterona libre y testosterona unida a la albúmina).** La testosterona se secreta en forma episódica en respuesta a pulsos de LH y muestra un patrón diurno con un pico en horas tempranas de la mañana (4 AM).

Algunos autores recomiendan extraer tres muestras de sangre separadas por un intervalo de 15 a 20 minutos durante la mañana y crear un conjunto con un volumen igual de suero proveniente de cada muestra para efectuar una determinación única (McLure y Marshall, 1994). Por motivos prácticos, nosotros en general obtenemos un valor aleatorio de testosterona total (normal: 300 a 1.000 ng/dL) en el momento que el paciente se presenta en el consultorio. Dado que en el paciente obeso o de edad avanzada con DE los resultados pueden inducir a error debido al aumento del nivel de SHBG, la determinación de la fracción de testosterona libre representa una estimación más fiable de la función gonadal. La testosterona biodisponible (testosterona libre + testosterona unida a la albúmina) es el indicador más fiable de la función gonadal, pero este estudio es caro.

La opción más disponible en los Estados Unidos es la determinación del nivel sérico de testosterona total (240 a 950 ng/dL), el nivel de testosterona libre (9 a 30 ng/dL) y el porcentaje de testosterona libre (2 al 4,8%). En laboratorios en los que no se lleva a cabo la determinación del nivel sérico de testosterona libre, la medición de los niveles de testosterona total y SHBG permite calcular la cantidad de testosterona biodisponible. **Si el nivel de testosterona total (en el paciente menor de 50 años) o de testosterona libre (en los de mayor edad u obesos) son anormales, nuestra práctica es repetir la determinación la mañana siguiente y solicitar un nivel de testosterona libre y un nivel de LH para diferenciar un hipogonadismo primario de uno secundario. El tratamiento de reemplazo con testosterona solo se encuentra indicado en hombres con hipogonadismo claramente documentado.** Nosotros preferimos derivar los pacientes con hipogonadismo secundario a un endocrinólogo para la investigación de una posible disfunción hipofisaria o hipotalámica.

En un porcentaje pequeño pero significativo de pacientes, la DE puede ser la manifestación inicial de un trastorno más grave; por ejemplo, un tumor secretor de prolactina (Carter y col., 1978; Maatman y Montague, 1986). Un aumento excesivo del nivel de prolactina (> 22 ng/mL) puede reducir la secreción de testosterona al inhibir la secreción de hormona liberadora de hormona luteinizante por parte del hipotálamo y conducir a impotencia (Carter y col., 1978; Weideman y Northcutt, 1981; Maatman y Montague, 1986). Aunque en la mayoría de las grandes series de pacientes impotentes la incidencia de tu-

mores secretores de prolactina es muy baja, un alto porcentaje de pacientes con estos tumores (> 90%) se presenta con un cuadro de impotencia y disminución de la libido (Carter y col., 1978; Maatman y Montague, 1986). **La hiperprolactinemia también puede ser consecuencia del uso de ciertos fármacos o de trastornos médicos, como insuficiencia renal o hipoparatiroidismo, o puede ser idiopática** (Weideman y Northcutt, 1981). En consecuencia, la obtención repetida de niveles séricos elevados de prolactina es una indicacion para evaluar exhaustivamente la presencia de una causa subyacente tratable.

Algunos hombres con ginecomastia o una presunta resistencia a los andrógenos (niveles séricos elevados de testosterona y LH con signos de submasculinización) deben evaluarse mediante la determinación del nivel sérico de estradiol y el nivel de receptores para andrógenos en la piel genital. Los pacientes con una regresión rápida de los caracteres sexuales secundarios pueden presentar un cuadro de insuficiencia testicular y suprarrenal, y en estos casos también es necesario evaluar la función de las suprarrenales (Mclure y Marshall, 1994). Otros trastornos endocrinos, como hipertiroidismo, hipotiroidismo y disfunciones o tumores de la corteza suprarrenal, pueden afectar la función sexual y deben investigarse si se sospecha su presencia.

Las hormonas y el manejo de la disfunción eréctil compleja

Es probable que los pacientes en quienes fracasaron las modalidades terapéuticas de primera línea (sildenafil, dispositivos de erección al vacío) no hayan sido evaluados por el médico de cuidados primarios para detectar una posible endocrinopatía subyacente. En estos casos, y por cierto en todos los que se presentan con una disminución de la libido, el urólogo debe tener presentes los fármacos capaces de afectar de manera negativa los niveles y la biodisponibilidad de los andrógenos (Maas y col., 1997):

Inhiben la producción de testosterona
- Espironolactona
- Agentes quimioterapéuticos comunes: metotrexato, agentes alquilantes
- Ketoconazol
- Metronidazol
- Flutamida
- Cimetidina
- Ciproterona

Inhiben la producción/liberación de hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH)
- Progesterona
- Estrógenos
- Agonistas de la GnRH (leuprolida, goserelina)
- Niveles elevados de prolactina
- Estrógenos
- Fenotiazinas
- Antidepresivos tricíclicos
- Reserpina
- Analgésicos opiáceos
- Cocaína

DHEA y disfunción eréctil

La DHEAS fue la única hormona que mostró una correlación estadísticamente significativa con la DE en el MMAS original. Dado que se encuentra presente en forma natural y no se clasifica como un fármaco, los laboratorios que fabrican preparados de DHEA no necesitan la aprobación de la FDA. La DHEA es un compuesto de venta libre. No se cuenta con datos acerca de los requerimientos diarios de DHEA. A pesar de ello, esta hormona despertó un interés considerable en la literatura geriátrica y en los medios de difusión públicos.

La DHEA es un esteroide suprarrenal que se convierte en andrógenos más activos. La secretan las glándulas suprarrenales en respuesta a la acción de la hormona adrenocorticotrofina. No ejerce una actividad androgénica en forma directa. **Los tejidos humanos contienen muchos sitios en los que puede tener lugar la conversión enzimática de DHEA en testosterona vía DHT: el tejido adiposo, los huesos, los músculos, las mamas, la próstata, la piel y el cerebro. En los hombres los niveles máximos de DHEA se observan durante la tercera década de la vida. A partir de entonces se estima que el nivel declina con lentitud en el orden de un 2% por año.**

La DHEA se asoció con numerosos efectos fisiológicos. Se sugirió un efecto terapéutico en la diabetes y uno protector contra el desarrollo de arteriosclerosis. En pacientes obesos se documentaron niveles reducidos de DHEA y se observó que su reposición se asoció con una disminución de los niveles de colesterol, lipoproteínas de baja densidad y grasa corporal. Incluso se piensa que la DHEA desempeña un papel en la estimulación del sistema inmune y en la función cerebral. El cáncer, la arteriosclerosis, la disminución de las respuestas inmunes y el deterioro de la función cerebral son consecuencias naturales del envejecimiento, pero ¿son resultado directo de la disminución del nivel de DHEA? Cálculos basados en la tasa de producción endógena de DHEA y diversos estudios metabólicos sugieren que el tratamiento de reposición con 25 a 50 mg diarios por vía oral se asocia con la recuperación del nivel sérico presente en adultos jóvenes (Maas y col., 1997). Reiter y col. (2000) midieron los niveles de DHEA en pacientes con DE y voluntarios sanos, y observaron que con el envejecimiento estos niveles declinan en forma lineal en voluntarios normales pero en forma cuadrática en los pacientes que manifiestan DE.

Evaluación vascular

Evaluaciones históricas e investigacionales del flujo sanguíneo peniano

Índice de presión braquial peniana. El índice de presión braquial peniana (IBP) representa la presión arterial sistólica peniana dividida por la presión arterial sistólica braquial. El uso del transductor de señales Doppler para medir el flujo sanguíneo peniano fue introducido por Abelson en 1975. Este autor observó que la presión arterial sistólica peniana normal en estado de

flaccidez no era más de 30 mm Hg menor que la presión arterial sistólica braquial. En un principio esta prueba adquirió cierta popularidad debido a su bajo costo y su carácter no invasivo. La técnica se basa en la colocación de un pequeño manguito de presión arterial pediátrico en la base del pene para medir la presión arterial sistólica mediante una sonda Doppler de onda continua. Se determinó que un IBP de 0,7 o menor es un indicador de impotencia arteriogénica (Metz y Bengtsson, 1981).

A pesar del entusiasmo que despertó inicialmente, esta prueba posee muchas limitaciones. En primer término, la medición en estado de flaccidez peniana no revela la capacidad funcional plena de las arterias cavernosas en estado de erección, y pueden producirse errores como consecuencia de una colocación adecuada del manguito de presión. En segundo lugar, la sonda Doppler de onda continua no discrimina el flujo arterial de las dos arterias cavernosas, que son los vasos sanguíneos relacionados en mayor medida con la erección. En estado de flaccidez la sonda Doppler detecta la totalidad del flujo sanguíneo pulsátil que cursa a lo largo de su trayecto y por lo general detecta sobre todo el flujo sanguíneo más caudaloso de la arteria dorsal del pene, que se encuentra más superficial e irriga el glande, más que el flujo más pequeño de las arterias cavernosas. En ciertos casos este fenómeno determina un resultado falso negativo; es decir, el hallazgo de un IBP normal en un paciente con impotencia arteriogénica. En consecuencia, el hallazgo de un IBP normal no permite descartar una impotencia arteriogénica. Los intentos destinados a correlacionar el IBP con otros métodos más precisos fueron infructuosos. Por ejemplo, Mueller y col. (1990) documentaron una tasa de correlación de solo un 39% entre el IBP y la arteriografía pudenda. En otro estudio, Aitchison y col. (1990) comunicaron que hasta un 20% de los pacientes clasificados normales por un examinador se consideraban anormales según otro observador. Los autores llegaron a la conclusión de que el IBP es un parámetro impreciso y escasamente reproducible, y sugirieron abandonar su utilización.

Pletismografía peniana (registro del volumen de pulso peniano). Esta prueba requiere conectar un manguito de 2,5 o 3 cm a un pletismógrafo a aire. El manguito se insufla hasta llegar a una presión superior a la arterial sistólica braquial para reducir luego la presión unos 10 mm Hg por vez registrando el trazado en cada nivel de presión. Se registra la presión con la onda de mejor configuración. El trazado normal es similar al de presión arterial normal obtenido en un dedo; o sea, una pendiente ascendente rápida, un pico agudo, una pendiente descendente más lenta y, en casos raros, una escotadura dicrótica. En los pacientes con una DE vasculogénica el trazado revela una pendiente ascendente lenta, un pico más redondeado, una pendiente descendente lenta y la ausencia de escotadura dicrótica. La altura de las ondas es muy variable; en los pacientes con insuficiencia vascular las ondas de presión por lo general poseen una altura media mínima (17,3 mm) (deWolfe, 1988). Los defensores de este método sostienen que en la medida en que el registro del volumen de pulso peniano mide la contribución de todos los vasos en la raíz del pene, el resultado es más preciso que el registro de la presión en una arteria individual (como en el caso del IBP). Sin embargo, **este estudio se lleva a cabo con el pene en estado de flaccidez y no permite determinar si la arteria afectada es la dorsal o la cavernosa.**

Estudio bioquímico. Se sugirió que la hipercoagulabilidad peniana podría predisponer a alteraciones vasculares penianas con impotencia resultante. El tromboxano A_2 es un agente vasoconstrictor potente y estimula la agregación plaquetaria, lo que podría contribuir con un estado de hipercoagulabilidad. Por el contrario, la PGI_2 ejerce precisamente el efecto opuesto. Dado que la relación entre la concentración de prostaciclina y la de tromboxano A_2 se mantiene constante en las respuestas homeostáticas normales, es posible que el desequilibrio entre los niveles de estos compuestos contribuya con el desarrollo de enfermedad vascular y la disminución del flujo sanguíneo. Kim y col. (1990) evaluaron la utilidad de la relación prostaciclina-tromboxano A_2 en la sangre peniana durante la erección para establecer el diagnóstico de impotencia arteriogénica. En los pacientes con este trastorno se documentó una relación significativamente menor que la observada en sujetos con impotencias psicogénica o venogénica. La determinación de los niveles de los metabolitos urinarios principales de estos compuestos, o sea, 11-dehidro-tromboxano B_2 y 2,3-dinor-6-ceto-prostaglandina $F_{1\alpha}$ ($PGF_{1\alpha}$) mediante radioinmunoensayo podría reflejar con precisión la biosíntesis in vivo de tromboxano A_2 y PGI_2, respectivamente. Lin y col. (1992) comunicaron que el nivel urinario medio de 11-dehidro-tromboxano B_2 en pacientes con impotencia arteriogénica era significativamente mayor que en los controles, pero no encontraron diferencias entre los niveles de $PGF_{1\alpha}$. Kohler y col. (1993) también demostraron que la relación entre los niveles sistémicos de prostaciclina y tromboxano A_2 difiere significativamente entre conejos controles y conejos con hiperlipidemia, pero no observaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con DE orgánica y sujetos con DE psicogénica.

Modalidades de primera línea para la evaluación del flujo sanguíneo peniano

Prueba combinada con inyección intracavernosa y estimulación

La diferenciación entre causas psicogénicas, neurogénicas y vasculares de DE a menudo es difícil, aun cuando se hayan realizado anamnesis completa, examen físico y estudio endocrino. Con frecuencia es útil contar con información adicional acerca del estado vascular del pene. **Se demostró que la IIC de papaverina, introducida por Virag y col. (1984), es una herramienta diagnóstica útil, de bajo costo y mínimamente invasiva en pacientes con presunta impotencia vasculogénica** (Virag y col., 1984; Abber y col., 1986). **La prueba farmacológica en el consultorio consiste en administrar una IIC para luego evaluar visualmente la erección resultante y asignarle un puntaje. Esta prueba es el estudio realizado con mayor frecuencia durante la evaluación diagnóstica del paciente con DE.** Es sencillo, mínimamente invasivo y no requiere un equipo de monitoreo.

Permite "saltear" los efectos neurogénicos y hormonales, y evaluar en forma directa y objetiva el estado vascular del pene.

La evaluación farmacológica del paciente impotente se basa en determinar la respuesta eréctil del pene a la administración intracavernosa de un agente vasodilatador. Este compuesto relaja los sinusoides sanguíneos penianos y aumenta el flujo sanguíneo en las arterias cavernosas. La ingurgitación resultante de los cuerpos cavernosos determina la compresión de las vénulas de la subtúnica y reduce el drenaje venoso peniano. **Por lo tanto, la erección normal requiere que se produzca vasodilatación arterial, relajación de los vasos sinusoides y disminución del drenaje venoso en respuesta a un agente vasodilatador.**

En épocas pasadas se utilizaron varios compuestos con esta finalidad, incluidos papaverina (un agente relajante muscular liso de acción directa) y entolamina (un bloqueante α-adrenérgico). En julio de 1995 el laboratorio Pharmacia Upjohn recibió la aprobación de la FDA para comercializar el alprostadil inyectable (Caverject®) específicamente para el diagnóstico y el tratamiento de la DE. **En la actualidad utilizamos alprostadil (PGE_1), un agente vasodilatador potente que se metaboliza localmente en el pene. La técnica se basa en la inyección de 10 a 20 µg con una aguja ultrafina (calibre 27 a 29) de media pulgada (1,25 cm) en el interior del cuerpo cavernoso.** El sitio de punción con la aguja se comprime con el dedo durante 1 a 3 minutos para evitar la formación de un hematoma. La respuesta eréctil se evalúa en forma periódica para determinar la rigidez y la duración de la erección. En condiciones normales la erección es completa (esto es, una erección > 90° firme a la palpación) en el curso de 15 minutos y dura más de 15 minutos (Lue y Tanagho, 1987).

La prueba farmacológica aporta información significativa acerca del estado vascular del pene. Una respuesta positiva (rigidez eréctil normal de duración sostenida) indica impotencia psicogénica y posiblemente descarta una patología venosa o arterial significativa. Estudios más recientes sugieren que una respuesta normal descarta la posibilidad de un escape venoso, aunque algunos pacientes (alrededor de un 20%) con insuficiencia arterial también alcanzan una erección rígida (Pescatori y col., 1994). En general, una prueba farmacológica normal con IIC y estimulación en el consultorio sugiere que la DE puede deberse sobre todo a factores neurogénicos, psicogénicos u hormonales, aunque esta prueba no permite establecer una diferencia entre estas causas. De todas maneras, una prueba normal convierte en innecesaria una investigación más profunda de una disfunción venooclusiva. La correlación con la ecografía Doppler y la cavernosometría y cavernosografía con infusión dinámica (CCID) confirma que una prueba farmacológica positiva es consistente con una venooclusión normal (flujo suficiente para mantener la erección: 0,5 a 3 mL/min), pero este hallazgo puede aparecer aún con una función arterial fronteriza cuando el valor normal de VSM se establece como mayor que 35 cm/seg y el valor fronterizo en 25 a 35 cm/seg (Cormio y col., 1996). A pesar de la ausencia de especificidad, la prueba farmacológica en el consultorio es eficaz con relación con el costo y clínicamente valiosa. En el peor de los casos, una prueba positiva permite identificar candidatos adecuados para el tratamiento con inyecciones domiciliarias.

Una prueba farmacológica anormal sugiere una enfermedad vascular peniana (arterial, venosa o mixta) y justifica más evaluación, aunque esta correlación no siempre es valedera (Buvat y col., 1986; Lue y Tanagho, 1987; Steers, 1993). **El temor que la inyección despierta en el paciente a menudo determina una intensificación de la respuesta simpática que inhibe la respuesta del músculo liso cavernoso al agente intracavernoso. Este fenómeno puede conducir a un resultado falso positivo. Para evitar este error tratamos de ofrecer al paciente la mayor privacidad posible durante el estudio. También es importante instruir al sujeto para que se autoestimule si no se produce una erección rígida en el transcurso de 15 minutos. Esta técnica se conoce con el nombre de prueba combinada de inyección intracavernosa y estimulación.** En nuestra experiencia, muchos pacientes (alrededor de un 75%) que al inicio presentan una respuesta subnormal a la IIC mostrarán una mejoría significativa de la erección después de la autoestimulación (Donatucci y Lue, 1992). Katlowitz y col. (1993) utilizaron la ESAV después de una erección inducida farmacológicamente y también comunicaron que esta técnica mejoró la erección en un 56,5% de los casos.

Modalidades de segunda línea para la evaluación del flujo sanguíneo peniano

Ecografía Dúplex (de escala gris y codificada por color)

En 1985, Lue y col. introdujeron la técnica de la ecografía de alta resolución y el análisis de flujo sanguíneo con Doppler pulsado (ecografía dúplex) con IIC de papaverina para evaluar la insuficiencia arterial peniana. **En los casos en los que se encuentra indicada una evaluación diagnóstica en el paciente con DE compleja, el estudio basado en evidencia, más fiable y menos invasivo para la evaluación de la DE es el estudio del flujo sanguíneo peniano (EFSP), que consiste en una prueba farmacológica intracavernosa y la medición del flujo mediante ecografía Doppler dúplex.** La ecografía dúplex es más precisa que la de onda continua debido a que permite examinar una imagen en tiempo real de las arterias cavernosas centrales y evita el error de medir el flujo de las arterias dorsales del pene.

La ecografía Doppler dúplex color (EDDC) representa un avance en el terreno de la ecografía; esta modalidad facilita la visualización de los vasos sanguíneos, dado que la computadora Doppler asigna un color al flujo de sangre (Broderick y Arger, 1993; Herbner y col., 1994; Landwehr, 1995). Las sondas de EDDC disponibles en la actualidad son dispositivos lineales con una frecuencia que varía entre 7 y 10 MHz. Cuanto mayor es la frecuencia superior será la resolución; algunos investigadores obtuvieron imágenes penianas con una resolución adecuada utilizando sondas de escala de grises

(sin color) de 13,5 MHz (Herbner y col., 1994). La ecografía posee ventajas indudables en relación con las otras modalidades utilizadas antes. En primer lugar, y a diferencia de la arteriografía pudenda, es un método no invasivo que puede utilizarse en el consultorio; en segundo lugar, la ecografía Doppler de alta resolución permite obtener imágenes selectivas de las arterias cavernosas individuales y realiza en forma simultánea un análisis del flujo sanguíneo dinámico. El dispositivo de EDDC posee la ventaja agregada de una rápida diferenciación de los vasos sanguíneos y la circulación colateral entre las arterias cavernosa, dorsal y esponjosa, lo que puede ser muy valioso para la planificación de la cirugía vascular y reconstructiva del pene (fig. 46-6). En la actualidad, esta modalidad es la mejor de las herramientas disponibles para el diagnóstico de priapismo de alto flujo y la localización del sitio de ruptura arterial (fig. 46-7). En la mayoría de las instituciones, la EDDC reemplazó a la cavernosometría y cavernosografía para establecer el diagnóstico de escape venoso.

La EDDC permite visualizar un flujo cavernoso lento, pero la detección del flujo sanguíneo en el pene fláccido (antes de la inyección del agente vasodilatador) depende del nivel de tono simpático y la ansiedad del paciente, así como de la temperatura ambiente. Las mediciones del flujo sanguíneo arterial cavernoso con el pene fláccido no poseen valor predictivo (Broderick y Arger, 1993). La ecografía de alta resolución se utiliza para obtener imágenes de los cuerpos cavernosos, el cuerpo esponjoso y la túnica albugínea. Los cuerpos cavernosos y esponjosos presentan una ecogenicidad homogénea que permite diferenciarlos de la túnica albugínea y el tabique hiperecoicos. La túnica albugínea debe presentar un espesor y una ecogenicidad uniformes; los tejidos subcutáneos y la fascia de Buck no pueden identificarse en la ecografía salvo por la localización del paquete vascular dorsal; o sea, el complejo de arterias dorsales pares y la vena dorsal profunda (VDP). La presencia de áreas ecodensas o calcificaciones (sombras acústicas) en el interior de los cuerpos cavernosos o la túnica albugínea puede indicar una enfermedad intrínseca de los sinusoides, fibrosis o presencia de placas de Peyronie (Aboseif y col., 1992). Las arterias cavernosas en general se identifican cerca del tabique en el nivel de la base y en la parte central en los segmentos medio y distal del cuerpo peniano.

Dosificación intracavernosa

La IIC de un agente vasodilatador, por ejemplo, papaverina (15 a 30 mg) o alprostadil (10 µg), induce una erección farmacológica. Meuleman y col. (1992a, 1992b) sugieren que las dosis adecuadas para la ecografía dúplex son 12,5 mg de papaverina o 10 µg de alprostadil. En un estudio destinado a determinar la dosis más apropiada, la dosis eficaz mediana de PGE_1 en pacientes con disfunción vasculogénica fue de 5 µg, y produjo una erección con una duración mediana de 37 minutos. Un 34% de los pacientes manifestó dolor peniano y en un 5% de los casos se documentó una erección prolongada (4 a 6 horas) (Linet y Ogrinc, 1996). Montorsi y col. (1996) compararon una dosis inicial de PGE_1 de 10 µg y la administración ulterior de otros 10 µg con la administración de una sola dosis de PGE_1 seguida de autoestimulación más ESAV. Las respuestas eréctiles observadas después de la estimulación fueron de magnitud significativamente mayor que las observadas luego de la administración de una segunda dosis de PGE_1 y, en muchos casos, los pacientes consideraron que la erección obtenida era igual o mayor que la observada usualmente en la intimidad de sus hogares.

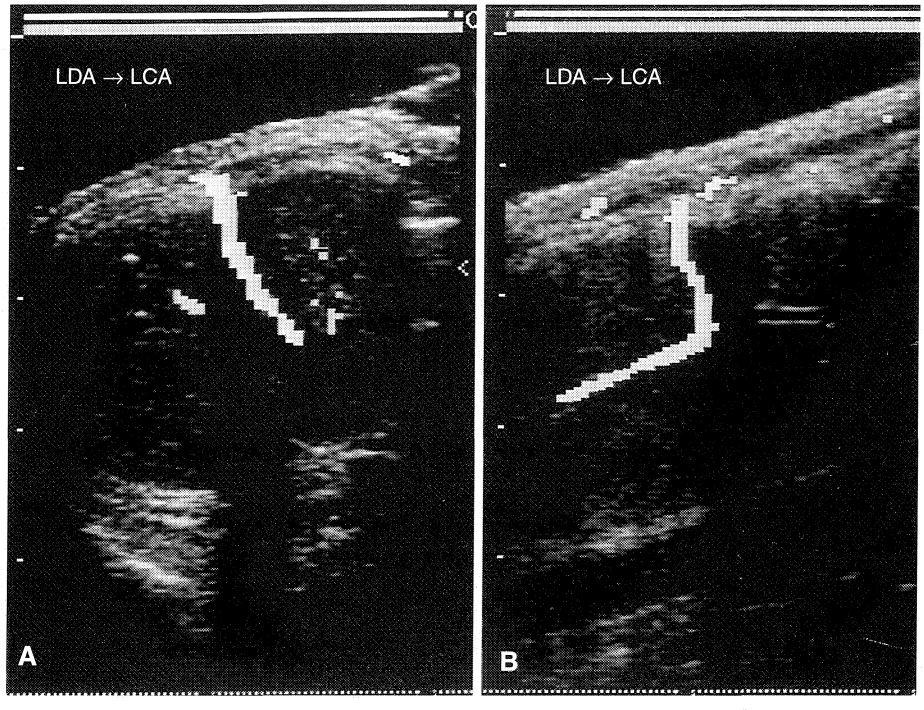


Fig. 46-6. Circulación colateral entre la arteria cavernosa (LCA) y la arteria dorsal (LDA) ilustrada mediante ecografía dúplex codificada por color en las proyecciones transversal (**A**) y longitudinal (**B**).

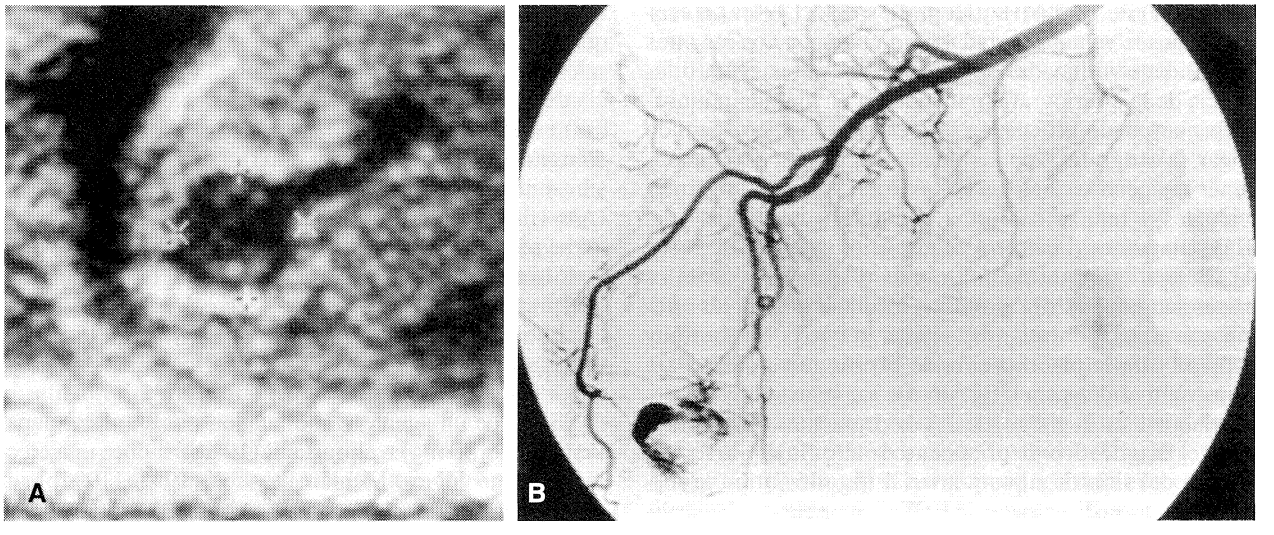


Fig. 46-7. A. Ecografía en un paciente con priapismo de alto flujo que revela una cavidad en el cuerpo cavernoso. **B.** La arteriografía peniana selectiva revela una rama de la arteria cavernosa desgarrada que llena la cavidad.

Nuestra experiencia con la inyección intracavernosa diagnóstica indica que la PGE_1 es muy eficaz en hombres con factores de riesgo vascular en dosis de 10 µg, siempre que se administre en un ámbito privado y se acompañe de autoestimulación. Con este régimen, la tasa de rigidez persistente (2 horas) no supera el 4%. Las erecciones prolongadas (1 a 4 horas) pueden tratarse mediante la inyección intracorpórea del agente α-adrenérgico fenilefrina (100 µg/mL, 1 a 3 mL). Sin embargo, las dosis reducidas de papaverina o alprostadil poseen un valor limitado para el diagnóstico de una disfunción venooclusiva.

Estudio del flujo sanguíneo peniano con ecografía Doppler

La velocidad de flujo debe medirse 5 a 10 minutos después de la inyección; en los pacientes hipertensos y ansiosos generalmente se observa una respuesta retardada, mientras que en la DE neurogénica se observa una respuesta rápida. Cada vez que se registra un conjunto de parámetros Doppler debe consignarse un puntaje de la calidad eréctil evaluada visualmente (inadecuada, adecuada para la penetración, rigidez sin comba). Deben evaluarse por separado cada cuerpo cavernoso principal y cada arteria dorsal. Pueden consignarse los diámetros de las arterias cavernosas. También debe registrarse toda comunicación presente entre las arterias cavernosas o entre una arteria dorsal y una cavernosa. Un flujo arterial cavernoso asimétrico mayor que 10 cm/seg o la inversión del flujo a través de un vaso colateral pueden reflejar una lesión ateroesclerótica significativa (Beson y col., 1989). El pene péndulo puede visualizarse con facilidad en las proyecciones dorsal, ventral o lateral; el tercio proximal del pene debe observarse en las proyecciones transversal o sagital mediante un barrido desde debajo del escroto. La luz uretral se encuentra comprimida, pero puede visualizarse mediante el llenado retrógrado con gel o agua estériles (McAninch y col., 1988). En algunos casos, la ansiedad o el temor provocados por la inyección pueden inducir una respuesta simpática que inhiba la erección. Nosotros sugerimos a los pacientes que se autoestimulen en forma manual en un ámbito privado. Después de la autoestimulación siempre debe repetirse el rastreo y en caso necesario debe administrarse una nueva dosis del fármaco.

El estudio de las arterias cavernosas por ecografía Doppler dúplex permite una evaluación funcional cuantitativa del flujo arterial peniano durante la erección. En este sentido, la ecografía dúplex es superior a la arteriografía, la cual se basa en criterios radiográficos y aporta información anatómica en lugar de funcional. La arteriografía es valiosa para obtener un mapa detallado del sistema arterial peniano; esto es, los vasos pelvianos prepenianos, las arterias receptoras y los vasos utilizados para la revascularización (por lo general, la arteria epigástrica inferior). **La arteriografía debe reservarse para los candidatos a una revascularización peniana, mientras que la ecografía dúplex utilizada en forma correcta aporta evidencia objetiva de la hemodinamia de la erección (velocidad del flujo sanguíneo y vasodilatación arterial). La prueba farmacológica en el consultorio representa la técnica más eficaz en relación con el costo para evaluar una DE vascular, pero la calificación visual de la respuesta eréctil es solo una evaluación parcial y una respuesta parcial no suministra información específica.** La ecografía Doppler peniana y la prueba farmacológica son los métodos basados en evidencia menos invasivos para la evaluación de pacientes con DE vascular. En el caso de un paciente con una DE compleja (fracaso del tratamiento farmacológico oral), la prueba farmacológica con IIC y la ecografía Doppler peniana son las modalidades diagnósticas de primera línea.

Se dispone de una unidad Doppler portátil para evaluar el flujo sanguíneo peniano en el consultorio del urólogo (fig. 46-8). La unidad pulsada Midus® permite registrar el trazado Doppler de las arterias cavernosas pero no genera una imagen en tiempo real; este equipo se basa en una computadora portátil. La evaluación

del flujo arterial cavernoso es similar a la llevada a cabo con Doppler dúplex y EDDC. Dos grupos distintos de investigadores evaluaron el grado de fiabilidad de esta modalidad en comparación con la ecografía dúplex (Lee y Melman, 1999; Metro y Broderick, 1999).

Criterios para estudios normativos

Los criterios para definir una ecografía dúplex normal fueron motivo de debates. Lue y col. (1985) comunicaron varios hallazgos presuntamente indicadores de una respuesta arterial peniana normal a la vasodilatación farmacológica. **La IIC de un agente vasodilatador induce dilatación arterial y arteriolar, relajación del músculo liso cavernoso y descenso de la resistencia vascular periférica en el interior del pene. Juntos, estos cambios provocan un aumento del flujo arterial que ingresa en el pene. Este incremento se refleja en la ecografía por un aumento detectable del diámetro y la velocidad del flujo sanguíneo en las arterias cavernosas.** Schwartz y col. (1981) correlacionaron las alteraciones del trazado Doppler con los cambios hemodinámicos de la presión intracorpórea durante el proceso de progresión hacia la erección plena. Durante la fase de llenado, en la que la resistencia sinusoidal después de la inyección del agente vasoactivo es reducida (5 minutos), el trazado se caracteriza por un flujo anterógrado elevado durante la diástole (fig. 46-9). A medida que la presión intrapeniana aumenta, la velocidad diastólica disminuye; en el momento de la erección completa, las ondas sistólicas alcanzan rápidamente un pico y pueden ser de una magnitud algo menor a la observada en el momento de tumescencia peniana máxima; en el momento de la erección rígida, el flujo diastólico será nulo. Durante la erección rígida es posible que la presión cavernosa supere transitoriamente la presión arterial diastólica sistémica y se produzca una inversión del flujo sanguíneo diastólico en las arterias cavernosas. En la EDDC, la inversión del flujo diastólico se asocia con un viraje marcado del rojo al azul en las arterias cavernosas. La ausencia de estos cambios previsibles del trazado Doppler permite que el ecografista con experiencia diagnostique una alteración significativa de la hemodinamia peniana.

El primer parámetro utilizado para evaluar la circulación arterial peniana fue la velocidad sistólica máxima **VSM (cm/seg)** en las arterias cavernosas. Con la intención de detallar mejor los trastornos del influjo arterial



Fig. 46-8. Unidad Doppler portátil con computadora integrada. Los tranductores ultrasónicos están montados en un receptáculo recubierto con Velcro®. La utilización con manos libres se facilita sosteniendo un transductor en las posiciones de las horas 3 o 9 paralelo al eje longitudinal del cuerpo del pene. Una señal Doppler pulsada audible permite optimizar la señal: la computadora portátil permite guardar ondas Doppler en el disco duro o en disquetes con fines de documentación y revisión.

cavernoso se recurrió a otros parámetros, como **la velocidad arterial de fin de diástole (VFD) (cm/seg)**, el tiempo de incremento sistólico medido en milisegundos desde el comienzo del aumento de la velocidad sistólica hasta el momento en que alcanza un valor máximo y la aceleración arterial cavernosa, que se calcula al dividir la VSM por el tiempo de incremento sistólico (Meuleman y col., 1992b; Oates y col., 1995). Las velocidades de flujo deben medirse 5 a 10 minutos después de administrar la inyección; en los pacientes hipertensos y ansiosos es típico observar una respuesta retardada.

Influjo arterial. El flujo sanguíneo total depende del diámetro arterial y la velocidad del flujo sanguíneo. Lue y col. evaluaron gran cantidad de pacientes con causas no arteriogénicas (p. ej., neurogénicas, psicogénicas) de impotencia, y establecieron que la VSM en el interior de las arterias cavernosas debe ser superior a 25 cm/seg en el curso de los 5 minutos posteriores a la IIC (Lue y col., 1985; Mueller y Lue, 1988). Otros investigadores confirmaron estas observaciones (Quam y col., 1989; Fitzgerald y col., 1991; Hwang y col., 1991; Jarow y col., 1993; Lee y col., 1993). En la serie de la University of California (San Francisco), los sujetos normales presentaron una

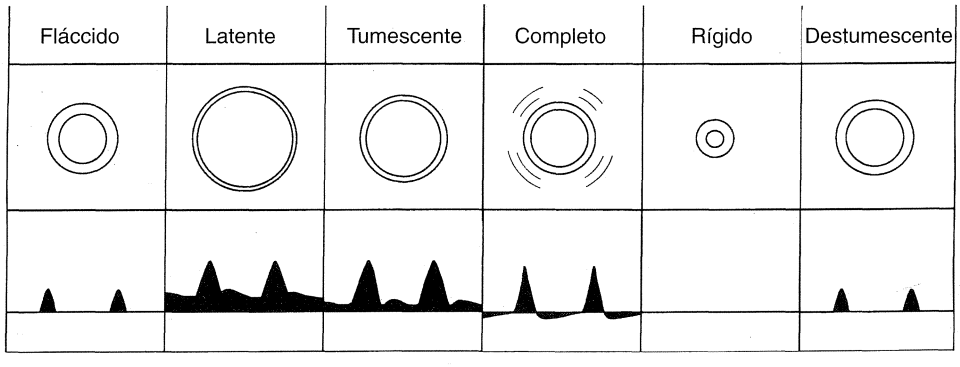


Fig. 46-9. Dibujos que ilustran los cambios del diámetro y las ondas de flujo de las arterias cavernosas inducidas por la inyección intracavernosa de prostaglandina E_1 en un hombre joven potente y demostradas mediante ecografía dúplex. Las pulsaciones concéntricas forzadas se destacan sobre todo durante la erección completa.

VSM normal de 34,8 cm/seg (Broderick y Lue, 1991). En un estudio realizado en la Baylor University se documentó una VSM de 40 cm/seg en voluntarios normales (Shabsigh y col., 1990). En el estudio de la Harvard Medical School, la VSM documentada en voluntarios normales fue de 47 cm/seg (Benson y Vickers, 1989).

La comparación entre la angiografía peniana y la ecografía Doppler dúplex en un mismo paciente revela que una VSM menor que 25 cm/seg se asocia en forma consistente con una enfermedad arterial severa. En la serie de la Mayo Clinic, una VSM menor que 25 cm/seg mostró una sensibilidad del 100% y una especificidad del 95% para identificar pacientes con arteriografía pudenda anormal (Lewis y King, 1994). La Mayo Clinic recomienda que si un paciente presenta una respuesta clínica satisfactoria a la inyección intracavernosa de un agente vasodilatador y la VSM bilateral es mayor que 30 cm/seg no es necesario recurrir a la arteriografía. La comparación entre la VSM y la presión de oclusión sistólica en las arterias cavernosas (POSAC) generada durante la cavernosometría y cavernosografía con infusión dinámica (CCID) revela que una VSM mayor que 25 cm/seg permite predecir una POSAC normal con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 95% (Rhee y col., 1995). La insuficiencia severa unilateral de la arteria cavernosa produce una discrepancia de más de 10 cm/seg entre ambos valores de VSM.

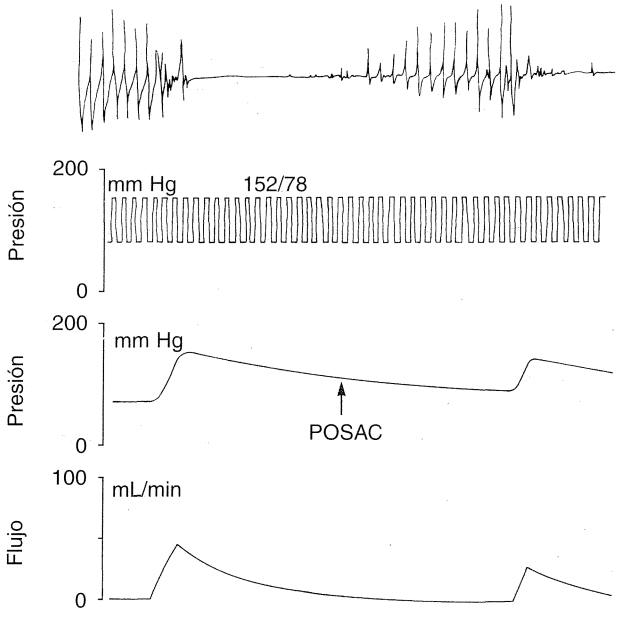


Fig. 46-10. Este trazado describe cuatro variables simultáneas obtenidas durante la tercera fase de la cavernosometría y la cavernosografía por infusión dinámica. *De arriba hacia abajo,* flujo en la arteria cavernosa registrado mediante una sonda ultrasónica Doppler de onda continua; presiones arteriales braquiales sistólica y diastólica (150/87 mm Hg); presión intracavernosa, la cual en este trazado varió entre 70 y 160 mm Hg, e influjo intracavernoso de solución fisiológica heparinizada. La presión intracavernosa asociada con el retorno de las pulsaciones de la arteria cavernosa, o presión de oclusión sistólica en la arteria cavernosa (POSAC) efectiva, fue de 108 mm Hg. El gradiente entre la presión sistólica braquial y la presión de oclusión sistólica en la arteria cavernosa fue de 150 a 108 (42 mm Hg), lo que representa un valor anormal.

Dilatación arterial. El aumento de la velocidad del flujo sanguíneo arterial peniano después de la IIC se acompaña de un incremento del diámetro de las arterias cavernosas. El hallazgo de vasodilatación arterial indica que la distensibilidad de la pared arterial es adecuada. La ecografía de alta resolución permite llevar a cabo determinaciones del diámetro de las arterias cavernosas con una precisión de +0,1 mm mediante un calibrador electrónico (Lue y col., 1985). En el estado de flaccidez peniana, el diámetro de las arterias cavernosas es muy variable y oscila entre 0,2 y 1 mm; durante la erección farmacológica, Lue y col. (1985) establecieron que el aumento promedio del diámetro arterial debía ser mayor que el 75%. **El diámetro de las arterias cavernosas medido en un hombre adulto normal en el nivel proximal del pene durante la tumescencia peniana farmacológica (fase de erección temprana de baja resistencia) varía entre 1 y 1,5 mm. En un nivel más distal del pene, el diámetro de las arterias cavernosas suele ser menor. El efecto hemodinámico de la rigidez completa reviste una importancia aun mayor, porque el diámetro de las arterias cavernosas disminuye como consecuencia de la compresión de la pared del vaso debido al aumento de la presión intracorpórea (> 80 mm Hg).** En pacientes con impotencia arteriogénica, la dilatación de la pared vascular está limitada por la patología intraluminal y la disminución de la distensibilidad del vaso. En pacientes con una DE vascular severa, el diámetro de las arterias cavernosas después de la IIC rara vez es mayor que 0,7 mm (Lue y Tanagho, 1987; Mueller y Lue, 1988). En los sujetos con insuficiencia arterial la vasodilatación es mínima o nula.

Otros investigadores cuestionaron la exactitud de este criterio en particular. Algunos hallaron una correlación escasa entre el porcentaje de dilatación arterial y la evidencia arteriográfica de insuficiencia arterial (Benson y col., 1989; Rajfer y col., 1990; Jarow y col., 1993). Jarow y col. (1993) observaron que aunque la VSM se correlacionó bien con los hallazgos arteriográficos, el porcentaje de dilatación arterial mostró una correlación escasa con las anormalidades en la arteriografía. Es posible que estos hallazgos se relacionen con el gran número de pacientes con variantes anatómicas de la circulación arterial peniana en este estudio. Además, **el pequeño calibre de las arterias cavernosas puede dificultar la medición del diámetro arterial mediante las técnicas ecográficas disponibles en la actualidad, lo que determinaría que este parámetro sea menos reproducible que la VSM.** En condiciones normales el diámetro de las arterias cavernosas disminuye en dirección distal (entre los pilares de la base del pene y la parte más distal del cuerpo del pene). No obstante, una pulsación intensa con una modificación apreciable del diámetro arterial entre las fases sitólica y diastólica indica distensibilidad y función arteriales normales, y se aprecia solo en los pacientes que alcanzan una erección completa después de la IIC. En la figura 46-10 se ilustra la relación entre las variaciones del diámetro arterial y la velocidad del flujo sanguíneo y las distintas fases de la erección.

Aceleración del flujo sanguíneo. La aceleración del flujo sanguíneo depende de la VSM. **En el caso de las**

arterias cavernosas se obtiene al dividir la VSM por el tiempo de incremento sistólico. Dado que en casos raros puede apreciarse un aumento de la velocidad del flujo sanguíneo en ausencia de dilatación arterial, algunos investigadores piensan que la aceleración podría ser un parámetro útil para la evaluación de la impotencia arteriogénica. Mellinger y col. (1990) observaron que este parámetro se correlaciona bien con la calidad subjetiva de la erección.

Variaciones de la anatomía arterial peniana. La ecografía dúplex se centra en la visualización de las arterias cavernosas en el nivel de la base del pene, donde las variaciones anatómicas son de menor magnitud, la anatomía vascular es menos variable y el flujo sanguíneo es mayor. Las variaciones de la anatomía arterial peniana pueden inducir a error. Jarow y col. (1993) observaron una excelente correlación excelente entre los hallazgos en la ecografía dúplex y los de la arteriografía pudenda en los pacientes con una anatomía arterial peniana clásica, pero esta correlación fue significativamente menor en sujetos con variantes anatómicas. Más importante aun, estudios anatómicos y radiográficos demostraron que un alto porcentaje de pacientes presenta variantes anatómicas de la circulación arterial peniana que pueden interferir con una interpretación correcta de la ecografía dúplex (Breza y col., 1989; Jarow y col., 1993). **Las variaciones más significativas se relacionan con la cantidad y la ubicación de las arterias cavernosas. Por ejemplo, la ramificación temprana de la arteria o la presencia de numerosos vasos pueden dificultar la evaluación de la velocidad del flujo sanguíneo en las arterias cavernosas principales. La presencia de arterias perforantes distales no detectadas provenientes de las arterias dorsales o esponjosas puede conducir a una subestimación del flujo sanguíneo arterial total y al diagnóstico erróneo de impotencia arteriogénica.** Felizmente, la introducción de la ecografía dúplex con códigos de color permite el barrido de la totalidad del pene desde los pilares hasta el extremo del glande y evita una subestimación del flujo sanguíneo peniano.

Doppler de poder ("Power Doppler")

La ecografía Doppler color posibilita la obtención no invasiva de imágenes de la anatomía vascular peniana y la determinación cuantitativa de parámetros hemodinámicos mediante la evaluación directa de las arterias cavernosas. La adquisición de datos se facilita por la asignación de colores a las imágenes dúplex de acuerdo con el principio de desplazamiento de Doppler. **Algunos investigadores aplicaron un concepto ecográfico nuevo conocido como Doppler de poder al estudio de la "morfodinamia" peniana** (Sarteschi y col., 1998). **Estos autores documentaron tres órdenes de ramificaciones distales más allá de la arteria cavernosa principal.** En el modo Doppler de poder, el matiz y el brillo de una señal no solo dependen de la dirección del flujo sanguíneo sino también de la cantidad de eritrocitos que fluyen en el interior de la luz vascular; esta técnica aumenta el espectro dinámico de la imagen e incrementa la resolución hasta el nivel arteriolar.

Ecografía dúplex-Doppler y disfunción venooclusiva

El atrapamiento de sangre en el interior de los cuerpos cavernosos secundario a una obstrucción del drenaje venoso es un paso necesario para lograr y mantener una erección rígida. **La disfunción venooclusiva cavernosa (DVOC) se define como la incapacidad de alcanzar y mantener la erección a pesar de un influjo arterial adecuado.** En los casos en los que el trazado espectral Doppler sigue mostrando un flujo diastólico anterógrado a pesar de una VSM inferior a 35 cm/seg persiste un estado de baja resistencia en los sinusoides y es posible que el paciente padezca impotencia venogénica. **A diferencia de las arterias cavernosas, las dorsales no están sujetas a presiones intracorpóreas cambiantes; la erección completa se asocia con la reducción o la interrupción del flujo diastólico intracorpóreo (determinado por la VFD).** El flujo sanguíneo arterial dorsal en las fases de erección completa o rígida se asocia con una VFD elevada. **El flujo en la vena dorsal profunda (VDP) también persiste durante la fase de erección rígida; el flujo en las VDP depende de la velocidad de influjo de sangre en las arterias dorsales que se dirigen hacia el glande y la alteración de este parámetro no debe interpretarse como evidencia de un escape venoso desde los cuerpos cavernosos.** El mecanismo venooclusivo principal implica la compresión del plexo venoso de la túnica entre los sinusoides dilatados y la túnica albugínea. El mecanismo secundario es un efecto tijera ejercido sobre las venas emisarias en el momento en que egresan a través de las dos capas de la túnica albugínea. Las venas emisarias rara vez se identifican en la EDDC debido a su pequeño calibre y al caudal de flujo escaso; por el contrario, como mínimo en un 20% de los casos se identificaron vasos colaterales que se dirigen desde la arteria dorsal hacia la cavernosa a través de la túnica albugínea.

La falla del mecanismo venooclusivo se manifiesta en el trazado Doppler de las arterias cavernosas. **Debe sospecharse la posibilidad de un escape venoso cuando el paciente presente una respuesta excelente arterial a la IIC de un agente vasodilatador (VSM: > 30 a 35 cm/seg) con mantenimiento de la VFD (> 5 a 7 cm/seg) asociados con una rigidez transitoria después de la autoestimulación.** Quam y col. (1989) documentaron una VFD de 0 a 24 cm/seg después de la administración intracavernosa de papaverina (60 mg). Entre pacientes con una VSM mayor que 25 cm/seg, la presencia de una VFD mayor que 5 cm/seg permitió predecir un escape venoso en la cavernosometría con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 56% (Quam y col., 1989; Lewis y King, 1994).

En 1974, Planiol y Pourcelot estimaron el índice de resistencia vascular a partir del espectro Doppler. **El índice resistivo (IR) se calcula con la siguiente ecuación: IR = VSM – VFD/VSM. El valor del IR depende de la resistencia al influjo de sangre arterial y, en el contexto de la fisiología de los cuerpos cavernosos, este último factor depende del tono simpático (tensión intrínseca de la pared vascular) en el estado de flaccidez peniana y de las variaciones de la presión intracorpórea**

durante las distintas fases de la erección (durante la relajación completa del músculo liso). En el momento en que la presión peniana iguala o supera la presión diastólica, el flujo diastólico en los cuerpos cavernosos se aproximará a cero, y el valor de IR se aproximará a 1; en términos matemáticos, la inversión del flujo diastólico (VFD negativa) determinará un IR mayor que 1. Durante la tumescencia peniana y hasta que se produzca la rigidez completa, el flujo diastólico es anterógrado (+) y el valor de IR permanece por debajo de 1. El IR se correlaciona muy bien con la apreciación visual de la respuesta eréctil, dado que ambos indicadores dependen de la presión intracorpórea. **El VFD y el IR son parámetros valiosos para predecir la eficacia de la venooclusión.**

Fitzgerald y col. (1991) utilizaron criterios más específicos para evaluar las arterias cavernosas (VSM: > 25 cm/seg) y el escape venoso (VFD: > 5 cm/seg), y observaron que solo las tres cuartas partes de los pacientes alcanzaron una respuesta máxima a la papaverina (60 mg) 5 minutos después de la IIC. La adquisición de datos durante un total de 30 minutos se asoció con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 83% para predecir un escape venoso (Fitzgerald y col., 1991). Merckx y col. (1992) inyectaron PGE_1 (20 μg) y evaluaron a los pacientes con ecografía Doppler cada 5 minutos. Los parámetros Doppler obtenidos en 26 hombres con impotencia psicogénica resultaron estadísticamente idénticos a los de 8 voluntarios con una potencia sexual normal: a los 5 minutos se documentó una VSM de 49 cm/seg, una VFD máxima de 11 cm/seg y un IR de 0,78; a los 10 minutos, la VSM fue de 38,8 cm/seg, la VFD, de 3,7 cm/seg, y el IR de 0,91. Este último fue el único parámetro que permitió diferenciar la incompetencia venosa. Con la aplicación de este protocolo con barridos a los 5 y a los 10 minutos, los autores observaron una correlación del 93% entre los resultados de la EDDC y la cavernosometría.

En la serie de la Mayo Clinic, Lewis observó que una VFD superior a 3 a 5 cm/seg 15 a 20 minutos después de la IIC se asoció con una sensibilidad del 69% y una especificidad del 94% para el diagnóstico de escape venoso en comparación con la cavernosometría (Lewis y King, 1994). McMahon (1991) observó que la estimación del IR 15 minutos después de la IIC se correlacionaba bien con la velocidad de flujo de mantenimiento y la declinación de la velocidad del flujo cavernoso determinadas por cavernosometría. **En un estudio realizado en Japón, Naroda y col. (1994) observaron que un IR mayor que 0,9 se asoció con resultados normales de la CCID en un 90% de los pacientes y un IR menor que 0,75 con un esape venoso en un 95% de los casos. Estos investigadores llegaron a la conclusión de que la determinación del IR 20 minutos después de la inyección intracavernosa y la estimulación (o la repetición de la dosis) es un método no invasivo fiable para establecer el diagnóstico de escape venoso cavernoso.**

Comparación entre la ecografía dúplex-Doppler y otras modalidades basadas en evidencias

A pesar de sus limitaciones significativas, muchos autores consideran que la farmacoarteriografía pudenda es el patrón oro de la evaluación de la impotencia arteriogénica. Los intentos de correlacionar los hallazgos en la ecografía dúplex con los de la arteriografía pudenda arrojaron resultados variables (Quam y col., 1989; Mueller y col., 1990; Rajfer y col., 1990; Jarow y col., 1993). En un estudio destinado a comparar la ecografía dúplex con la arteriografía, Valji y Bookstein (1993) comunicaron diferencias significativas de los resultados de los parámetros Doppler (VSM, aceleración e IR) entre pacientes con enfermedad arterial importante y sujetos sin este trastorno. Los autores pensaron que la ecografía dúplex de las arterias cavernosas podría ser una herramienta de screening útil ante la sospecha de DE vascular. La mayoría de los estudios realizados revela una correlación aceptable y, sobre todo, el EFSP con Doppler representa el único método no invasivo basado en evidencia que se correlacionó con la hemodinamia de la erección.

Schwartz y col. (1991) describieron alteraciones progresivas del patrón de ondas espectrales Doppler a medida que aumenta la presión intracorpórea en voluntarios normales estimulados por una IIC (papaverina/fentolamina). La erección rígida se asoció con presiones intracorpóreas que oscilaron entre 83 y 106 mm Hg. Durante la tumescencia peniana se documentó un aumento de la VSM y la VFD asociados con presiones intracorpóreas que variaron entre 11 y 25 mm Hg. En el momento de la rigidez se observó un descenso de la VFD hasta valores próximos a cero asociados con presiones intracorpóreas de 63 a 83 mm Hg. Esta relación entre el flujo en las arterias cavernosas, la presión intracavernosa y el trazado espectral Doppler explica que la ecografía dúplex Doppler/EDDC se haya transformado en la modalidad de primera línea para la evaluación basada en evidencias de la DE compleja. Knispel y Andresen (1993) estudiaron pacientes con EDDC y la determinación simultánea de los niveles de gases en sangre arterial peniana, y documentaron una buena correlación en un 71% de los casos (una VSM más elevada se asoció con un aumento de la oxigenación arterial).

Modalidades de tercera línea para la evaluación del flujo sanguíneo peniano

Presión de oclusión arterial cavernosa

En 1989 Padma-Nathan introdujo el método para determinar las variaciones de la presión arterial peniana. Esta técnica se basa en la infusión de solución fisiológica en los cuerpos cavernosos a una velocidad suficiente para que la presión intracavernosa supere la presión arterial sistólica. Luego se aplica un lápiz transductor Doppler en la parte lateral de la base del pene, se interrumpe la infusión de solución fisiológica y se espera que descienda la presión intracavernosa.

La presión a la que es posible detectar flujo sanguíneo en las arterias cavernosas se define como la presión de oclusión sistólica de la arteria cavernosa (POSAC). Se considera normal un gradiente de menos de 35 mm Hg entre las presiones arteriales cavernosa y braquial, y un valor idéntico de presión en ambas arterias

cavernosas (véase fig. 46-10). Esta técnica posee varias ventajas en relación con la medición del IBP tradicional. En primer lugar, como no se necesita un manguito de presión arterial es factible aplicar la sonda Doppler directamente en la base del pene, donde la probabilidad de ramificación de las arterias cavernosas es menor). En segundo lugar, el monitoreo continuo de la presión intracavernosa se considera un método más preciso para determinar la presión sistólica de las arterias cavernosas que el uso de un manguito de presión arterial. Por último, la medición del IBP se lleva a cabo en un pene fláccido, mientras que la determinación de la POSAC después de la IIC de un agente vasodilatador permite evaluar la capacidad funcional de las arterias cavernosas en estado de erección. Los resultados obtenidos se correlacionaron bien con los de la arteriografía (Padma-Nathan y col., 1988) y la VSM obtenida mediante ecografía Doppler dúplex (Rhee y col., 1995). A pesar de las ventajas mencionadas, **la CCID es un procedimiento más invasivo, se asocia con mayores probabilidades de inhibición psicológica y es impracticable si no es posible lograr que la presión intracavernosa supere la presión arterial sistólica (p. ej., en pacientes con escape venoso severo).**

Penografía con radioisótopos

Shirai y col. (1978), y Wagner y Uhrenholdt (1980) introdujeron la evaluación del flujo sanguíneo peniano con radioisótopos. En los primeros estudios realizados por estos investigadores se utilizó una técnica de lavado con xenón 133 durante la estimulación sexual visual. Posteriormente esta técnica se modificó con la incorporación de la erección farmacológica y distintos radioisótopos para medir el flujo sanguíneo peniano. Chung y Choi (1990) evaluaron 137 pacientes impotentes mediante la determinación de la TPN y la penografía con estimulación audiovisual y tecnecio 99m. Estos autores comunicaron una buena correlación entre la determinación de la TPN y los resultados de la penografía en la mayoría de los casos, con la excepción de un grupo con una erección inestable asociada con fluctuaciones pronunciadas del flujo sanguíneo. Grech y col. (1992) desarrollaron un método para medir el flujo sanguíneo que se dirige hacia el área de declive del pene utilizando eritrocitos marcados con tecnecio (^{99m}Tc-GR). En ninguno de los pacientes con enfermedad arterial se documentó un flujo que superase los 20 mL/min/100 mg de tejido, mientras que en los que no presentaban enfermedad arterial se obtuvo un valor superior en todos los casos. Hwang y col. (1990) comunicaron una técnica basada en la combinación de la penografía con la IIC. La prueba cutánea y la de lavado corporal peniano con xenón 133 se llevaron a cabo 5 y 60 minutos después de la IIC de alprostadil. Los autores consideraron que la prueba de lavado peniano con xenón 133 fue útil para evaluar la hermodinamia de las arterias cavernosas y dorsales del pene.

En la actualidad la penografía con radionúclidos se basa en la administración de eritrocitos marcados con ^{99m}Tc para evaluar las alteraciones cuantitativas del flujo sanguíneo peniano después de la inyección de una sustancia vasoactiva. Smith y col. (1998) observaron que la penografía con radioisótopos permite medir el flujo sanguíneo peniano y diferenciar pacientes con un flujo muy reducido (impotencia arteriogénica severa) de sujetos con un flujo normal. Glass y col. (1999) evaluaron 37 hombres con EDDC y penografía con radionúclidos. Es interesante señalar que estos autores hallaron una correlación escasa entre los resultados de las determinaciones del flujo sanguíneo peniano obtenidos con estos métodos. Lamentablemente, en este estudio no se compararon estos resultados con los de la angiografía peniana. **Nosotros pensamos que la penografía con radionúclidos es una modalidad diagnóstica de tercera línea. Los radioisótopos son caros y el estudio requiere personal con experiencia, no aporta datos cuantitativos acerca de la hemodinamia peniana y no suministra información anatómica.**

Imágenes por resonancia magnética

En 1994 Kaneko y col. utilizaron la RM seriada intensificada con medio de contraste para evaluar el pene en estado de flaccidez. Estos investigadores observaron que los sujetos con una función eréctil normal presentaban una intensificación gradual y centrífuga de los cuerpos cavernosos, mientras que en los pacientes con DE se observó una intensificación escasa con una progresión anormal. Desde entonces, varios grupos de investigadores evaluaron la sensibilidad y la especificidad de la RM pelviana (RM/angio RM [ARM]) de los vasos ilíacos internos y penianos. Un grupo comparó la ecografía Doppler dúplex con la ARM por sustracción digital en individuos evaluados para una posible revascularización arterial. En 7 de 11 pacientes se documentó una buena correlación entre la ARM y la ecografía Doppler dúplex. La ARM permitió localizar los procesos patológicos entre las arterias ilíacas hasta las pudendas internas. De 22 arterias pudendas examinadas, un 27% presentó oclusión y un 23% estenosis. No obstante, se demostró que la resolución de la ARM era insuficiente para examinar las arterias intrapenianas (Stehling y col., 1997).

En un estudio similar se evaluaron 12 pacientes con DE mediante EDDC, ARM y angiografía por sustracción digital antes de la revascularización arterial (John y col., 1999). La RM permitió visualizar las arterias penianas en solo 7 de los 12 pacientes y reveló la presencia de obstrucción arterial en 10 de 12 casos. La determinación de realizar una revascularización peniana se basó con exclusividad en los estudios por RM solo en un caso. **No obstante, los autores llegaron a la conclusión de que la ARM es un método no invasivo que desempeña un papel diagnóstico en un subgrupo seleccionado que requiera un estudio estándar por RM. En hombres jóvenes con DE secundaria a fracturas de la pelvis, la ARM mostró lesiones de los vasos sanguíneos pelvianos (arteria pudenda interna o arteria peniana común) en un 62% de los sujetos; estas lesiones en general fueron unilaterales.** La comparación de la ARM con el EFSP mediante la EDDC reveló que la técnica Doppler permitió localizar en forma sistemática el lado afectado (derecho o izquierdo) mediante la demostración de una reducción unilateral del flujo sanguíneo en las arte-

rias cavernosas (asimetría cavernosa) (Bernstein y col., 1998). **Nosotros pensamos que la RM/ARM es una modalidad diagnóstica de tercera línea para la evaluación de pacientes con una DE compleja; estos estudios deben llevarse a cabo después de una prueba farmacológica en el consultorio y la evaluación por ecografía Doppler; es probable que este método deba utilizarse solo en pacientes con antecedentes de traumatismo pelviano que se consideren candidatos adecuados para la reconstrucción vascular** (Munarritz y col., 1995).

Arteriografía

La arteriografía es una modalidad de tercera línea reservada para la evaluación de la DE compleja. Michal y Pospichal (1978), y Ginestie y Romieu (1978) la introdujeron en el examen del pene. Muchos autores consideran que la arteriografía pudenda interna es el patrón oro de la evaluación de la anatomía arterial peniana (Struyven y col., 1979; Rajfer y col., 1990; Rosen y col., 1990). **Este estudio se realiza mediante la IIC de un agente vasodilatador (papaverina, papaverina + fentolamina, o alprostadil) seguida de la canalización selectiva de la arteria pudenda interna y la inyección de una solución diluida de un medio de contraste de baja osmolaridad.** Permite evaluar la anatomía y el aspecto radiográfico de las arterias cavernosas según los criterios establecidos (fig. 46-11).

Se destacaron algunas limitaciones importantes de la farmacoarteriografía peniana. Al igual que otros estudios radiográficos invasivos, este procedimiento se realiza en condiciones artificiales, lo que puede generar una respuesta simpática significativa, e inhibir la relajación del músculo liso de los cuerpos cavernosos. La vasodilatación insuficiente de las arterias cavernosas, el espasmo vascular inducido por la canalización arterial o el dolor provocado por la inyección del medio de contraste pueden asociarse con un aspecto radiográfico anormal. Para obtener una imagen óptima de las arterias cavernosas es necesario que la inyección del medio de contraste se administre durante el período de vasodilatación máxima. **Las variaciones anatómicas de las arterias penianas comunes que se documentaron en un 50% de los voluntarios con función eréctil normal es un factor de error** (Bahren y col., 1988). **Las variaciones anatómicas de la anatomía arterial intrapeniana en realidad parecerían la regla y no la excepción** (Benson y col., 1993). **El angiografista debe resolver dos problemas: 1) cómo diferenciar las variaciones congénitas de la anatomía arterial peniana de las anomalías adquiridas y 2) cómo correlacionar las alteraciones anatómicas del patrón de influjo arterial con la DE.**

La arteriografía aporta información anatómica más que funcional; o sea, datos estáticos más que dinámicos. Algunos investigadores observaron una correlación deficiente entre los hallazgos angiográficos y los resultados de otros estudios diagnósticos por imágenes, como ecografía dúplex (Montague, 1990; Rajfer y col., 1990). La arteriografía peniana es técnicamente muy compleja, dado que requiere la canalización selectiva de la arteria pudenda interna. **Las modificaciones de esta técnica introducidas en época más reciente comprenden el uso de agentes de contraste no iónicos de baja osmolaridad para reducir la morbilidad y el dolor asociados con el procedimiento, el agregado de técnicas de sustracción digital y la cateterización selectiva de la arteria pudenda interna.** También es necesario evaluar los vasos epigástricos inferiores, dado que son los que se utilizan con mayor frecuencia en la revascularización peniana. El costo elevado y el carácter invasivo de este estudio determinan que solo se considere candidato adecuado un pequeño subgrupo de pacientes con DE compleja. **La indicación más apropiada de la arteriografía peniana tal vez sea el estudio de un sujeto joven con DE secundaria a una ruptura arterial traumática o un indivi-**

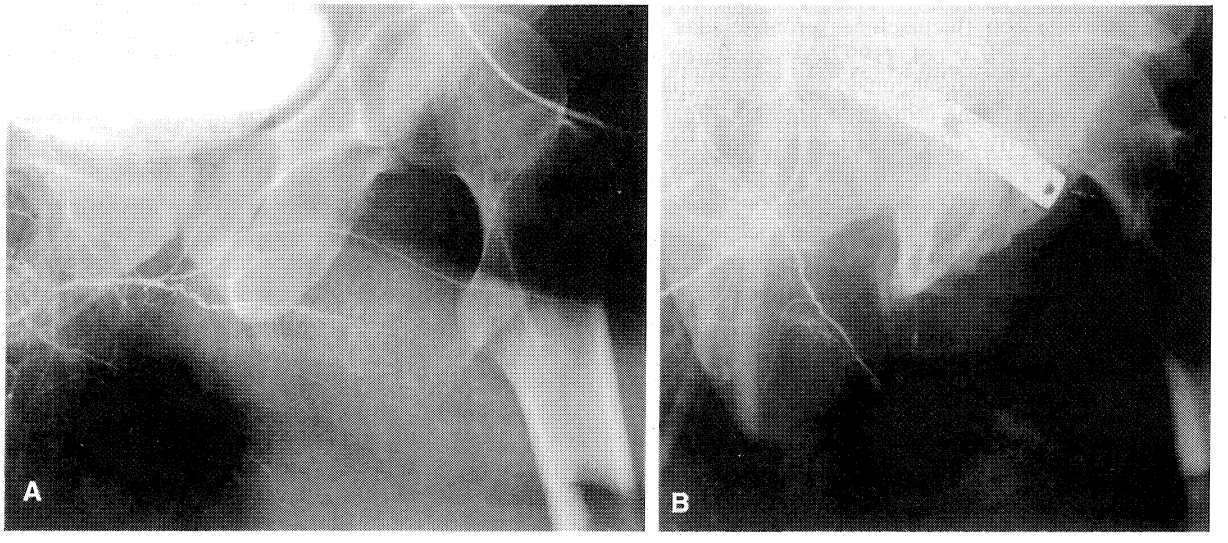


Fig. 46-11. En este paciente con un traumatismo de la pelvis, la arteriografía peniana farmacológica (después de la inyección intracavernosa de 60 mg de papaverina) revela la permeabilidad de las arterias peniana común, dorsal y cavernosa (**A**), y la falta de visualización de la arteria peniana común y sus ramas (**B**).

duo con antecedentes de lesión por compresión perineal. En estos pacientes muy seleccionados se considera esencial contar con un "mapa" detallado de la anatomía arterial para planificar la reconstrucción quirúrgica.

Cavernosometría y cavernosografía

Antes del advenimiento de la EDDC, la DVOC a menudo se evaluaba mediante la cavernosometría y la cavernosografía farmacológicas. La segunda la introdujeron Wagner (1981) y Shirai e Ishii (1981). Virag (1981) y Wespes y col. (1984) modificaron la técnica. Los autores utilizaron la cavernosografía dinámica durante la erección artificial inducida con solución fisiológica.

La cavernosometría requiere la infusión de solución fisiológica y el monitoreo de la presión intracorpórea en forma simultánea. Una modificación más fisiológica consiste en agregar una IIC de un agente vasodilatador; por ejemplo, papaverina o alprostadil. La vasodilatación resultante de las arterias cavernosas induce un aumento del flujo sanguíneo arterial peniano. La velocidad de infusión de solución fisiológica necesaria para mantener la erección se correlaciona en forma directa con la magnitud del escape venoso (Wespes y col., 1986). Kromann-Andersen y col. (1991) compararon la cavernosometría convencional con la farmacológica y observaron que la primera se asoció con una tasa de resultados falsos positivos del 6% y una tasa de resultados falsos negativos del 16%, e indicaron que los resultados de la cavernosometría farmacológica eran mucho más reproducibles. **La disfunción venooclusiva se refleja en la imposibilidad de aumentar la presión intracorpórea hasta el nivel de la presión arterial sistólica media con solución fisiológica o en un descenso rápido de la presión intracorpórea después de interrumpir la infusión** (Puyau y Lewis, 1983; Rudnick y col., 1991; Shabsigh y col., 1991; Motiwala, 1993).

Puech-Leao y col. (1990) introdujeron una modificación de la técnica de cavernosometría de infusión con bomba que implicó el reemplazo del mecanismo de bombeo por un equipo de infusión de solución salina por gravedad (cavernosometría por gravedad). La fuente de la infusión se coloca aproximadamente 160 cm por arriba del pene (lo que equivale a una presión de 120 mm Hg). Si el mecanismo venooclusivo está indemne, la presión intracavernosa en estado de equilibrio será muy similar a la de la fuente de infusión (> 110 cm H_2O); en presencia de un defecto del mecanismo venooclusivo, la presión intracavernosa permanecerá muy por debajo de este nivel. Los resultados de la infusión por declive se correlacionan bien con los de la infusión por bomba (Puech-Leao y col., 1990; Meuleman y col., 1991).

La cavernosografía se basa en la infusión de material de contraste radiográfico en los cuerpos cavernosos durante una erección artificial con la finalidad de visualizar el sitio de escape venoso. Este estudio siempre debe realizarse después de la activación del mecanismo venooclusivo mediante la IIC de un agente vasodilatador (fig. 46-12). Este método permite detectar escapes venosos en el glande, el cuerpo esponjoso, las venas dorsales superficiales y profundas, y las venas cavernosas y crurales. En la mayoría de los casos es posible detectar más de un área defectuosa (Lue y col., 1986; Rajfer y col., 1988; Shabsigh y col., 1991). Si bien la aplicación de esta técnica permitió detectar escapes venosos en muchos pacientes con impotencia, el entusiasmo inicial despertado por los procedimientos de ligadura venosa disminuyó en forma progresiva debido a los resultados insatisfactorios en el largo plazo (Rossman y col., 1990; Yu y col., 1992). Es posible que una de las razones de la tasa de fracasos elevada de las ligaduras venosas quirúrgicas sea el desarrollo de áreas de escape colaterales (Yu y col., 1992). **Se observó con frecuencia creciente que en hombres de edad avanzada con DE secundaria, el escape venoso es consecuencia de una patología del músculo liso de los cuerpos cavernosos y no de la presencia de venas excesivamente grandes o anómalas por causas genéticas** (Aboseif y col., 1992).

Los resultados de la cavernosometría y la cavernosografía pueden ser afectados por varios factores técnicos. El establecimiento de un diagnóstico de insuficiencia venosa aislada requiere que antes se demuestre una circulación arterial normal. **La CCID es una modalidad invasiva que requiere la colocación de dos agujas en el pene para la infusión de solución fisiológica y el registro**

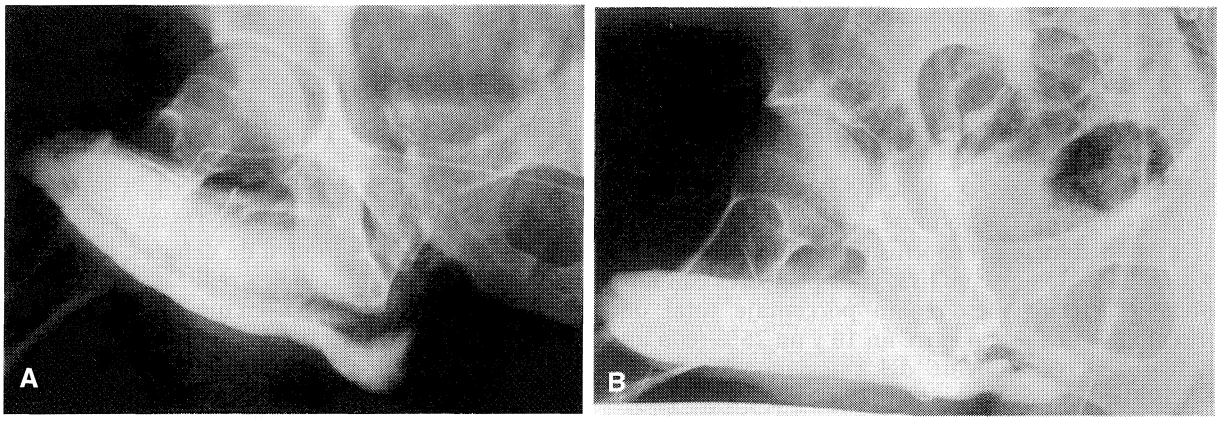


Fig. 46-12. Cavernosografía farmacológica. **A.** El examen de este paciente 1 año después de una fractura del pene revela una comunicación entre los cuerpos cavernoso y esponjoso. **B.** En este hombre de 27 años con impotencia primaria se advierte un escape venoso desde los pilares.

de presión, respectivamente. La presencia de una relajación incompleta del músculo liso trabecular orientará por error hacia el diagnóstico de disfunción venooclusiva en algunas personas normales (Montague y Lakin, 1992). En la práctica clínica, este fenómeno puede conducir a un diagnóstico falso positivo de DVOC en sujetos en los que la DE en realidad es consecuencia de otras causas (psicológicas o neurológicas). Sáenz de Tejada y col. sugirieron que para evitar los resultados falsos positivos, la cavernosometría debe realizarse en condiciones de relajación completa del músculo liso trabecular (Sáenz de Tejada y col., 1991; Hatzichristou y col., 1995). Sus datos indican que esto ocurre solo en el 17% de los pacientes después de una sola dosis de agente vasoactivo. En la mayoría de los pacientes se requieren varias dosis (Hatzichristou y col., 1995). **La relajación completa del músculo liso requiere una o varias IIC, seguidas de la medición de la velocidad de flujo de mantenimiento, las respuestas de volumen-presión y la POSAC.** Se considera que el indicador más importante de una disfunción venooclusiva es la velocidad de flujo de mantenimiento (VFM). **Este parámetro representa el flujo necesario para mantener la erección en presencia de una presión intracavernosa de 150 mm Hg.** Este nivel de presión, seleccionado en forma arbitraria, es suprafisiológico (la erección completa se asocia con una presión intracorpórea de 80 a 90 mm Hg). **La VFM normal en pacientes con relajación completa del músculo liso se estimó en el orden de menos de 3 a 5 mL/min, con una declinación de la presión intracorpórea de 150 mm Hg a menos de 45 mm Hg en el curso de 30 segundos.** La cavernosografía (radiografía de los cuerpos cavernosos) se realiza después de la cavernosometría.

Otras modalidades para evaluar los cuerpos cavernosos

Músculo liso cavernoso. Wespes y col. (1992) propusieron el examen por microscopio óptico de muestra de biopsia de los cuerpos cavernosos y el análisis morfométrico computarizado como técnicas auxiliares para el diagnóstico de impotencia vascular. El estudio de pacientes que reciben implantes penianos y piezas cadavéricas reveló una disminución de la cantidad de músculo liso en el interior de los cuerpos cavernosos relacionada con la edad. **La utilización de la morfometría computarizada para comparar pacientes jóvenes con curvatura peniana pero con una erección hemodinámicamente adecuada y sujetos de edad más avanzada con DE reveló que los cuerpos cavernosos de los jóvenes contenían un 40 a un 52% de músculo liso; los de los mayores con disfunción venooclusiva corpórea tenían un 19 a un 36% de músculo liso, y los pacientes con impotencia arteriogénica tenían porcentaje total de músculo liso que osciló entre un 10 y un 25% (con un aumento correspondiente del colágeno)** (Wespes y col., 1991). Malovrouvas y col. (1994) obtuvieron biopsias penianas en 50 pacientes y observaron que las muestras obtenidas mediante pistola de biopsia fueron tan representativas como las tomadas mediante biopsia a cielo abierto. Las lesiones más severas se localizaron en el tejido eréctil, sobre todo en el músculo liso de las trabéculas y las arterias helicinas, reemplazados parcialmente por tejido conectivo.

Matriz extracelular. Las alteraciones de la matriz extracelular también fueron motivo de debates. Luangkhot y col. (1992) observaron que el patrón de distribución, la cantidad y el tipo de colágeno en el interior de los cuerpos cavernosos no se modificaban con la edad ni se correlacionaban con una historia de DE. Estos investigadores documentaron un porcentaje medio de colágeno del 47% entre sus pacientes y observaron que en los cuerpos cavernosos predominaban los tipos I y IV de colágeno, con una menor cantidad de colágeno tipo III. En la túnica albugínea se observaron porcentajes iguales de colágeno tipos I y III. Estos autores y otros (Krane, 1985) postularon que el colágeno tipo IV sería un producto secretor de la membrana basal de los vasos sanguíneos y llegaron a la conclusión de que en los cuerpos cavernosos este tipo de colágeno deriva del revestimiento endotelial de los sinusoides. Otros investigadores observaron diferencias cualitativas y cuantitativas de la arquitectura del colágeno en el interior de los cuerpos cavernosos de pacientes impotentes tratados con prótesis penianas (Bornman y col., 1985; Jevitch y col., 1985; Goldstein y Padma-Nathan, 1990). El contenido normal de colágeno en los cuerpos cavernosos se estimó en el orden del 40 al 65%.

Estudios ultraestructurales. El examen por microscopio electrónico revela diferencias ultraestructurales del músculo liso de los cuerpos cavernosos en pacientes con DE severa, pero ninguna causa aislada de disfunción eréctil, a excepción de la diabetes se asoció con una alteración característica de los tejidos cavernosos; al igual que en otros órganos sistémicos, en los cuerpos cavernosos la diabetes mellitus se asocia con una alteración de la arquitectura nerviosa (Sáenz de Tejada, 1989; Mersdorf y col., 1991). Al contrario de lo observado en investigaciones previas, los estudios ultraestructurales del músculo liso y el endotelio cavernosos realizados por Vickers y col. (1990) en pacientes con DE secundaria a procesos neurológicos, arteriales, venosos o fibróticos no revelaron cambios patognomónicos.

Óxido nítrico sintasa. En un estudio de muestras de biopsia de tejido cavernoso obtenidas de 25 hombres, Brock y col. (1993) demostraron la presencia de óxido nítrico sintasa (NOS) (mediante la tinción de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato [NADPH] diaforasa) en las fibras nerviosas, el músculo liso y el endotelio sinusoidal. La tinción positiva para NOS se correlacionó significativamente ($p \leq 0{,}001$) con una historia clínica de integridad de los nervios cavernosos. **Hasta el presente, la biopsia cavernosa es motivo de debates, más allá del tipo de evaluación histológica realizada. Los defensores de esta modalidad piensan que la biopsia es esencial para el examen del tejido cavernoso antes de contemplar la posibilidad de una intervención quirúrgica arterial o venosa. Sin embargo, nosotros pensamos que otras modalidades diagnósticas de primera y segunda líneas menos invasivas, como combinación de IIC y estimulación y ecografía Doppler, son adecua-**

das para predecir la integridad del músculo liso cavernoso. A pesar de la importancia de la actividad NOS en la fisiología del músculo liso cavernoso, no se cuenta con investigaciones que permitan establecer un nivel crítico de actividad NOS necesaria para que tenga lugar la respuesta a los fármacos inhibidores de la PDE. Es necesario realizar estudios nuevos antes de recomendar la obtención sistemática de una biopsia de los cuerpos cavernosos.

TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Aunque la colocación de prótesis penianas aún es una de las modalidades más eficaces para el tratamiento de todos los tipos de DE, durante la década de 1990 el manejo no quirúrgico reemplazó la cirugía protésica como opción terapéutica preferencial. En la actualidad se dispone de modalidades terapéuticas específicas e inespecíficas. Las primeras son psicoterapia, reemplazo de los fármacos que se consideran responsables y tratamiento hormonal; las segundas son el dispositivo de constricción al vacío y las IIC. Aunque los tratamientos inespecíficos parecen más eficaces en la mayoría de los casos de DE, nosotros pensamos que el paciente también debe informarse acerca de las modalidades terapéuticas específicas para sopesar todas las opciones antes de adoptar una decisión.

Cambios del estilo de vida

Es importante recomendar una modificación del estilo de vida (ejercicios regulares, una dieta sana, dejar de fumar y consumo moderado de alcohol), aunque la eficacia de este enfoque es difícil de comprobar. Experimentos efectuados en conejos demostraron que los efectos perjudiciales de una dieta con alto contenido de colesterol sobre el músculo liso cavernoso se revirtieron varias semanas después de la eliminación del colesterol de la dieta (Kim y col., 1994). Nosotros pensamos que el momento más adecuado de discutir estos temas con el paciente es en la evaluación vascular. Si el paciente toma conciencia de que la enfermedad vascular peniana forma parte integral de una enfermedad vascular generalizada que puede afectar otros órganos es probable que tenga más en cuenta estas recomendaciones. **La fisiopatología de la DE está íntimamente ligada a la fisiopatología de la enfermedad vascular ateroesclerótica de las arterias periféricas y coronarias. Si bien el MMAS reveló que la probabilidad de una DE completa no resultó estadísticamente diferente entre fumadores y no fumadores (11 frente a 9,3%, respectivamente), el tabaquismo aumentó significativamente la incidencia de impotencia asociada con enfermedad cardiovascular, hipertensión y consumo de fármacos.**

Otro factor a discutir es la costumbre de cubrir trayectos prolongados en bicicleta. **En algunos ciclistas de larga distancia se describió un síndrome de anestesia genital y DE.** Schwarzer y col. (1999) evaluaron ciclistas y nadadores aficionados socios de clubes deportivos de Colonia, Alemania, y observaron que la tasa de DE entre los ciclistas era del 4%, frente a una tasa del 2% entre nadadores de edad comparable (espectro de edades: 18 a 75 años; media: 43 años). El entumecimiento genital y la DE se correlacionaron con el tiempo total de ciclismo semanal; un 83% de los hombres informó entumecimiento genital después de 60 minutos de ciclismo ininterrumpido. Un grupo de investigadores llegó a la conclusión de que el uso normal de la bicicleta es un factor de riesgo vascular para la DE que por lo general se ignora (Munarriz y col., 1995). En un estudio se analizaron diversos asientos de bicicleta en el ámbito del consultorio médico; en éste se examinaron pacientes a quienes se efectuó una prueba farmacológica y EFSP con ecografía Doppler en posición de pie y sentados en distintos asientos de bicicleta (Broderick, 1999). En los sujetos sentados se observó una disminución significativa que no alcanzó el grado de obstrucción total (VDP: –53%; arterias cavernosas: –36%; arterias dorsales: –29%) en comparación con los individuos de pie. La reducción del flujo sanguíneo en las arterias cavernosas fue menor con un asiento ancho acolchado (–17%). **Los efectos perjudiciales de la compresión perineal sobre las arterias penianas pueden atenuarse mediante modificaciones del diseño de los asientos y las prácticas de ciclismo.** Nayal y col. (1999) obtuvieron los siguientes valores de oxigenación peniana mediante la determinación transcutánea de la PO_2 en el glande: con el paciente de pie antes del uso de la bicicleta: 61 mm Hg; con el sujeto sentado en el asiento de la bicicleta durante 3 minutos: 18 mm Hg; con el individuo parado después 1 minuto de haber estado en la bicicleta: 68 mm Hg. Si se detecta compromiso vascular será necesario cambiar el asiento de la bicicleta o reemplazar el ciclismo por otro tipo de ejercicio.

Cambio de los fármacos

Si un paciente manifiesta disfunción sexual durante el uso de un fármaco determinado es importante establecer si el problema es la pérdida del deseo sexual, una alteración de la erección o una aceleración o un retardo de la eyaculación. En muchos casos el problema se resuelve al reemplazar el fármaco por un compuesto de una clase distinta. Los agentes antihipertensivos tienen por finalidad reducir la presión arterial; durante mucho tiempo se pensó que este efecto primario era el mecanismo responsable de los efectos adversos sobre la erección. En la actualidad prevalecen otras hipótesis neurofarmacológicas de mayor peso. Los efectos más severos sobre la función eréctil los provocan los agentes betabloqueantes inespecíficos. Meinhardt y col. (1997) postularon que el bloqueo de los receptores β-adrenérgicos reducirían el antagonismo de los impulsos vasoconstrictores α_1-adrenérgicos, lo que alteraría el equilibrio de la regulación parasimpática y simpática e interferiría con la erección. Los fármacos antihipertensivos tradicionales, como metildopa y reserpina, se asocian con una mayor incidencia de disfunción sexual debido a sus efectos supresores centrales. Los diuréticos tiazídicos a menudo se asocian con síntomas de DE y la espironolactona interfiere con la síntesis de testosterona. El reemplazo de estos fármacos por

agentes terapéuticos más modernos, como los bloqueantes de los canales del calcio o los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, revierte la DE en algunos casos. Los resultados de ensayos en gran escala con agentes antihipertensivos sugieren que la administración de antagonistas de los receptores α_1-adrenérgicos preservaría la actividad eréctil basal (Grimm y col., 1997). El tratamiento con doxazosina se asoció con una incidencia menor de DE que la observada en el grupo tratado con placebo (Guthrie y col., 1997).

Tradicionalmente en el caso de pacientes que manifiestan disfunción sexual durante el tratamiento con antidepresivos se recomendó el uso de trazodona, dado que este fármaco aumenta las erecciones nocturnas. Un 30 a un 90% de los hombres que padecen depresión mayor comunica disfunción sexual (Nelson y Charney, 1981: Casper y col., 1985). Los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminooxidasa fueron reemplazados por los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como modalidad primaria para el tratamiento de la depresión debido a la eficacia comparable y la menor incidencia de efectos adversos asociados con estos últimos fármacos. La incidencia de trastornos de la excitación relacionadas con el uso de ISRS (menor lubricación y anorgasmia en las mujeres, DE y eyaculación retardada en los hombres) llegó hasta un 70% (Montejo-González y col., 1997). Rosen y col. (1999) observaron que la incidencia de DE fue del 1,7% con la fluoxetina; del 2,5% con la sertralina y del 6,4% con la paroxetina. Hay numerosos mecanismos que pueden ser responsables de la DE inducida por los ISRS, incluidos efectos centrales y periféricos. En varios modelos experimentales se observó que los receptores $5HT_2$ y $5HT_3$ para la serotonina inhiben la función sexual y los receptores $5HT_1$ la facilitan. La serotonina también interactúa con otros subtipos de receptores, como los receptores α y β-adrenérgicos y los receptores dopaminérgicos D_1/D_2 (Nurnberg y col., 2000). Las estrategias terapéuticas para el manejo de la DE asociada con los ISRS incluyen la administración de antagonistas de la serotonina, agonistas colinérgicos, agonistas dopaminérgicos, yohimbina, anfetaminas, gingko bilova, L-arginina, tratamiento de sustitución (bupropión, nefazodona, buspirona, mirtazapina), descansos terapéuticos, reducción de las dosis de ISRS, observación expectante y citrato de sildenafil (Rosen y col., 1999; Nurnberg y col., 2000).

Ejercicios de los músculos del piso pelviano

Claes y col. (1993) estudiaron la anatomía del músculo isquiocavernoso en cadáveres y sugirieron que esta estructura se relacionaría con el escape venoso en los cuerpos cavernosos. Estos investigadores trataron 155 pacientes con fisioterapia intensiva basada en la estimulación del músculo isquiocavernoso, ejercicios graduales de los músculos del piso de la pelvis con entrenamiento muscular y un programa de ejercicios domiciliarios en posiciones acostada, sentada y parada. Se recomendó una práctica intensiva de ejercicios de duración creciente. Después de transcurridos 4 meses, 69 pacientes habían recuperado la función sexual normal y 42 comunicaron una mejoría. En otro reporte, Claes y Baert (1993) estudiaron un grupo de 150 hombres con DE y confirmaron la presencia de escape venoso. Estos pacientes se distribuyeron por asignación al azar en un grupo tratado con cirugía y otro tratado con ejercicios del piso de la pelvis. El procedimiento quirúrgico implicó la disección y la extirpación de la VDP y sus tributarias o las venas de gran calibre que desembocaban en los sistemas pudendos interno o externo. El programa de entrenamiento se aplicó 5 veces a razón de una sesión por semana y los pacientes fueron supervisados por fisioterapeutas experimentados. No se demostró la superioridad del tratamiento quirúrgico respecto del entrenamiento de los músculos del piso pelviano, tanto desde una perspectiva subjetiva como objetiva. Además, el programa de entrenamiento muscular se asoció con una tasa de mejoría significativa; un 42% de los sujetos tratados se manifestaron satisfechos con el resultado y rechazaron la cirugía. Los autores llegaron a la conclusión de que los ejercicios de los músculos del piso pelviano representan una opción válida a la cirugía en pacientes con un escape venoso leve.

Terapia psicosexual

Salvo en ciertos casos indudables, el diagnóstico de DE psicogénica aún es de exclusión. La terapia sexual sin duda es eficaz en un subgrupo de hombres con DE "orgánica" y el tratamiento médico o quirúrgico a veces es de elección en una DE psicogénica (Hengeweld, 1991). Es posible que se considere más conveniente aplicar una modalidad terapéutica mínimamente invasiva y muy eficaz, como el citrato de sildenafil, los dispositivos de constricción al vacío o las IIC, que un curso de psicoterapia sexual prolongado. No obstante, nosotros pensamos que en ciertos casos la terapia psicosexual debe ser el tratamiento de primera línea, siempre que permita eliminar la causa específica subyacente a la DE. Además, en algunos pacientes con DE mixta (psicogénica y orgánica), la terapia psicosexual puede ayudar a aliviar la ansiedad y eliminar expectativas poco realistas asociadas con el tratamiento médico o quirúrgico de la disfunción.

Terapéutica hormonal

Nosotros preferimos derivar pacientes con disfunción tiroidea, suprarrenal, hipofisaria o hipotalámica al endocrinólogo para una investigación diagnóstica y un tratamiento más específicos. El urólogo debe tener presente que los hombres de edad avanzada con DE pueden padecer una diversidad de síntomas en presencia de hipogonadismo (declinación de andrógenos asociada con el envejecimiento) coexistente, como disminución de la libido, depresión, disminución de la capacidad intelectual, reducción de la masa corporal magra, disminución de la densidad mineral ósea, reducción de la turgencia de la piel, alteraciones de la distribución del vello corporal, modificación de los patrones de sueño y aumento de la grasa visceral. En este capítulo nos limitamos al tratamiento del hipogonadismo y la hiperprolactinemia en relación con la DE.

Cuadro 46-8. *Preparaciones de andrógenos*

Preparación	*Dosis (mg)*	*Vía de administración*	*Posología*
Andrógenos 17-alquilados			
Metiltestosterona (Metandren®)	10-30	Sublingual	Diaria
Undecanoato de testosterona (Andriol®)	120-160	Oral	Diaria
Fluoximesterona (Halotestin®)	5-20	Oral	Diaria
Metandrostenolona	5-10	Oral	Diaria
Parches transdérmicos			
Testoderm TTS®	5	Cutánea	Diaria
Testoderm®	4-6	Escrotal	Diaria
Androderm®	2,5-5	Cutánea	Diaria
Crema transdérmica			
AndroGel® al 1%	25-50*	Cutánea	Diaria
Testosterona esterificada			
Cipionato (Depo-Testosterone®)	150-300	IM	Cada 2-4 semanas
Enantato (Delatestryl®)	150-300	IM	Cada 2-4 semanas

IM, intramuscular.
Modificado de Maas D, Jochen A, Lalande B. Age related changes in male gonadal function. Drugs Aging 1997;11:45-50.
* La dosis de testosterona se administra en la forma de 2,5 o 5 g de gel, respectivamente.

En el paciente con hipogonadismo documentado y DE es razonable instaurar un tratamiento de reemplazo androgénico. El tratamiento debe continuar durante 2 a 3 meses (cuadro 46-8). En nuestra experiencia y en la de otros autores, la mayoría de los pacientes manifiesta un aumento de la libido y solo un porcentaje mucho menor comunica una mejoría de la erección (Nieschlag y col., 1998).

Preparaciones parenterales

Las preparaciones parenterales de testosterona de depósito, como cipionato y enantato de testosterona, se encuentran disponibles desde hace muchos años, representan la forma más barata de suplementación androgénica y son eficaces para normalizar el nivel sérico de testosterona. Estas preparaciones se administran por vía IM profunda e inducen niveles suprafisiológicos de testosterona durante 72 horas que declinan en forma gradual y constante en el curso de 2 a 3 semanas. Las preparaciones de depósito de testosterona no reproducen los niveles circadianos normales; el pico suprafisiológico de testosterona inicial puede generar una sensación desconcertante en algunos pacientes, mientras que otros manifiestan una mayor sensación de bienestar y un aumento de la agresión y la libido. Las preparaciones utilizadas con más frecuencia son los ésteres 17β-hidroxilos. El enantato y el cipionato de testosterona en general se administran cada 2 a 4 semanas en dosis de 200 a 400 mg. El propionato de testosterona posee una vida media más breve y debe suministrarse día por medio.

Preparaciones transdérmicas

La vía transcutánea reproduce mejor el ritmo circadiano normal de los niveles de testosterona si el parche se aplica durante la mañana; un mayor grado de absorción inicial simulará las variaciones diurnas normales de la estimulación de la testosterona. En la actualidad hay tres preparaciones transdérmicas aprobadas por la FDA en los Estados Unidos: **Testoderm/Testoderm TTS® (Alza Pharmaceuticals), Androderm® (Smith Klein-Beecham) y AndroGel® (Unimed Pharmaceuticals, Inc., elaborado por Laboratoires Besins Iscovesco, Montrouge, Francia)**. En un principio Testoderm se encontraba disponible solo en la forma de un parche escrotal sin adhesivo (4 a 6 mg) de dos tamaños distintos en dosis de 4 mg/día (contiene 10 mg con un área de superficie de 40 cm^2) y 6 mg/día (contiene 15 mg con un área de superficie de 60 cm^2). En un 65% de los pacientes que aplican el parche en el escroto este tratamiento permite alcanzar niveles sanguíneos fisiológicos de testosterona. Los parches escrotales requerían rasurar la piel y eran difíciles de mantener in situ; además, el nivel cutáneo elevado de 5α-reductasa determina una producción importante de DHT.

Testoderm TTS puede aplicarse a diario en la forma de un parche de 5 mg en el brazo, la espalda o la parte superior de las nalgas, y evita los inconvenientes asociados con el tratamiento escrotal, incluida la producción excesiva de DHT. Androderm se encuentra disponible en la forma de un parche que oferta 2,5 mg (con una superficie de contacto total de 37 cm^2 y un reservorio de fármaco central de 7,5 cm^2 que contiene 12,2 mg de testosterona disueltos en un gel de base alcohólica). Androderm 5 mg posee una superficie de contacto de 44 cm^2 y un reservorio de fármaco central de 15 cm^2 que contiene 24,3 mg de testosterona. El gel con base alcohólica altera la barrera epidérmica y aumenta la penetración del fármaco, lo que implica mayor oferta a través de un área de superficie menor. Los efectos adversos asociados con más frecuencia con Testoderm TTS y Androderm comprenden prurito, irritación crónica de la piel y dermatitis por contacto alérgica. Se recomienda alternar los sitios de aplicación de los parches y evitar colocarlos en sitios expuestos a la luz solar; la irritación cutánea puede aliviarse con la aplicación local de una pomada con cortisona.

AndroGel al 1% es una crema concebida para ofertar 50 mg de testosterona que se aplica una vez por día durante la mañana en un área de piel seca y limpia del hombro, el brazo o el abdomen. AndroGel al 1% se encuentra disponible en envases de 25 y 50 mg. El paciente no debe cubrir el área con ropa antes de que la piel comien-

ce a secarse y debe lavarse con cuidado las manos después de aplicar la crema, dado que el contacto cutáneo puede transmitir la testosterona a otra persona; en estudios clínicos se reveló que 15 minutos de contacto cutáneo directo condujeron a la duplicación del nivel basal de testosterona en las parejas sexuales femeninas. La piel actúa como reservorio de testosterona que luego se ofrece a la circulación; después de interrumpir el tratamiento con AndroGel, el nivel sérico se testosterona permanece dentro de los valores normales durante 24 a 48 horas. Al igual que en el caso de los parches no escrotales, el nivel de DHT aumenta en relación directamente proporcional con el incremento de testosterona, el nivel sérico de estradiol aumenta y el nivel de SHBG se mantiene inalterado o disminuye ligeramente. A semejanza de lo observado con otras preparaciones transcutáneas, la reacción adversa más frecuente es la irritación cutánea en el sitio de aplicación.

Preparaciones orales

La producción diaria de testosterona endógena es de alrededor de 7 mg. **Las preparaciones de testosterona orales se inactivan en gran medida durante el "primer pasaje" a través del hígado. Este fenómeno determina que el mantenimiento del nivel sérico normal de testosterona por esta vía de administración requiera dosis mayores que 200 mg/día. Las dosis elevadas de testosterona son hepatotóxicas y pueden inducir hepatitis, ictericia colestásica, hepatomas, quistes hemorrágicos del hígado y hepatocarcinomas** (Bagatell y Bremner, 1996). La modificación bioquímica de la testosterona en 17α-metiltestosterona o fluoximesterona reduce la cantidad de testosterona necesaria para normalizar los niveles séricos. De todos modos, hay variaciones individuales importantes. El undecanoato de testosterona es un éster de testosterona oral relativamente libre de toxicidad hepática, pero este fármaco no se encuentra disponible en los Estados Unidos.

Posibles efectos adversos

En un hombre hipogonadal joven, la modalidad terapéutica de elección sin duda es el tratamiento de reemplazo con testosterona, pero en algunos casos es posible que los riesgos asociados contrarresten los posibles beneficios. **Los niveles suprafisiológicos de testosterona suprimen la producción de LH y FSH y provocan infertilidad; el tratamiento con testosterona por vía parenteral puede provocar dolor mamario o ginecomastia.** El tratamiento prolongado con andrógenos requiere un compromiso por parte del paciente y el especialista encargado de su seguimiento. La testosterona y su metabolito (DHT) son factores de crecimiento. **La anormalidad de laboratorio observada con más frecuencia en pacientes que reciben un tratamiento prolongado con andrógenos es la eritrocitosis.** Morley y col. (1993) observaron un aumento del hematocrito medio del 42 al 49% después de 3 meses de tratamiento. Los andrógenos pueden inducir apnea del sueño o agravar una preexistente (Schneider y col., 1986). **En algunos casos el aumento de la masa eritrocítica incrementa el riesgo cardiovascular; además, en los pacientes más jóvenes, el consumo abusivo de testosterona determina un aumento moderado de las lipoproteínas de baja densidad y una disminución del nivel de lipoproteínas de alta densidad** (Gutai y col., 1981). **El tratamiento con testosterona también se asoció con aumento del nivel de tromboxano A_2 y agregación plaquetaria** (Ajayi y col., 1995).

¿Cuáles son los riesgos de los suplementos de testosterona en el paciente de edad avanzada con síntomas de hiperplasia prostática benigna o cáncer de próstata oculto? En un estudio no aleatorizado no controlado, Morgantaler (1996) observó que la biopsia prostática de 11 de 77 hombres hipogonadales tratados con suplementos de testosterona en quienes el tacto rectal y el nivel sérico de PSA eran normales reveló la presencia de un cáncer de próstata oculto. Morley y col. (1993) documentaron un aumento medio del nivel sérico de PSA de 1,7 a 2,5 μg/L después de tres meses de tratamiento con testosterona. Tenover (1992) observó un incremento medio similar del nivel sérico de PSA (0,6 μg/L) después de 3 meses de tratamiento con andrógenos. **Muchos estudios publicados en la bibliografía sugieren que el tratamiento de reemplazo con andrógenos no induce cáncer de próstata en hombres con una próstata normal, y ensayos controlados con placebo revelan una diferencia escasa del volumen prostático, el nivel sérico de PSA y los síntomas obstructivos** (Nomura y col., 1988; Behere, 1994; Cooper y col., 1998).

El temor de exacerbar un cáncer de próstata oculto en hombres que reciben un tratamiento de reemplazo con testosterona aún es la pesadilla de los urólogos. A pesar de ello, hay un grupo considerable de pacientes hipogonadales de edad más avanzada en quienes el tratamiento con testosterona podría restaurar la libido y la función eréctil, y no deberían privarse de esta opción. En los pacientes que optan por esta modalidad terapéutica, nosotros realizamos sistemáticamente un tacto rectal y ordenamos un nivel sérico de PSA rutinariamente. En los casos dudosos también obtenemos una biopsia dirigida por ecografía antes de instaurar el tratamiento con andrógenos. **La presencia de un cáncer de próstata o de mama es una contraindicación absoluta para la administración de suplementos de andrógenos.** Los pacientes tratados deben seguirse con tacto rectal y determinación del nivel sérico de PSA cada 6 meses mientras reciban andrógenos. El seguimiento de laboratorio también debe comprender la determinación periódica del nivel de hemoglobina y el hematocrito, las pruebas funcionales hepáticas, el nivel de colesterol y el perfil lipídico. **La eficacia del tratamiento de reemplazo con testosterona puede determinarse por la respuesta clínica sin necesidad de repetir las determinaciones de su nivel sérico.**

Si bien una endocrinopatía sin duda puede contribuir con la DE, este efecto puede ser consecuencia de una acción sobre los mecanismos centrales (libido) más que de una acción sobre los tejidos penianos en sí. Los resultados del reemplazo hormonal en pacientes hipogonadales con DE fueron más bien decepcionantes. Morales y col. (1994) informaron una tasa de respuesta de solo un 9%

en pacientes tratados con suplementos de andrógenos por vía oral. **Es probable que la mayoría de los sujetos de edad avanzada padezca una insuficiencia vascular simultánea con la deficiencia de andrógenos. Si el objetivo del tratamiento de reemplazo con andrógenos es restaurar la función eréctil, la testosterona no es la mejor opción terapéutica.**

En pacientes con hiperprolactinemia, con hipogonadismo asociado o sin él, el tratamiento con testosterona no mejora la función sexual. En estos pacientes el objetivo terapéutico principal debe ser la eliminación de los fármacos que pueden ser la causa, como estrógenos, morfina, sedantes o neurolépticos. La bromocriptina es un agonista de la dopamina que reduce el nivel sérico de prolactina y normaliza el nivel sérico de testosterona. Se utiliza para reducir el tamaño de un adenoma secretor de prolactina. A veces puede ser necesario recurrir a la neurocirugía si la respuesta a la bromocriptina es insatisfactoria o si aparecen alteraciones del campo visual secundarias a la compresión tumoral del nervio óptico. En un estudio de 600 pacientes no seleccionados, Netto Junior y col. (1993) informaron una elevación moderada del nivel sérico de prolactina no asociada con otro trastorno detectable en un 3,8% de los casos (23 de 600). En los sujetos con un nivel sérico de prolactina de 20 a 40 ng/mL, el tratamiento con bromocriptina devolvió los valores a la normalización en todos los casos, pero solo uno de estos pacientes alcanza una erección completa. Entre pacientes con un nivel sérico de prolactina mayor que 40 ng/mL el tratamiento con bromocriptina normalizó este parámetro en 9 de 11 pacientes y un 77,7% logró una erección completa. **Estas observaciones indican que en pacientes con una elevación leve del nivel sérico de prolactina es posible que haya otros factores subyacentes, como deficiencia vascular o neurológica, responsables de la DE. En pacientes en quienes se detecta un adenoma hipofisario (por lo general asociado con un nivel sérico de prolactina hasta 10 veces mayor que el normal), las modalidades terapéuticas de elección son bromocriptina o ablación quirúrgica.**

En pacientes en quienes el tratamiento con sildenafil es infructuoso es posible que la corrección de la deficiencia de andrógenos ejerza un efecto beneficioso sinérgico. La NOS es la enzima responsable de la producción neuronal y endotelial de óxido nítrico y se demostró que es dependiente de la testosterona. En un modelo de erección peniana en la rata, Zvara y col. (1995) comprobaron que la castración redujo la actividad de la NOS en el pene; la reposición de andrógenos normalizó el nivel de NOS en estos animales. Un hombre con deficiencia de andrógenos en teoría podría producir una mayor cantidad de óxido nítrico después de la reposición de andrógenos, lo que determinaría un aumento del cGMP en el músculo liso de los cuerpos cavernosos. Dado que el sildenafil incrementa la vida útil del cGMP mediante el bloqueo de su degradación por la fosfodiesterasa V, el tratamiento de reemplazo con andrógenos podría incrementar el efecto del sildenafil. No se cuenta con información derivada de seres humanos que confirme esta hipótesis (Heaton y col., 1997).

Agentes orales

El desarrollo de agentes orales coincidió con una comprensión más cabal de la neurología, la fisiología, la farmacología y los fundamentos moleculares de la erección. **Los progresos en el tratamiento de la DE implican vías nuevas de administración de los agentes vasoactivos (transuretral, transcutánea y oral). El éxito futuro del enfoque terapéutico dependerá de una base objetiva derivada de una comprensión cabal de las estrategias farmacológicas para el manejo de la DE.** En épocas pasadas, el paciente con DE depositaba sus esperanzas en la pericia quirúrgica del urólogo; en esta era adquirirá un valor similar la experiencia del urólogo con el arsenal farmacológico disponible.

En poco tiempo seremos testigos del desarrollo y la introducción en la práctica clínica de numerosos agentes farmacológicos para el tratamiento de la DE. Éstos obligarán al médico a optar entre diversas alternativas: farmacoterapia no invasiva, farmacoterapia central o periférica, monoterapia y terapéuticas combinadas. Este fenómeno determinó que se recomendase clasificar los fármacos con potencial terapéutico en la DE de acuerdo con los mecanismos y los sitios de acción (Heaton y col., 1997). **Los *iniciadores periféricos* son agentes que actúan sobre todo a nivel peniano activando procesos bioquímicos que conducen a la erección**; con esta clase de fármacos se incluyen muchas opciones disponibles en la práctica clínica, por vía inyectable, intrauretral, tópico y oral. **Los *condicionantes periféricos* son compuestos que promueven la erección esencialmente mejorando el medio local o sistémico** (p. ej., L-arginina u hormonas). **Los *iniciadores centrales* son fármacos cuya acción principal tiene lugar en el SNC; estos compuestos desencadenan procesos nerviosos que conducen a un aumento de las señales que promueven la erección** (p. ej., dopaminérgicos, apomorfinas, serotonérgicos 5-HT_1). **Los *condicionantes centrales* son agentes farmacológicos que esencialmente mejoran el medio ambiente del SNC y de ese modo posibilitan o potencian la erección** (terapéuticas hormonales).

Fármacos de acción central

Como se mencionó en el capítulo 45, Fisiología de la erección peniana y fisiopatología de la disfunción eréctil y el priapismo, en los centros cerebrales hay receptores adrenérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos asociados con la libido, la erección peniana y la eyaculación. En consecuencia, es posible que muchos de los compuestos que afectan en forma adversa la función sexual actúen sobre estos receptores. Entre los agentes de acción central que pueden promover una DE se encuentran los fármacos antihipertensivos más antiguos (reserpina, α-metildopa) y los nuevos antidepresivos.

La **yohimbina** es un antagonista α_2-adrenérgico derivado de la corteza del árbol *Corynanthe yohimbi*. Este compuesto ejerce una acción central que promueve el comportamiento sexual mediante el bloqueo de autorreceptores sinápticos y el aumento de la actividad de los receptores adrenérgicos, lo que también interfiere con la

transmisión de serotonina y dopamina. Los efectos experimentales de la yohimbina administrada por vías sistémica o intracraneana sobre la respuesta sexual masculina son de tipo conductual. Si bien se demostró que es muy eficaz en ratas castradas, varios ensayos clínicos revelaron efectos moderados en el ser humano. En un ensayo aleatorizado y controlado de pacientes con DE orgánica tratados con 6 mg de yohimbina por vía oral 3 veces por día durante 10 semanas no se observó un efecto significativamente diferente del documentado en los sujetos que recibieron placebo (Morales y col., 1987). Sin embargo, en un estudio de sujetos con DE psicogénica se documentó una tasa de respuestas positivas del 62%, frente a un 16% en el grupo placebo (Reid y col., 1987). A pesar de estos resultados relativamente insatisfactorios, la yohimbina se realizó en general para el tratamiento de pacientes que consultan por impotencia debido a que sus efectos colaterales son leves (ansiedad, nerviosismo, aumento leve de la presión arterial) y la facilidad para administrar (Ernst y Pittler, 1998). Se recomendó un tratamiento inicial con 5,4 mg tres veces por día; otros autores informaron resultados satisfactorios con el doble de esta dosis o un régimen de tratamiento según necesidad (dos tabletas 1 a 2 horas antes de un encuentro sexual previsto).

En las pautas generales para el manejo de la DE orgánica publicadas en 1996, la American Urological Association advirtió que la yohimbina no era superior al placebo en pacientes con DE orgánica. Este fármaco a menudo se prescribe junto con tradozona para el manejo de la DE psicogénica (véase más adelante). Los ISRS son los agentes farmacológicos más utilizados para el tratamiento de la depresión clínica. Como se comentó, estos fármacos a menudo se asocian con trastornos de la función sexual en hombres y mujeres. En los hombres este efecto adverso es tan significativo que en la actualidad los ISRS están siendo evaluados para el manejo de la eyaculación precoz (Anafranil®, fluoxetina, paroxetina) (Seftel y Althof, 2000). Se postuló que en hombres con disfunción sexual (DE o eyaculación retardada) inducida por fármacos antidepresivos estos efectos podrían contrarrestarse con yohimbina, sola o combinada con buspirona o ciproheptadina en lugar de un ISRS. **Los efectos secundarios de la yohimbina son intolerancia gastrointestinal, palpitaciones, cefalea, agitación, ansiedad y elevación de la presión arterial (se recomienda cautela en hombres con enfermedad cardiovascular).**

Fármacos serotoninérgicos

La **trazodona** es un antidepresivo leve que se utiliza con frecuencia y en casos raros se asocia con priapismo. En varios ensayos clínicos se documentó un efecto positivo de la trazodona sobre las erecciones nocturnas (Sáenz de Tejada y col., 1991) y las estimuladas sexualmente (Lal y col., 1987). Para explicar estos efectos se propuso un mecanismo de acción doble: periférico (bloqueo α-adrenérgico) y central (inhibición de la recaptación de serotonina con aumento de la expresión de receptores 5-HT_{1c}). Es probable que la trazodona ejerza efectos beneficiosos como *iniciador central* y *condicionante periférico* sobre los mecanismos neurofisiológicos de la erección. Se administraron dosis de 25 a 200 mg por noche. Algunos autores informaron mejoría de la función eréctil en una combinación de trazodona y yohimbina (Montorsi y col., 1994). Bondil (1992) investigó la combinación de trazodona con moxisilita y comunicó la normalización de la función sexual en un 28% de los pacientes y una mejoría de las erecciones espontáneas en un 42% de los casos. El problema principal de la trazodona es su marcado efecto sedante, que puede interferir con la actividad sexual. Algunos pacientes aprovechan el aumento de las erecciones nocturnas inducido por la trazodona y tienen relaciones sexuales durante la mañana una vez atenuado el efecto sedante del fármaco. **Los efectos colaterales de la trazodona son somnolencia, náuseas, emesis, alteraciones de la presión arterial (se informaron casos de hipotensión e hipertensión), retención urinaria y priapismo (sobre todo con los niveles antidepresivos terapéuticos).**

Agonistas dopaminérgicos

La **apomorfina** ejerce un efecto positivo bien documentado sobre la excitación sexual en la rata; la inyección intratecal o subcutánea de apomorfina induce bostezos y erección en este modelo experimental. Varios grupos de investigadores confirmaron estos efectos en el ser humano después de la inyección subcutánea del fármaco (Lal y col., 1987; Danjou y col., 1988). **La apomorfina está relacionada químicamente con la morfina pero no actúa como opiáceo. Actúa en el interior del núcleo paraventricular del cerebro.** En los mamíferos, este sitio es el centro del impulso sexual. **La apomorfina es un agonista dopaminérgico activador de los receptores D_1 y D_2.** La estimulación dopaminérgica promueve la erección; los primeros reportes de pacientes tratados por enfermedad de Parkinson demuestran un aumento de las erecciones espontáneas sin un incremento de la libido.

En 1995, Heaton y col. demostraron que una nueva forma farmacéutica de absorción bucal (ingestión oral sin deglución del fármaco) indujo la erección en un 67% de pacientes con impotencia psicogénica. En ensayos posteriores se llevaron a cabo evaluaciones con RigiScan en pacientes con DE "sin un componente orgánico significativo". Estos hombres sin factores de riesgo vascular para el desarrollo de DE participaron en un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo para comparar la eficacia de la apomorfina SL en dosis de 6, 4 y 2 mg. Se evaluaron las respuestas eréctiles después de 30 minutos de ESAV en los grupos tratados con el fármaco y con placebo. Los resultados de la medición con el RigiScan fueron significativamente distintos entre los grupos tratados con dosis de 6 y 4 mg y los controles tratados con placebo: con la dosis de 6 mg, la rigidez de la base del pene fue del 52,5% contra el 40,1% del proceso y la rigidez del extremo del pene del 43,1% contra el 26,7%, mientras que con la dosis de 4 mg, la rigidez de la base del pene fue del 50,7% contra el 41% y la rigidez del extremo, del 45,8% contra el 32,3% del grupo placebo.

En estudios multicéntricos de fase III realizados en los Estados Unidos a partir de 1996 se evaluaron 457 pacientes que manifestaban DE. En este estudio doble ciego controlado con placebo se evaluaron dosis de 2 mg frente al placebo (45,8% contra 32,2%); 4 mg frente al placebo (52% contra 35%) y 6 mg frente al placebo (59,7% contra 34,2%). Los efectos adversos informados con mayor frecuencia fueron náuseas, que se demostró que dependían de la dosis: 41,1%, 21,5% y 2,1%, para las dosis de 6, 4 y 2 mg, respectivamente (datos de archivo, Uprima®, TAP Holdings, Inc.). Posteriormente, los ensayos clínicos se ampliaron de manera que abarcasen "pacientes con DE típicos", hombres con diversos factores de riesgo (hipertensión, diabetes o enfermedad arterial coronaria ateroesclerótica). Estos pacientes se clasificaron por los resultados de un cuestionario sexual (IIEF), el 70% de ellos estuvo dentro de la categoría de DE moderada a severa. Con dosis de 2 y 4 mg los porcentajes de pacientes que manifestaron erecciones suficientemente firmes para la penetración fueron del 45 y el 55%, respectivamente, frente al 35 y el 36%, respectivamente, entre los que recibieron placebo. Las tasas de intentos sexuales que finalizaron en una penetración exitosa fueron del 40 y el 49% con dosis de 2 y 4 mg, respectivamente; entre los sujetos que recibieron placebo, la tasa de penetración sexual exitosa fue del 30%. La autoevaluación de los resultados satisfactorios arrojó porcentajes del 47 y el 59,9% con las dosis de 2 y 4 mg, respectivamente (datos de archivo, Uprima, TAP Holdings, Inc).

La apomorfina es un agonista domaminérgico D_1/D_2 que estimula señales proeréctiles; en el ser humano es necesario el impulso sexual. El agente comercial actúa mediante la absorción sublingual, vía oral y pierde eficacia eréctil si la tableta se deglute. El fármaco posee acción rápida, con un tiempo medio hasta la erección de 12 minutos; la farmacodinamia de la apomorfina permite la actividad sexual en el curso de alrededor de 2 horas de la ingestión. La concentración plasmática máxima se observa a los 50 minutos. La ingestión de alimentos antes del uso de apomorfina no interfiere con la concentración plasmática del fármaco. Los efectos adversos documentados en los ensayos clínicos fueron náuseas (16,9%), mareos (8,3%), sudación (5%), somnolencia (5,8%), bostezos (7,9%) y vómitos (3,7%). En las dosis máximas recomendadas, un 0,6% de los pacientes experimentó síncope acompañado de un pródromo que sugería un episodio vasovagal: náuseas, vómitos, sudación, mareos y lipotimias. Los episodios vasovagales no se acompañaron de secuelas cardíacas en los ensayos clínicos y no se repitieron en forma sistemática en los pacientes que decidieron repetir el tratamiento. La severidad de las náuseas disminuyó en los casos en los que la dosis se aumentaron de manera progresiva. En los ensayos clínicos no se observaron interacciones entre los alimentos y el fármaco (salvo en el caso del etanol) y no se observaron interacciones medicamentosas en sujetos tratados con nitratos. Los DAT de los ensayos clínicos se remitieron para la revisión por la FDA en el 2000, pero se retiraron para realizar nuevos ensayos clínicos de eficacia y seguridad. Por otra parte, la apomorfina fue aprobada por las autoridades sanitarias de la Unión Europea a principios de 2001.

Fármacos de acción periférica

Antagonistas de los adrenorreceptores

La fentolamina es un antagonista α_1-adrenérgico y fue utilizada en combinación con papaverina para las IIC. La fentolamina oral fue utilizada en dos estudios piloto que revelaron una cierta mejoría de la función eréctil (Gwinup, 1988; Zorgniotti, 1994). **La fentolamina es un antagonista α_1-adrenérgico inespecífico con afinidad similar por los receptores adrenérgicos α_1 y α_2.** Los agentes adrenérgicos son antieréctiles. La noradrenalina (NA) induce la contracción del músculo liso de los cuerpos cavernosos sobre todo mediante efectos sobre los receptores α_1 después de la unión neuromuscular. La NA es el principal neurotransmisor responsable de la destumescencia peniana y también actúa sobre los receptores α_2 preunión; estos autorreceptores limitan la liberación ulterior de NA y crean un bucle de retroalimentación negativa. **La inyección directa de fentolamina en los cuerpos cavernosos determina la tumescencia peniana pero sin rigidez.** Dado que la fentolamina bloquea los receptores α_1 posunión, en teoría debería reducir o abolir la contracción del músculo liso cavernoso, pero como posee una afinidad similar por los receptores α_2, paradójicamente puede favorecer un aumento de la concentración de NA en las sinapsis e interferir con la erección.

En ensayos con fármacos antihipertensivos de duración prolongada se observó que los agentes bloqueantes α-adrenérgicos ejercen cierto efecto "protector" de la erección (véase antes); es posible que en estos pacientes la DE haya sido más leve que en los tratados con otros agentes antihipertensivos. En un ensayo multicéntrico doble ciego controlado con placebo realizado en los Estados Unidos, la fentolamina oral (Vasomax®) resultó ligeramente más eficaz que el placebo. El efecto terapéutico se evaluó en un grupo de pacientes clasificados dentro de la categoría "DE mínima o leve" mediante la autoevaluación con el cuestionario IIEF. Este estudio reveló una mejoría en un 37% de los pacientes tratados con 40 mg (n = 152) y un 45% de los tratados con 80 mg (n = 159). Los efectos secundarios fueron cefalea, rubor facial y congestión nasal, y se documentaron en menos del 10% de los casos. Este estudio se cuestionó por la selección de pacientes (casos de DE mínima y leve) y por las tasas reducidas de respuesta en los grupos placebo, que en general oscilaron entre el 20 y el 30% en los ensayos con sildenafil (véase más adelante). Los **ensayos con Vasomax se interrumpieron en forma transitoria en 1999 para esperar los resultados de un estudio de carcinogénesis en ratas en el que los hallazgos preliminares habían revelado una tasa elevada de tumores de grasa parda en estos animales.**

Inhibidores de la fosfodiesterasa

El **citrato de sildenafil (Viagra®)** es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa-5 (PDE5), la enzima que degrada el segundo mensajero intracelular de la erección, el cGMP. El ingreso de óxido nítrico en las células muscu-

lares lisas vasculares estimula la enzima guanilato ciclasa para convertir el cGTP en cGMP. Este segundo mensajero intracelular desencadena la movilización del calcio intracelular mediante la inducción del bombeo de calcio hacia el exterior de las células o el atrapamiento del catión en el retículo sarcoplasmático, lo que conduce a la relajación del músculo liso. La PGE_1 actúa mediante un segundo mensajero similar, el cAMP, para reducir la concentración intracelular de calcio. La degradación de estos segundos mensajeros (cAMP y cGMP) es regulada por un conjunto de enzimas conocidas en general como fosfodiesterasas (PDE). El sildenafil intensifica los efectos naturales del óxido nítrico sobre el músculo liso de las arterias cavernosas y los sinusoides mediante la inhibición del catabolismo del cGMP por parte de la PDE5. **Es un agente *condicionante periférico* activo por vía oral que facilita las respuestas naturales a la estimulación sexual por sus efectos en el nivel del órgano efector (el pene).**

El citrato de sildenafil es el primer inhibidor oral de la PDE aprobado por la FDA (1998). Las PDE se encuentran presentes en todos los tejidos vascularizados. En los cuerpos cavernosos humanos se identificaron varias isoenzimas PDE: 2, 3, 4 y 5. La PDE5 parece ser la principal PDE responsable del catabolismo del cGMP en el pene; el sildenafil es un inhibidor relativamente selectivo de la PDE5. La afinidad del sildenafil por la PDE5 es 4.000 veces mayor que la afinidad por la PDE3, que participa de la regulación de la contracción del músculo cardíaco. **La selectividad relativa del sildenafil, el predominio de PDE5 en los cuerpos cavernosos y el incremento transitorio de óxido nítrico en los cuerpos cavernosos desencadenado por la estimulación sexual permiten que el efecto se localice en el pene.** No obstante, en ensayos farmacocinéticos en voluntarios normales y en pacientes con DE revelan una reducción pequeña de la presión arterial después de la administración de sildenafil (Boolell y col., 1996; Kloner y col., 1999). La actividad de la isoenzima PDE5 también se evaluó en el resto del tracto genitourinario, el tracto gastrointestinal y los tejidos vasculares, pulmonares y cerebrales.

La eficacia y la seguridad clínicas se evaluaron en 21 ensayos aleatorizados doble ciego y controlados con placebo de hasta 6 meses de duración; la edad de los sujetos que participaron en estos ensayos varió entre 19 y 87 años, con una media de 55 años. La solicitud para la aprobación de este agente nuevo se basó en datos derivados de 4.526 sujetos; la revisión y la aprobación de la FDA tuvieron lugar en marzo de 1998 (Goldstein y col., 1998). **Se comunicó una mejoría de la erección en un 56%, un 77% y un 84% de sujetos tratados con dosis de 25, 50 y 100 mg, respectivamente, frente a un 25% en el grupo placebo. Al final del estudio con dosis flexibles realizado en los Estados Unidos (6 meses), un 75% de los sujetos recibían 100 mg, un 23%, 50 mg, y un 2% prefirió la dosis de 25 mg.** Al final de los ensayos con aumento progresivo de las dosis de 12 semanas de duración realizados en los Estados Unidos, un 74% de los sujetos que completó un cuestionario sexual de eficacia global comunicó una mejoría de las erecciones, frente a un 19% de los sujetos tratados con placebo. **El efecto terapéutico se evaluó principalmente mediante SAQ y se basó sobre todo en los ítem 3 + 4 del cuestionario IIEF-15 (capacidad de iniciar y mantener la erección). La respuesta global al sildenafil parece depender de la dosis dentro del espectro de 25 a 100 mg, mientras que las dosis superiores a 100 mg se asocian con beneficios adicionales escasos y un aumento significativo de los efectos colaterales.**

El sildenafil es eficaz en hombres con DE orgánica, psicogénica y mixta. Se documentó un efecto terapéutico beneficioso global en un 70% de los pacientes, y las tasas de respuesta en el grupo placebo variaron entre el 20 y el 30%. En respuesta a una pregunta de eficacia global, la mejoría de la erección se informó en el 63% de los pacientes tratados con 25 mg; el 74% de los sujetos que recibieron 50 mg y el 82% de los tratados con 100 mg. **En cuanto a las causas específicas de DE, el sildenafil "mejoró la erección" en el 70% de los hipertensos, el 56% de los diabéticos, el 42,5% de los pacientes con una prostatectomía radical y el 80% de los sujetos con lesiones de la médula espinal. Zippe y col. (2000) observaron una mejoría en un 71,1% de los pacientes con una prostatectomía radical con preservación de la inervación bilateral. Los datos derivados de ensayos clínicos sugieren "mejoría de la erección" en el 60% de los pacientes tratados con una resección transuretral de la próstata.** Dado que los efectos proeréctiles del inhibidor de la PDE5 se observan exclusivamente con la estimulación sexual y dependen de una función indemne de los cuerpos cavernosos (liberación de óxido nítrico), no debe esperarse un efecto beneficioso en pacientes con lesiones de los nervios cavernosos secundarias a una operación pelviana sin preservación de estas estructuras o una lesión de la médula espinal inferior.

En pacientes con alteraciones de la excitación sexual debidas al uso de ISRS, la eficacia del sildenafil es muy alta (69-80%) (Fava y col., 1998; Nurnberg y col., 1999). Es probable que esto se deba a la ausencia relativa de factores de riesgo vascular.

Hasta el año 2000 se investigaban otros dos inhibidores de la PDE5 en ensayos clínicos realizados en los Estados Unidos: **el IC351 (Cialis®, Lilly ICOS, LLC) y el vardenafil (BAY38-9456, Bayer AG).** Se espera que estos productos posean mayor selectividad por la PDE5 y una vida media superior que aumenten la seguridad y faciliten la administración.

Los efectos proeréctiles del sildenafil pueden manifestarse 30 minutos después de ingerido el fármaco, pero en general tardan una hora luego de la ingestión oral. Una comida con alto contenido graso reduce la velocidad de absorción y retarda la concentración plasmática máxima en una hora y en algunos casos reduce la concentración plasmática máxima en un 29%. **El sildenafil se metaboliza en el hígado a través de isoenzimas del sistema citocromo P450. La edad avanzada (más de 65 años), el compromiso hepático, los fármacos que inhiben las isoenzimas microsómicas de la citocromo P450 3A4 y 2C9 (cimetidina, ketoconazol, eritromicina) y la insuficiencia renal severa se asocian con un aumento del nivel sérico de sildenafil.**

Los efectos adversos principales documentados en los ensayos clínicos fueron cefalea (15,8%), rubores

(10,5%), dispepsia (6,5%), congestión nasal (4,2%), trastornos de la visión (2,7%), diarrea (2,6%), mareos (2,2%) y artralgias (2%). No se comunicaron casos de priapismo (erección > 6 horas) en ninguno de los ensayos realizados en todo el mundo; sin embargo, después de aprobado el fármaco se comunicaron casos de priapismo atribuidos a una terapéutica combinada. **El sildenafil está absolutamente contraindicado en hombres que utilizan nitratos** (por vías oral, sublingual o tópica), dado que el sildenafil potencia los efectos hipotensores de todos los nitratos. En el transcurso de los primeros 6 meses después del lanzamiento comercial del sildenafil se transcribieron más de 6 millones de recetas; durante este período se informaron 130 muertes que se consideraron relacionadas con el fármaco. Esta observación generó debates considerables acerca de la inhibición PDES y un "sexo seguro"desde la perspectiva cardíaca. La DE es un trastorno frecuente en hombres con enfermedad coronaria ateroesclerótica, y la actividad sexual es un ejercicio que aumenta el trabajo del miocardio.

Anderson y col. (1991) tomaron como referencia los resultados del **Framingham Heart Study y sugieren que el riesgo de infarto de miocardio en un hombre estadounidense normal de 50 años es del 1% por año, o de 1 por millón de hombres por hora. Este riesgo aumenta a 2 por millón de hombres durante la actividad sexual (y hasta 2 horas después de ella).** El American College of Cardiology (ACC) y la American Heart Association (AHA) concuerdan con la FDA y consideran que el sildenafil está contraindicado en hombres que usan nitratos. **La AHA y la ACC advierten que el tratamiento con sildenafil puede ser riesgoso en hombres con isquemia coronaria (ergometría positiva) no tratados con nitratos, hombres con insuficiencia cardíaca congestiva, presión arterial dentro de los límites normales inferiores y un volumen minuto cardíaco reducido y en los que reciben varios fármacos antihipertensivos** (Cheitlin y col., 1999). **Una actualización del producto publicada por la FDA después del lanzamiento comercial del sildenafil también recomienda cautela en varias poblaciones de pacientes que no se incluyeron en los ensayos clínicos originales: hombres con antecedentes de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o arritmias potencialmente fatales en el curso de los 6 meses previos; hombres con una presión arterial en reposo inferior a 90/50 mm Hg o superior a 170/110 mm Hg; hombres con insuficiencia cardíaca; hombres con angina inestable y en los casos de retinitis pigmentosa.** Vardi y col. (1999) demostraron que los pacientes tratados con agentes antihipertensivos presentan reducciones significativas de la presión arterial durante el sueño después de la ingestión de sildenafil.

Tratamiento combinado con sildenafil

La FDA no revisó ni aprobó las combinaciones del citrato de sildenafil con otros fármacos vasoactivos penianos, por este motivo toda terapéutica combinada de este tipo requiere precauciones clínicas especiales. Los estudios con esas combinaciones de fármacos deben respetar las pautas generales de la Institutional Review Board de los Estados Unidos para garantizar los derechos y la seguridad del paciente. Porst (1998) comunicó buenos resultados con una combinación de sildenafil y alprostadil en pacientes en quienes habían fracasado las IIC; el formato de este estudio fue más parecido al de un reporte de casos que al de un ensayo clínico. En un estudio más exhaustivo, McMahon y col. (1999) estudiaron 93 hombres en quienes las IIC domiciliarias con altas dosis de alprostadil (20 µg) o Trimix® (alprostadil, 20 µg/mL; papaverina, 24 mg/mL; fentolamina, 1,6 mg/mL) hasta 2 mL habían fracasado. Los autores observaron que un 34% de los pacientes respondió al sildenafil solo; 30 de ellos requirieron 100 mg y 2 respondieron con 50 mg. Un 31% de los sujetos respondió de manera satisfactoria a la combinación sildenafil + Trimix; todos requirieron 100 mg de sildenafil y 0,6 mL de Trimix (dosis media). Un 34% (32/93) de los pacientes no respondió al tratamiento. Los investigadores llegaron a la conclusión de que un 66% de los pacientes que no responden a las IIC puede obtener buenos resultados con el sildenafil solo o un tratamiento combinado. Los efectos adversos documentados difirieron significativamente de los comunicados en los ensayos previos con sildenafil: un 5% de los pacientes tratados solo con sildenafil manifestó mareos, mientras que este trastorno lo presentó un 20% de los que recibieron el régimen combinado. En términos globales, un 37% de los pacientes tratados con sildenafil solo manifestaron los siguientes efectos adversos: cefalea (30/34), rubores faciales (25/34), dispepsia (12/34), congestión nasal (9/34), mareos (5/34) y trastornos visuales (1/34). Entre los tratados con un régimen combinado, un 49% comunicó los siguientes efectos adversos: dolor peniano (15/41), cefalea (15/41), rubores faciales (12/41), dispepsia (7/41), congestión nasal (3/41), mareos (12/41) y síncope (1/41).

L-Arginina

El descubrimiento de que el óxido nítrico desempeñaba un papel principal en la relajación del músculo liso de los cuerpos cavernosos determinó que algunos investigadores pensasen en influir sobre la vía metabólica de la L-arginina y el óxido nítrico para obtener un beneficio terapéutico. En un estudio piloto 20 hombres con impotencia fueron tratados con 2.800 mg de L-arginina/día por vía oral y se los comparó con un grupo tratado con placebo durante 2 semanas. Los autores observaron que 6 de los 15 hombres con DE informaron una mejoría de la función eréctil durante el tratamiento con L-arginina, frente a 0 de 15 tratados con placebo. Los pacientes que respondieron de manera más satisfactoria en este estudio aparentemente fueron los más jóvenes y los que presentaban menos factores de riesgo vascular. En un ensayo prospectivo aleatorizado doble ciego controlado con placebo reciente con L-arginina en dosis elevadas (5 g/día), Chen y col. (1999) evaluaron pacientes con DE orgánica en el curso de un período de 6 semanas. Se trataron 50 hombres de 50 a 75 años; las únicas diferencias significativas entre el placebo y el tratamiento activo se relacionaron con los puntajes subjetivos consignados en el diario sexual, que mejoraron en un 31% de los casos (9/29). No se docu-

mentaron diferencias del BMSFI (escala de O'Leary) ni los parámetros hemodinámicos. En estos 9 pacientes que respondieron al tratamiento se observó una duplicación de los niveles urinarios de nitrato y nitrito. Dado que los hombres que respondieron al tratamiento presentaron niveles basales de nitrato más reducidos, este estudio genera un interrogante interesante, ¿hay un subgrupo de hombres con DE orgánica y un defecto de la vía metabólica L-arginina-óxido nítrico-cGMP que pueda identificarse por el nivel urinario de nitrato y tratarse con L-arginina, vasodilatadores nitrosos o inhibidores de la PDE?

Terapéutica intrauretral: sistema uretral medicado para inducir la erección

El alprostadil, un preparado sintético de PGE_1, es el único agente farmacológico aprobado por la FDA para el manejo de la DE por vías intracavernosa e intrauretral. El alprostadil estimula la adenilato ciclasa con un aumento resultante del nivel intracelular de cAMP; el descenso de la concentración intracelular de calcio conduce a la relajación del músculo liso arterial y trabecular. **El alprostadil se transfiere desde la uretra hacia el cuerpo esponjoso y de allí hacia el cuerpo cavernoso mediante conductos venosos (las venas circunflejas y emisarias que atraviesan la túnica albugínea). El sistema uretral medicado para inducir la erección (MUSE, VIVUS Inc., Menlo Park, Calif.) es una miniesfera semisólida muy pequeña (3 × 1 mm) porque se introduce en la uretra distal (3 cm) mediante un aplicador comercial (MUSE).** El alprostadil se absorbe con rapidez en la mucosa uretral (la orina residual en la uretra contribuye con la disolución de la miniesfera). La cantidad remanente veinte minutos después de la aplicación de una dosis de 1.000 µg es del 20% (Vivus, Inc., datos farmacocinéticos y toxicológicos comunicados a la FDA, 1996). Algunas mujeres (alrededor de un 10%) refieren molestias vaginales después de la eyaculación de hombres tratados con MUSE. **La dosis de 500 µg de MUSE ejerce un efecto vasodilatador similar de la inyección de 10 µg de alprostadil (de acuerdo con la determinación mediante ecografía Doppler dúplex de las modificaciones del FSM en las arterias cavernosas), pero el grado de venooclusión asociado es mucho menor** (Padma-Nathan y col., 1994). **Estos efectos se manifiestan con un menor grado de rigidez peniana.**

Los ensayos clínicos realizados involucraron a 1.511 hombres tratados al inicio en el consultorio con microesferas intrauretrales de dosis diversas (125, 250, 500 y 1.000 µg). **Un 66% de los pacientes respondió a este ensayo terapéutico en el consultorio; de estos sujetos, un 65% pudo concretar de manera satisfactoria un acto sexual como mínimo una vez después del tratamiento domiciliario con MUSE, lo que arroja una tasa del 43% para todos los tratados. Entre los hombres que respondieron al tratamiento en el consultorio, solo un 50,4% pudo concretar un acto sexual después del tratamiento en sus domicilios** (Hellstrom y col., 1996; Padma-Nathan y col., 1997). Las tasas de respuesta al alprostadil intrauretral y las dosis utilizadas para este tratamiento discrepan con claridad con las tasas de respuesta comunicadas para el alprostadil intracavernoso documentadas en los ensayos clínicos con Caverject® (Pharmacia. Upjohn). Linet y Ogrinc (1996) comunicaron una tasa global de penetración sexual exitosa del 87% con alprostadil inyectable en una dosis media menor que 20 µg. **En los pacientes tratados con MUSE, la rigidez puede incrementarse mediante la colocación de una banda elástica en la base del pene (ACTIS®, Vivus, Inc.) para contribuir en forma mecánica a la oclusión venosa.**

El dolor peniano es un efecto colateral frecuente del tratamiento con alprostadil y sin duda se relaciona con la dosis administrada; en los pacientes tratados con MUSE, esta molestia puede variar entre un dolor sordo en el pene, un dolor que se transmite al escroto y un dolor que se transmite a las extremidades inferiores, quizá como consecuencia de la rémora venosa en el paciente de pie. **La tasa de dolor peniano comunicada fue de hasta el 10,6% en los ensayos con Caverject y el 33% en los del MUSE. En estos últimos también se consignó una tasa de hipotensión y síncope del 1 al 5,8%, por lo que la primera administración del tratamiento debe realizarse en el ámbito del consultorio urológico.**

Terapéuticas transdérmicas

La nitroglicerina, un relajante muscular liso, se utilizó durante muchos años en forma de pasta o crema para el tratamiento de la angina de pecho. En el laboratorio se llevaron a cabo ensayos clínicos con pasta de nitroglicerina y se observó que la respuesta eréctil era superior a la asociada con placebo (Heaton y col., 1990). Cavallini (1991) efectuó un estudio a doble ciego en 33 pacientes en el que se comparó minoxidil (1 mL de una solución al 2%) con placebo y nitroglicerina (2,5 g de un ungüento al 10%). Estos compuestos se aplicaron en el cuerpo del pene (nitroglicerina) o el glande (minoxidil y placebo). El aumento del diámetro y la rigidez penianos se midieron con el dispositivo RigiScan y el flujo sanguíneo arterial se evaluó mediante ecografía Doppler convencional. Se demostró que el minoxidil es más eficaz que la nitroglicerina y el placebo en lo que respecta al incremento del diámetro, la rigidez y el flujo sanguíneo penianos.

Canale y col. (1992) también realizaron un estudio transversal doble ciego con ungüento de yohimbina aplicado dos veces por día en el surco balanoprepucial. En 10 pacientes el fármaco también se evaluó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en una muestra de sangre extraída de los cuerpos cavernosos. Se demostró una absorción rápida con un nivel máximo de 58 ng/mL a los 25 minutos de la aplicación. El tratamiento con yohimbina resultó eficaz en pacientes con impotencia psicogénica de instalación reciente sin factores de riesgo vasculares.

El principal impedimento a la absorción del fármaco es la túnica albugínea gruesa de doble capa. La mayoría de estos agentes se aplicó en el glande, donde aumenta la absorción transcutánea hacia el cuerpo esponjoso y luego el pasasje retrógrado a los cuerpos cavernosos siguiendo el mismo trayecto que los fármacos administrados por vía transuretral (las venas emisarias). Lamentablemente, esta modalidad se asoció con una eficacia li-

mitada y efectos hipotensores significativos. **En la actualidad dos laboratorios de los Estados Unidos realizan ensayos con monoterapia a través del glande del pene (Macrochem Corporation y NexMed, Inc.).** Topiglan® (Macrochem) es una mezcla de gel de PGE_1 (0,5 a 2,5 mg) y un promotor de la permeabilidad transdérmica (SEPA). En un estudio simple ciego no aleatorizado reciente para evaluar el tratamiento con Topiglan, 48 pacientes con DE se seleccionaron por la positividad de la respuesta a la inyección de PGE_1 (un puntaje de erección de 4 o 5 sobre una escala de 5 puntos). Entre estos pacientes, el tratamiento con Topiglan tuvo un puntaje de 3 o mayor en hasta el 67 al 75% de los pacientes, pero, a diferencia de lo observado con el tratamiento inyectable, todos los hombres requirieron ESAV, autoestimulación táctil o ambos estímulos para lograr una erección. Casi un 20% de los pacientes manifestó molestias penianas que variaron entre una sensación de calor y ardor severo. En los ensayos clínicos para evaluar el tratamiento con alprostadil a través del glande será necesario investigar los efectos adversos en el otro componente de la pareja expuesto a restos de estos agentes vasoactivos.

Inyección intracavernosa

Uno de los cambios más importantes de la urología ha sido la introducción de la IIC de agentes vasoactivos para el diagnóstico y el tratamiento de la DE. De la Torre fue el primero en recurrir a la IIC, y el compuesto inyectado fue la isoxsuprina (AW Zorgniotti, comunicación personal, 1993); este investigador obtuvo una patente U.S. en 1978. En 1982, Virag comunicó el hallazgo accidental de erección inducida por la IIC de papaverina. Al año siguiente, durante el encuentro anual de la American Urological Association, Brindley (1983) demostró personalmente la inducción de erección con la IIC de fenoxibenzamina. Posteriormente, Zorgniotti y Lefleur (1985) informaron sus experiencias con la educación de pacientes para que se autoinyecten una mezcla de papaverina y fentolamina en sus hogares. Durante la década de 1990, el tratamiento con IIC adquirió popularidad en todo el mundo. En el cuadro 46-9 se presenta una lista de fármacos que se utilizaron en la práctica clínica. A continuación se comentan con más detalles algunos de los compuestos utilizados con mayor frecuencia.

Papaverina

La papaverina es un alcaloide aislado del opio. Su mecanismo de acción molecular implica la inhibición de la PDE, con un aumento resultante de los niveles de cAMP y cGMP en los tejidos eréctiles del pene. La papaverina también bloquea los canales del calcio dependientes del voltaje, lo que interfiere con el ingreso celular de calcio, y también podría interferir con las corrientes de potasio y cloro activadas por el calcio (Brading y col., 1983). Todos estos efectos contribuyen para la relajación del músculo liso de los cuerpos cavernosos y los vasos penianos. La papaverina se metaboliza en el hígado y su vida media en el plasma es de 1 a 2 horas.

Virag y col. (1984) originariamente utilizaban una IIC de papaverina seguida de la infusión de solución salina en el consultorio con el fin de mantener una erección rígida durante 15 minutos, secundaria a la dilatación de los cuerpos cavernosos. Algunos pacientes comunicaron una mejoría después de dos o más tratamientos, pero el resultado fue menos satisfactorio de lo esperado. Más tarde las autoinyecciones intracavernosas con dosis de 15 a 60 mg de papaverina adquirieron mayor popularidad. Se demostró que ésta es muy eficaz en pacientes con DE psicogénica o neurogénica. En un grupo de pacientes parapléjicos y tetrapléjicos evaluados por Kapoor y col. (1993) los autores comunicaron la obtención de una erección satisfactoria suficiente para la penetración vaginal en un 98% de los casos. **Las ventajas de la papaverina comprenden su bajo costo y su estabilidad a temperatura ambiente. Las desventajas principales son la mayor incidencia de priapismo (0 a 35%) y fibrosis de los cuerpos cavernosos (1 a 33%), presuntamente debido a la acidez del compuesto (pH: 3 a 4)** (Barada y McKimmy, 1994), **y, más rara vez, el aumento de los niveles de enzimas funcionales hepáticas.** Es posible que la incidencia elevada de priapismo se debiera en parte a la curva de aprendizaje de los investigadores hasta establecer la dosis correcta. La probabilidad de priapismo es mayor entre los pacientes más jóvenes con una mejor función eréctil y sujetos con una disfunción eréctil psicogénica o neurogénica (Lomas y Jarow, 1992). La degeneración fibrótica parece depender de la dosis y es acumulativa, aunque también se comunicaron casos de fibrosis significativa después de solo algunas inyecciones (Co-

Cuadro 46-9. *Agentes intracavernosos más comunes*

Fármaco	*Espectro de dosis*	*Ventajas*	*Desventajas/efectos colaterales*
Papaverina	7,5-60 mg	Bajo costo Estable a temperatura ambiente	Fibrosis, priapismo Aumento de las enzimas funcionales hepáticas
Papaverina + fentolamina	0,1-1 mL	Más potente que la papaverina sola	Fibrosis, priapismo Requiere refrigeración
Alprostadil	1-60 µg	Se metaboliza en el pene Rara vez se observa priapismo	Erección dolorosa Requiere refrigeración Relativamente oneroso
Moxisilita	10-30 mg	Rara vez se observa priapismo	Menos potente
Papaverina + fentolamina + alprostadil	0,1-1 mL	Máxima potencia	Requiere refrigeración

rriere y col., 1988). La evolución natural de la fibrosis se desconoce. Nosotros observamos que en algunos casos la fibrosis remitió varios meses después de la interrupción del tratamiento y en otros casos persistió. **Los efectos colaterales sistémicos fueron mareos, palidez y sudores fríos, quizá como consecuencia de un reflejo vasovagal o la hipotensión secundaria a los efectos vasodilatadores en pacientes con una disfunción venooclusiva** (Wetterauer, 1991). Tanaka (1990) determinó los niveles sistémicos de papaverina después de la IIC y observó que los niveles en sangre periférica eran significativamente mayores en sujetos con una respuesta eréctil deficiente que sugería disfunción venooclusiva. **La dosis de papaverina utilizada como monoterapia varía entre 20 y 80 mg.** La eficacia general de la monoterapia con papaverina es menor que el 55%; aunque la papaverina fue el primer agente utilizado para promover la erección, nunca se evaluó ni recibió la aprobación de la FDA con esa finalidad específica.

Antagonistas α-adrenérgicos

El *metilato de fentolamina (Regitine®)* es un antagonista de los receptores adrenérgicos competitivo con igual afinidad por los receptores α_1 y α_2. Los efectos colaterales sistémicos más frecuentes de este agente son hipotensión, taquicardia refleja, congestión nasal y molestias gastrointestinales. La fentolamina tiene una vida plasmática breve (30 minutos). La inyección intracorpórea de fentolamina aumenta el flujo sanguíneo en las arterias cavernosas pero no se asocia con un aumento significativo de la presión intracorpórea. Se piensa que mediante el bloqueo de los receptores α_2 preunión, la fentolamina podría inducir un aumento indeseado de la NA intracorpórea que evitaría la relajación completa de los sinusoides (Juenemann y col., 1986; Juenemann y Alken, 1989).

La moxisilita (*timoxamina*) es un bloqueante α_1-adrenérgico de los receptores competitivo con una acción breve (3 a 4 horas) y algunas propiedades antihistamínicas. In vitro, este agente es menos potente que la fentolamina para relajar el músculo liso cavernoso contraído previamente por la acción de la NA. En la clínica la moxisilita es menos eficaz que la papaverina como agente intracorpóreo único (Buvat y col., 1989, 1993). Debido a su acción más breve, la menor incidencia de efectos colaterales sistémicos y la baja incidencia de priapismo, este agente se considera seguro por vía intracorpórea. Buvat y col. (1993) compararon los resultados obtenidos en 72 pacientes tratados con moxisilita y 34 tratados con papaverina durante un período similar. Se observó erección completa y sostenida en un 68% de los pacientes tratados con moxisilita y un 79% de los que recibieron papaverina. Las tasas de erección prolongada y fibrosis de los cuerpos cavernosos fueron significativamente más bajas en los sujetos tratados con moxisilita (1,3% frente a 8,8% y 1,3% frente a 32%, respectivamente).

Alprostadil (PGE_1)

El descubrimiento de las prostaglandinas se remonta a los estudios originales realizados por Kurzrok y Lieb (1930), quienes documentaron la contracción o la relajación de bandas de músculo uterino humano en respuesta a la exposición al semen humano. Más tarde, la sustancia responsable de este efecto se identificó como un ácido liposoluble y se denominó prostaglandina. El alprostadil es una preparación sintética de un ácido graso insaturado de 20 átomos de carbono de expresión natural (el término alprostadil designa la forma exógena y el término PGE_1 la endógena). **El alprostadil induce la relajación del músculo liso y la vasodilatación, e inhibe la agregación plaquetaria mediante un aumento del nivel intracelular de cAMP.** En la práctica clínica este compuesto se utilizó para el manejo del conducto arterioso permeable y la enfermedad vascular periférica antes de emplearse para la IIC. El alprostadil se metaboliza por acción de la enzima prostaglandina 15-hidroxideshidrogenasa, cuya actividad en los cuerpos cavernosos ha sido demostrada (Roy y col., 1989). **Después de una IIC, un 96% del alprostadil inyectado se metaboliza localmente en el transcurso de 60 minutos sin que se detecten alteraciones del nivel del fármaco en sangre periférica** (van Ahlen y col., 1994). En pacientes con una disfunción venooclusiva, el nivel de alprostadil puede aumentar 10 veces en relación con el nivel basal, pero durante el primer pasaje a través de los pulmones se metaboliza hasta el 90% del compuesto.

Se utilizaron diversas formas farmacéuticas de alprostadil para la IIC (en alcohol, solución fisiológica y agua estéril). En los Estados Unidos se utilizó primero la forma pediátrica **(Prostin VR®)** y luego se comercializó el Caverject®, un polvo liofilizado desarrollado de manera específica para la IIC. En Caverject, 20 μg de alprostadil se acompañan de lactosa (172 mg) y citrato de sodio (47 mg) como excipientes. **En un estudio destinado a comparar la eficacia de Caverject y Prostin VR en 120 pacientes no se revelaron diferencias significativas entre ambas preparaciones.**

Después de la comunicación de los estudios experimentales de Hedlund y Andersson (1985) que demostraron los efectos relajantes del alprostadil sobre los tejidos penianos humanos, Ischii y col. (1986) utilizaron este fármaco como prueba diagnóstica en el consultorio. En 1988, Stackl y col. informaron que el alprostadil era seguro y eficaz como agente terapéutico inyectable domiciliario. Desde entonces, este agente adquirió popularidad creciente y se convirtió en el primer fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la DE (**Caverject**). Se comunicaron los resultados de varios estudios destinados a comparar los efectos del alprostadil y la papaverina. El alprostadil mostró una mayor tasa de respuesta y una menor incidencia de priapismo y fibrosis, pero la incidencia de erección dolorosa fue mucho mayor que con la papaverina. Lee y col. (1989) compararon el alprostadil con la combinación papaverina/fentolamina y llegaron a la conclusión de que el alprostadil mostraba una mayor rigidez peniana en 9 de 25 pacientes. En los 16 sujetos restantes se consideró que ambos regímenes fueron de eficacia similar. Ningún paciente presentó una erección prolongada, pero en 20 de los 25 individuos tratados con alprostadil se presentaron erecciones dolorosas. En otro estudio, Lui y

Lin (1990) también compararon una combinación de papaverina/fentolamina (7,5 a 60 mg de papaverina más 0,25 a 2 mg de fentomalina) con alprostadil (10 a 20 µg). En este estudio se vio una erección adecuada en un 67,1% de los 51 pacientes tratados con papaverina/fentolamina y en un 79,1% de los 76 que recibieron alprostadil. En cuatro sujetos tratados con papaverina/fentolamina se presentaron erecciones prolongadas.

En una revisión de la literatura publicada, Linet y Neff (1994) observaron que el alprostadil en dosis de 10 a 20 µg producía erecciones completas en un 70 a un 80% de los pacientes con DE. Los efectos colaterales más frecuentes fueron dolor en el sitio de la inyección o dolor durante la erección (16,8%), formación de hematoma/equimosis (1,5%) y erección prolongada/priapismo (1,3%). Los efectos colaterales sistémicos fueron raros. Para reducir la incidencia y la magnitud de la erección dolorosa, Schramek y col. (1994) utilizaron una combinación de alprostadil (20 µg) y procaína (20 mg) y observaron una disminución significativa de la incidencia de dolor local. **En los ensayos internacionales de 1996 realizados por el grupo de Estudio del Alprostadil, el tratamiento con PGE_1 mostró una tasa de eficacia del 87% en 683 sujetos.** Solo el 6% de estos sujetos debió abandonar el estudio por el dolor peniano, aunque el dolor en el sitio de inyección se informó en un 11% de los pacientes. **La erección prolongada (4 a 6 horas) afectó a un 5% de los sujetos y el priapismo (> 6 horas) a un 1%; se hallaron lesiones fibróticas penianas en el 2% de los sujetos** independientemente de los antecedentes de erecciones normales o prolongadas. Las dosis clínicas de PGE_1 varían entre 2 y 40 µg; este fármaco en general se administra con jeringas de 1 mL y agujas ultrafinas; en los ensayos clínicos realizados en los Estados Unidos, la dosis eficaz media fue inferior a 20 µg (Porst, 1996).

En resumen, el alprostadil es un compuesto eficaz y debe considerarse el agente de elección para el diagnóstico y el tratamiento de la DE en los pacientes en quienes el tratamiento oral fracasó o se encuentra contraindicado. En 1996 la PGE_1 se convirtió en el primer (y hasta ahora el único) agente inyectable peniano aprobado por la FDA para el tratamiento de la DE. En los Estados Unidos, la PGE_1 se encuentra disponible en dos marcas registradas comerciales: **Caverject** (Pharmacia Upjohn) y **Edex®** (Schwarz Pharma). La ventaja de este fármaco radica en la más baja incidencia de erección prolongada, efectos colaterales sistémicos y fibrosis (presuntamente debido a su metabolismo local por la enzima prostaglandina hidroxideshidrogenasa presente en los tejidos penianos). Las desventajas son una mayor incidencia de erección dolorosa, su mayor costo y la vida media breve del producto no refrigerado una vez reconstituido en su forma líquida a partir del polvo.

Polipéptido intestinal vasoactivo

El polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), originariamente aislado del intestino delgado, es un relajante muscular liso potente. Adaikan y col. (1986) postularon que el VIP podría ser un neurotransmisor de la erección peniana. Se demostró la presencia de receptores para el VIP en las células musculares lisas de los cuerpos cavernosos. La IIC de VIP solo no induce una erección rígida (Kiely y col., 1989). Este compuesto parece eficaz cuando se combina con fentolamina (25 µg de VIP/0,5 mg de fentolamina). Sandhu y col. (1999) observaron que la combinación VIP/fentolamina mediante un nuevo autoinyector era del 82%.

Péptido relacionado genéticamente con la calcitonina

El péptido genéticamente relacionado con la calcitonina (CGRP) es un agente vasodilatador potente. Estudios con técnicas inmunohistoquímicas permitieron localizar el CGRP en los nervios cavernosos, el interior de las paredes de las arterias cavernosas y el músculo liso de los cuerpos cavernosos (Stief y col., 1990). La inyección de CGRP induce un aumento del influjo arterial peniano dependiente de la dosis. En la práctica clínica, la combinación de CGRP y alprostadil resultó eficaz en pacientes que no habían respondido a otros agentes farmacológicos (Djamilian y col., 1993). Los efectos colaterales sistémicos incluyen rubor facial e hipotensión.

Donantes de óxido nítrico

La *linsidomina* es un fármaco antianginoso que libera óxido nítrico, el cual estimula la producción de cGMP que a su vez induce la relajación del músculo liso. La inyección de linsidomina en el interior de los cuerpos cavernosos puede inducir erección peniana con efectos colaterales mínimos. Truss y col. (1994) estudiaron el donante de óxido nítrico clorhidrato de linsidomina (SIN-1) como opción terapéutica. Todos los controles normales incluidos en este estudio presentaron erecciones rígidas completas de 40 a 70 minutos de duración. De 113 pacientes tratados con SIN-1, 78 (69%) obtuvieron erecciones suficientes para la penetración vaginal sin que se observasen efectos colaterales significativos. Sin embargo, Porst (1993) comparó el efecto de 1 mg de linsidomina con el de 20 µg de alprostadil en 40 pacientes con DE y comunicó que las respuestas eréctiles y hemodinámicas a la linsidomina eran de menor magnitud que las observadas con el alprostadil. Wagner y col. (1994) también efectuaron un ensayo transversal a simple ciego en 20 pacientes con DE de etiología mixta y compararon el alprostadil con el SIN-1 en dos dosis distintas (1 y 2 mg). Los autores de este estudio informaron que el alprostadil logró una mejor respuesta en todos los casos; la respuesta al SIN-1 fue significativamente inferior más allá de la dosis utilizada. Los investigadores llegaron a la conclusión de que el SIN-1 no representa una alternativa apropiada al alprostadil.

El *nitroprusiato de sodio*, un donante de óxido nítrico, es un agente hipotensor inorgánico cuya acción farmacológica principal es relajar el músculo liso vascular con lo cual se logra la dilatación de arterias y venas periféricas. El efecto hipotensor se aprecia en el curso de 1 o 2 minutos y desaparece casi con la misma rapidez después de interrumpida la infusión. Este fárma-

co se elimina mediante una reacción intraeritrocitaria con la hemoglobina y su vida media es de alrededor de 2 minutos. Brock y col. (1993) observaron que la IIC de nitroprusiato indujo hipotensión severa en sus primeros tres pacientes, lo que condujo a la interrupción de un ensayo clínico. No obstante, Martínez-Piñeiro y col. (1995) llevaron a cabo un estudio en el que compararon los efectos de la inyección intracavernosa de nitroprusiato de sodio (100 a 400 mg) con la de alprostadil (20 µg) en 105 pacientes, y observaron que el nitroprusiato indujo erección en muchos sujetos y los efectos colaterales fueron insignificantes. A pesar de ello, los autores llegaron a la conclusión de que el alprostadil era preferible al nitroprusiato.

Combinaciones de fármacos

Zorgniotti y Lefleur (1985) fueron los primeros en presentar la utilización de una combinación de papaverina (30 mg) y fentolamina (0,5 mg) destinada a la autoinyección intracavernosa. Este tratamiento resultó eficaz en un 72% de 250 pacientes. Se informó erección prolongada en un 1,6% de los casos durante la titulación de la dosis y en un paciente durante el tratamiento domiciliario. La incidencia de fibrosis peniana fue del 4,1%. Goldstein y col. (1988) presentaron los resultados obtenidos en 300 pacientes con la administración de 0,1 a 1 mL de una solución que contenía 22,5 mg de papaverina y 1,25 mg de fentolamina/mL. De los pacientes que completaron 3 o más meses de tratamiento, un 79% continuó con este régimen. En 7 sujetos (2,3%) se produjeron erecciones prolongadas y se recurrió al tratamiento con un agonista α-adrenérgico. **Stief y Wetterauer (1988) compararon la papaverina o la fentolamina aisladas con una combinación de papaverina/fentolamina en hombres con DE orgánica, y observaron que la tasa de erección completa fue del 40% en los pacientes tratados con papaverina sola, del 7% en los que recibieron solo fentolamina y del 87% entre los tratados con la combinación papaverina/fentolamina.** Esta combinación se utilizó con éxito en pacientes con diferentes tipos de DE: en general, los sujetos con DE neurogénica y psicogénica requieren menor cantidad de fármaco para obtener una erección y los de edad máz avanzada y los sujetos con una DE vasculogénica precisan mayor cantidad.

Kerfoot y Carson (1991) examinaron el efecto de la combinación papaverina/fentolamina en 65 pacientes de 65 años o más (edad promedio 70 años) en comparación con un grupo de tamaño similar pero con una edad cerca de 20 años menor (edad promedio 47 años). Las tasas de respuesta terapéutica fueron iguales en ambos grupos de edad, aunque los de mayores requirieron una dosis más elevada para obtener una erección y utilizaron el fármaco con menor frecuencia. Las complicaciones fueron escasas y poco significativas, y afectaron con igual frecuencia a ambos grupos de pacientes.

En un estudio realizado por Armstrong y col. (1993), un total de 160 hombres con insuficiencia eréctil recibieron tratamiento con 13.030 inyecciones intracavernosas de papaverina y fentolamina. Ciento quince pacientes (72%) lograron una erección suficiente para la penetración vaginal. Las tasas de respuesta (según el tipo de DE) fueron las siguientes: vasculogénica, 48%; psicogénica, 93%; neurogénica, 92%; diabética, 68%; idiopática, 63%; traumática, 60%; asociada con alcohol, 80% y asociada con fármacos, 75%. Después de un período de seguimiento medio de 14,1 meses, 55 pacientes continuaban un tratamiento exitoso con inyecciones intracavernosas. Se documentaron 22 episodios de priapismo en 16 pacientes y un caso de fibrosis de los cuerpos cavernosos.

En resumen, la combinación papaverina/fentolamina es eficaz e induce una erección suficiente en más del 70% de los casos, con una tasa de satisfacción mayor del 75% entre los pacientes que utilizan esta modalidad terapéutica. En el 1 a 23% de los pacientes se observó erección prolongada y en el 1,4 a 16% de los casos se observó fibrosis.

Papaverina, fentolamina y alprostadil. Virag y col. (1991) fueron los primeros en utilizar una combinación de 6 fármacos (Ceritine® [que contiene atropina], dipiridamol, ifenprodil, papaverina, piribedil y yohimbina) para el tratamiento de la DE. **En 1991 Bennett y col. introdujeron un régimen combinado con tres fármacos que contenía 2,5 mL de papaverina (30 mg/mL); 0,5 mL de fentolamina (5 mg/mL) y 0,05 mL de alprostadil (500 µg/mL) para IIC.** Dado que estos tres fármacos actúan por medio de tres mecanismos diferentes se presumió que ejercerían un efecto sinérgico entre sí y permitirían reducir las dosis individuales y los efectos colaterales resultantes de dosis elevadas. En el estudio realizado por Bennett y col. (1991), un 89% de los pacientes tratados logró una erección adecuada y continuó el tratamiento en el domicilio. En términos globales, un 74% de los 78 pacientes se mantuvo con una dosis menor de 0,25 mL por inyección con una frecuencia promedio de 3,1, aplicaciones por mes. Dos pacientes padecieron una erección prolongada que requirió tratamiento. En otro reporte del mismo grupo de investigadores, Barada y Bennett (1991) se comunicaron con 110 sujetos después de 12 a 28 meses de comenzado el tratamiento; un 65% de ellos continuaba con el tratamiento inyectable y un 89% de los que continuaban con la terapéutica se manifestó satisfecho con la combinación de fármacos. Se observaron 7 erecciones prolongadas de más de tres horas de duración (5,6%). No se documentó ningún caso de fibrosis o nódulos penianos.

En otro estudio (Goldstein y col., 1990) 32 pacientes en quienes había fracasado el tratamiento con alprostadil solo o la combinación papaverina/fentolamina, la combinación de tres fármacos permitió una erección adecuada. Ocho sujetos manifestaron erecciones dolorosas. No se observaron erecciones prolongadas ni efectos colaterales sistémicos. En un estudio transversal aleatorizado de 228 pacientes, McMahon (1991) comparó la combinación de tres fármacos con la combinación papaverina/fentolamina y el alprostadil solo. **La combinación de tres fármacos resultó estadísticamente más eficaz en pacientes con una DE arteriogénica severa o venooclusiva leve. La incidencia de erección prolongada fue menor que la asociada con la combinación papaverina/fentolamina, pero no difirió en grado significativo de la del alprostadil solo.**

En resumen, la combinación de tres fármacos resultó ser tan eficaz como el alprostadil solo, pero con una incidencia mucho menor de erección dolorosa. En general, el tratamiento con Trimix® se reserva para los pacientes en quienes fracasó la monoterapia con PGE_1 o que padecen un dolor peniano significativo con una dosis más elevada de PGE_1.

Otras combinaciones farmacológicas. Se estudiaron muchas otras combinaciones farmacológicas. Floth y Schramek (1991) informaron que la combinación de papaverina (7,5 mg) y alprostadil (5 µg) es más eficaz que el alprostadil solo (10 µg) y podría reemplazar a la combinación papaverina/fentolamina o al alprostadil solo en pacientes que no responden de manera satisfactoria o presentan efectos colaterales después de recibir dosis elevadas de compuestos aislados. Montorsi y col. (1993b) utilizaron una mezcla compuesta de 12,1 mg/mL de clorhidrato de papaverina, 10,1 µg/mL de alprostadil, 1,01 mg/mL de mesilato de fentolamina y 0,15 mg/mL de sulfato de atropina en un grupo de pacientes con disfunción venooclusiva; el volumen medio inyectado en este estudio fue de 0,42 ± 0,09 mL (rango entre 0,25 y 0,90 mL). Los autores observaron erecciones rígidas sostenidas en un 95% de los casos. Cuatro pacientes (7%) informaron hipotensión transitoria.

Gerstenberg y col. (1992) comunicaron los resultados de un estudio con una combinación de VIP (30 mg) y fentolamina (0,5 a 2 mg) en 52 hombres con DE. Se administraron 1.380 inyecciones en total. Todos estos pacientes lograron una erección adecuada después de la estimulación sexual. No se observó ningún caso de priapismo, fibrosis o efectos colaterales sistémicos. Si bien el VIP intracavernoso solo produjo respuestas insatisfactorias, la combinación de VIP con papaverina potenció la respuesta al VIP. Kiely y col. (1989) observaron que la combinación de papaverina y VIP producía una rigidez peniana similar a la obtenida con la combinación papaverina y fentolamina. Truss y col. (1994) comunicaron los resultados de un estudio con una mezcla de CGRP (5 µg) y alprostadil (10 µg) en 28 pacientes con DE y escape venoso. Se documentaron erecciones suficientes para la penetración sexual en 19 de 28 pacientes (68%). Sandhu y col. (1999) comunicaron los resultados obtenidos con la combinación de VIP y mesilato de fentolamina con el uso de un autoinyector comercial; en este estudio se administraron 25 µg de VIP con 1 mg de fentolamina y 25 µg de VIP con 2 mg de fentolamina. La tasa de respuesta global fue del 84%; 6 de 7 pacientes que abandonaron el estudio manifestaron palpitaciones, mareos o rubores; el priapismo afectó a 1 de 304 sujetos.

El forscolin es una sustancia natural aislada de la raíz de la hierba *Coleus foskohlii*, una planta del continente indio. La PGE_1, el CGRP y el VIP estimulan al segundo mensajero intracelular cAMP por medio de una interacción con receptores para proteína G. El forscolin activa en forma directa el dominio catalítico de la enzima adenilato ciclasa e induce un aumento de la concentración intracelular de cAMP. Mulhall y col. (1997) informaron que alrededor de un 20% de los hombres en quienes el tratamiento con Trimix (papaverina, 30 mg/mL; papaverina/fentolamina [Regitine], 2 mg/m; PGE_1, 20 µg/mL) es infructuoso pueden responder al "Quadmix". El agregado de forscolin (1.000 µg/mL) se asoció con una mejoría significativa en un 61% de 31 pacientes estudiados. **Solo uno de los ingredientes de Quadmix (PGE_1) fue aprobado por la FDA para el tratamiento con IIC.**

Otros aspectos del tratamiento con inyecciones intracavernosas

La eficacia en los distintos tipos de disfunción eréctil. En pacientes con causas no vasculares de disfunción eréctil (psicológicas, hormonales, neurológicas), la tasa de respuesta a las IIC es elevada (80 a 100%). En los pacientes con una DE vasculogénica, la tasa de respuesta a la IIC es considerablemente menor y se requieren dosis más altas de fármacos. En los pacientes con una respuesta insatisfactoria después de pruebas y estimulación sexual repetida es probable que haya una enfermedad vascular severa (arterial venosa o mixta), aunque en casos raros es posible que la inhibición psicológica tenga importancia suficiente para interferir con la respuesta eréctil.

Mejoría de la erección espontánea. Varios pacientes manifiestan una mejoría o una recuperación de las erecciones espontáneas después de la autoaplicación de IIC durante un período prolongado. **Aunque es posible que en pacientes con un componente psicogénico importante tenga lugar una reducción de la ansiedad relacionada con la performance sexual, varios estudios del flujo sanguíneo mostraron una mejoría de este parámetro después de la administración prolongada de IIC** (Porst y col., 1989; Marshall y col. (1994). En el estudio realizado por Marshall y col., 1994), 35 pacientes se trataron con alprostadil o con la combinación de tres fármacos durante 4 a 88 meses. Se determinaron el diámetro de las arterias cavernosas y la velocidad máxima de flujo en estos vasos sanguíneos antes y después de la autoaplicación de IIC (15 a 1.296 inyecciones). Luego del tratamiento se observó una mejoría significativa de la velocidad máxima de flujo pero no del diámetro arterial. En 10 controles pareados que no se autoaplicaron IIC en el curso de 15 a 77 meses no se observaron modificaciones significativas de ninguno de los parámetros de flujo sanguíneo. Durante este ensayo el 54% de los pacientes tratados comunicó mejoras en las erecciones espontáneas. Aunque es probable que la mejoría del flujo sanguíneo y la erección fuese consecuencia de los efectos vasodilatadores de los fármacos inyectados, es posible que también haya contribuido un aumento de la actividad sexual, dado que el grupo control no era sexualmente activo.

La mejoría de la erección espontánea se evaluó en otros estudios. Thiounn y col. (1993) observaron una mejoría en un 85% de los pacientes con DE psicogénica y un 65% de los sujetos con DE orgánica. En otro estudio realizado por Bucher y col. (1990), un 9% de los pacientes manifestó una recuperación completa y un 29% una recuperación parcial (esto es, requirieron inyecciones regulares [cada 2 a 3 semanas] para mantener la recuperación de las erecciones espontáneas). Maniam y col. (2001) observaron que 9 de 19 hombres que se autoaplicaron IIC con PGE_1 durante 2,42 años manifestaron una mejoría de las erecciones espontáneas no farmacológi-

cas. En este grupo no se encontró una mejoría objetiva de la TPN.

Aceptación del paciente y tasa de abandono. En varios estudios el porcentaje de pacientes que aceptan el tratamiento con inyecciones intracavernosas en el consultorio varió entre el 49 y el 84% (Gerber y Levine, 1991; Chandeck Montesa y col., 1992). **Los motivos del rechazo de esta modalidad terapéutica incluyeron dolor peniano, respuesta insatisfactoria, miedo a la aguja, el carácter "antinatural" de la erección y la pérdida del impulso sexual. En los estudios de largo plazo, un 13 a un 60% abandonaron el estudio por razones diversas, como pérdida del interés, pérdida de la pareja sexual, respuesta eréctil insatisfactoria, dolor peniano, enfermedad simultánea, recuperación de las erecciones espontáneas y preferencia por otra modalidad terapéutica.** De la Taille y col. (1999) dividieron a los pacientes que dejaron el tratamiento en abandonos a corto plazo y abandonos a largo plazo. Los autores observaron que entre los pacientes instruidos para la autoaplicación de inyecciones que nunca comenzaron el tratamiento en sus hogares la mayoría adujo insatisfacción con el resultado y falta de naturalidad del método como razones para no continuar. Entre los pacientes que abandonaron después de haber comenzado un tratamiento domiciliario (63%) los motivos citados con mayor frecuencia fueron el costo del fármaco y el grado insuficiente de erección para permitir la penetración sexual.

Efectos adversos significativos. El priapismo y la fibrosis son los dos efectos adversos más graves asociados con el tratamiento con IIC. **Linet y Neff (1994) calcularon que el priapismo afectó a un 1,3% de 8.090 pacientes en 48 estudios con alprostadil. Se observó que la incidencia de priapismo fue alrededor de 5 veces menor con alprostadil que con papaverina sola o con la combinación papaverina/fentolamina (1,5% frente a 10% frente a 7%). La fibrosis puede manifestarse con nódulos, cicatrización difusa, placas o curvatura peniana. La incidencia de fibrosis es cerca de 10 veces menor con alprostadil que con papaverina sola o con la combinación papaverina/fentolamina (1% frente a 12% frente a 9%)** (Pastorini y col., 1993), aunque en un estudio se informó una incidencia de fibrosis del 12% asociada con el alprostadil.

Dosis y administración. La primera inyección debe aplicarla personal médico y los pacientes deben recibir un entrenamiento adecuado antes de comenzar el tratamiento con autoaplicaciones domiciliarias. En el caso del alprostadil se recomienda una dosis inicial de 2,5 µg. Si la respuesta es insatisfactoria puede recurrirse a aumentos progresivos de 2,5 µg hasta alcanzar una erección completa o llegar a una dosis máxima de 60 µg. No se cuenta con recomendaciones del fabricante para otros fármacos utilizados en las IIC.

En general, el tratamiento debe comenzar con una dosis reducida (p. ej., 7,5 mg de papaverina; 0,1 mL de una combinación de fármacos), sobre todo en pacientes con una DE no vasculogénica. El objetivo radica en lograr una erección adecuada para la penetración sexual que dure menos de una hora. En los pacientes que se autoadministran una dosis excesiva con el fin de mantener la erección durante más de una hora es posible que se necesiten dosis crecientes para alcanzar y mantener la misma erección y que con el transcurso del tiempo no se logre una erección adecuada.

Contraindicaciones. El tratamiento con IIC está contraindicado en pacientes con anemia falciforme, esquizofrenia u otro trastorno psiquiátrico severo, o una enfermedad sistémica grave. En pacientes que usan anticoagulantes o aspirina se recomienda ejercer compresión sobre el sitio de la inyección durante 7 a 10 minutos. En sujetos con destreza manual escasa puede instruirse al otro miembro de la pareja para que aplique la inyección.

Dispositivo de constricción al vacío

El dispositivo de constricción al vacío adquirió mayor popularidad durante la década de 1990 como modalidad terapéutica segura y eficaz en pacientes con DE. Este dispositivo es un cilindro de plástico conectado directamente o mediante una tubuladura a una fuente generadora de vacío (una bomba manual u operada por baterías). Después de obtener una congestión peniana inducida por la presión negativa se coloca un anillo constrictivo en la base del pene para mantener la erección. El anillo no debe permanecer durante más de 30 minutos para evitar posibles lesiones.

La erección inducida por un dispositivo al vacío difiere de la fisiológica o de la inducida por IIC. En pacientes tratados con el dispositivo de constricción, el nivel de oxígeno sanguíneo en los cuerpos cavernosos es menor y el segmento peniano proximal en relación con el anillo no es rígido, lo que puede crear un efecto de pivote. En estos pacientes la piel peniana puede estar fría y presentar un color rojo oscuro, y la eyaculación puede obstaculizarse por el anillo constrictor. El anillo puede generar molestias e incluso dolor. No obstante, en muchos casos este dispositivo permite una erección similar a la normal y una rigidez peniana suficiente para el coito. Este dispositivo también congestiona el glande peniano y es útil en pacientes con una insuficiencia vascular del glande peniano.

En pacientes con escape venoso proximal severo o insuficiencia arterial, fibrosis secundaria a priapismo o infección de una prótesis, este dispositivo puede no inducir una erección satisfactoria. En estos casos, **la combinación de la IIC con el dispositivo de constricción al vacío puede incrementar la erección** (Marmar y col., 1988). **Este dispositivo también puede asociarse con resultados satisfactorios en pacientes con una prótesis peniana disfuncionante** (Sidi y col., 1990; Korenman y Viosca, 1992) **y se utilizó después de la extracción del implante.**

La mayoría de los pacientes que utilizan este dispositivo se manifiesta satisfecha con la rigidez, la longitud y el diámetro penianos asociados, y la tasa de satisfacción de las parejas sexuales también es elevada (Sidi y Lewis, 1992). Estos sujetos también comunicaron un aumento de la autoestima y la sensación de bienestar. Las complicaciones incluyen dolor y entumecimiento penianos, dificultades para la eyaculación, equimosis y petequias. En

pacientes que usan aspirina o warfarina (Coumadin®) se recomienda cautela con el uso de estos dispositivos.

La tasa de satisfacción del paciente osciló entre el 68 y el 83% (Cookson y Nadig, 1993). En un estudio prospectivo de los resultados médicos, sexuales y psicosociales del dispositivo de constricción al vacío en 29 hombres que la utilizaron con regularidad durante 6 meses. Turner y col. (1990) comunicaron una mejoría estadísticamente significativa de la calidad eréctil, la frecuencia de la intención de realizar el acto sexual, la frecuencia de orgasmos y la satisfacción sexual, además de una disminución de la incidencia de síntomas psiquiátricos, un aumento de la autoestima y una tendencia hacia un incremento de la satisfacción marital. Entre las parejas sexuales, muchas informaron una mejoría de la función sexual, incluidos una frecuencia aumentada de orgasmos, una menor frecuencia de masturbación y un mayor grado de satisfacción sexual sin alteraciones asociadas de los parámetros psicosociales.

Derouet y col. (1999) realizaron una revisión retrospectiva de sus pacientes y observaron que el 20% rechazó el dispositivo en forma primaria y el 30,9% después de un período de hasta 16 semanas. Los autores comunicaron una tasa de abandono primario del 50,9% y de abandono secundario del 7,3% después de transcurridos 10 meses. Entre pacientes que continuaron con este método durante un período prolongado (41,8%) se documentó una tasa de satisfacción del 98%; la tasa de satisfacción de las parejas sexuales fue del 85%. El efecto colateral más frecuente fue la formación de hematomas (9,8%). Dutta y Eid (1999) describieron un índice de desgaste del 65% a los 4 meses; en la experiencia de estos autores, un 35% de los pacientes continuó con el dispositivo de constricción al vacío durante un período prolongado (media: 37 meses). Este dispositivo tiene mejor aceptación entre hombres de edad más avanzada con una relación de pareja estable que entre sujetos jóvenes solteros en busca de pareja. Es muy seguro si se lo utiliza en forma correcta y representa una de las opciones terapéuticas más baratas de todas las disponibles. Aunque puede utilizarlo por cualquier paciente con DE, nosotros recomendamos efectuar una investigación diagnóstica razonable antes de su uso para que no pase inadvertida una causa fácilmente corregible de disfunción eréctil.

Conclusión

Nosotros definimos a los pacientes con una DE compleja como 1) sujetos con traumatismos penianos/pelvianos/perineales; 2) hombres jóvenes con DE primaria (presente desde el momento de la madurez sexual); 3) individuos con enfermedad de Peyronie; 4) pacientes en quienes los inhibidores de la PDE5 resultaron infructuosos o están contraindicados y 5) casos de DE con un componente psicológico o psiquiátrico significativo. En la actualidad efectuamos una investigación diagnóstica solo en hombres con DE compleja. Pensamos que las evaluaciones basadas en la evidencia deben comenzar con una prueba farmacológica con PGE_1 (10 a 20 μg). Aunque los avances técnicos en el terreno de la evaluación de pacientes con DE permiten informar a los pacientes acerca de la etiología y la severidad de la DE, es importante tener presentes los costos y las limitaciones asociados con cada una de las técnicas descritas. Las bases fundamentales de toda evaluación de la DE aún son la anamnesis y el examen físico completos.

En el futuro, los urólogos especializados en el manejo de la DE requerirán alguna forma de "perfil vascular" para seleccionar y administrar farmacoterapias orales destinadas a combatir la DE arterial, venosa o mixta. Estos agentes serán diferentes de los destinados a actuar sobre el SNC o el sistema nervioso periférico en hombres con respuestas vasculares normales. El especialista deberá establecer estas diferencias para asesorar en forma correcta a los pacientes acerca de la eficacia de los regímenes farmacológicos combinados o recomendar alternativas quirúrgicas en forma comparable a la determinación de la eficacia del tratamiento médico respecto del quirúrgico en pacientes con enfermedad cardíaca. **El objetivo principal del urólogo debe ser mantenerse actualizado en los terrenos de la evaluación y el manejo de la DE.**

DIAGNÓSTICO DE PRIAPISMO

Evaluación del priapismo

Anamnesis y examen físico

El diagnóstico de priapismo en general se basa en la anamnesis y el examen físico. **El priapismo asociado con la farmacoterapia intracavernosa se observa con mayor frecuencia en pacientes con impotencia neurogénica y psicogénica, y el diagnóstico es evidente.** La forma asociada con anemia falciforme suele observarse en adolescentes y recurre con mucha frecuencia. **Un priapismo de bajo flujo (venooclusivo) agudo, si dura muchas horas, en general es doloroso debido a las alteraciones asociadas con la isquemia tisular. Por el contrario, la mayoría de los casos de priapismo de alto flujo (arterial) es indolora y en general es consecuencia de un traumatismo perineal o una lesión directa del pene.** El examen físico revela cuerpos cavernosos completamente rígidos en el priapismo de bajo flujo y parcial a completamente rígidos en el priapismo de alto flujo. El glande y el cuerpo esponjoso no están afectados, salvo en muy raros casos de priapismo tricorpóreo (Sharpsteen y col., 1993). Un examen físico completo debe abarcar una evaluación del recto, el abdomen y la función neurológica. El priapismo crónico y el agudo intermitente pueden ser más difíciles de diagnosticar debido al carácter atípico de los hallazgos físicos. En la figura 46-13 se ilustra el enfoque diagnóstico utilizado por nuestro grupo.

Estudios de laboratorio

Es necesario obtener una muestra de sangre para evaluar el nivel de hemoglobina S y descartar la presencia de leucemia. También deben obtenerse un análisis de orina y un urocultivo para descartar infección urinaria. Las deter-

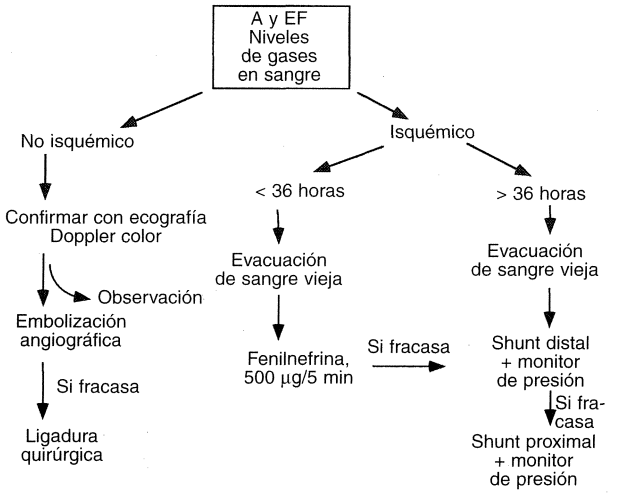


Fig. 46-13. Manejo médico del priapismo. A y EF, anamnesis y examen físico.

minaciones de los niveles de gases en la sangre de las arterias cavernosas son una herramienta muy útil cuando es necesario definir el tipo de priapismo; los niveles gaseosos similares a los presentes en sangre venosa son indicadores de priapismo de bajo flujo; los niveles similares a los observados en sangre arterial sugieren priapismo de alto flujo (Lue y col., 1986). **Por definición, todos los casos comienzan como un priapismo de alto flujo; en consecuencia, la determinación de los niveles de gases en la sangre de los cuerpos cavernosos puede inducir a error si se lleva a cabo en una fase muy temprana del trastorno.** Se propuso la centellografía con ^{99m}Tc para establecer una diferenciación entre ambos tipos de priapismo: en el priapismo arterial la captación del radioisótopo es elevada, mientras que en el priapismo venooclusivo la captación es de baja magnitud (Hashmat, 1989). Otro método utilizado para diferenciar estos dos tipos de priapismo es la cavernosografía (Bruhlmann y col., 1983): el tipo venooclusivo se asocia con estasis venosa y el tipo arterial con un drenaje rápido de los cuerpos cavernosos. **Nosotros preferimos efectuar una determinación de los niveles de gases en sangre y luego obtener una ecografía dúplex color de las arterias y los cuerpos cavernosos si aún persisten dudas. El priapismo de bajo flujo se asocia con un flujo sanguíneo arterial mínimo y distensión de los cuerpos cavernosos, mientras que en el priapismo de alto flujo provocado por traumatismos a menudo se observa la ruptura de una arteria con un rémora sanguínea en el área de la lesión** (Brock y col., 1993; Ilkay y Levine, 1995) (véase la fig. 46-5). La EDDC es particularmente útil para la evaluación y el seguimiento ulterior del priapismo de alto flujo.

TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO DEL PRIAPISMO

Priapismo de bajo flujo

En este caso el objetivo del tratamiento radica en corregir la causa primaria del priapismo (siempre que pueda identificarse). **El objetivo central es revertir la erección y de ese modo prevenir una lesión permanente de los cuerpos cavernosos (lo que conduciría a impotencia) y aliviar el dolor.** Antes de recurrir a la cirugía siempre debe intentarse un tratamiento médico. Se cuenta con evidencia convincente de que el riesgo de fibrosis e impotencia aumenta con el transcurso del tiempo. En general, la incidencia de impotencia disminuye si la erección desaparece antes de transcurridas 24 horas.

Tratamiento médico

El tratamiento médico tiene por finalidad reducir el influjo de sangre arterial y aumentar el drenaje venoso. La modalidad terapéutica de elección es la aspiración de los cuerpos cavernosos y la IIC con un agonista α-adrenérgico (cuadro 46-10). La adrenalina, la NA y la fenilnefrina son igualmente eficaces. Nosotros recomendamos la aspiración inicial de los cuerpos cavernosos mediante una aguja Butterfly N° 21 seguida de la inyección de 250 a 500 µg de fenilnefrina, un estimulante α_1 adrenérgico puro, cada 5 minutos hasta que se comience a revertir la tumescencia peniana. Para preparar la solución de fenilnefrina se mezclan 10 mg/mL de fenilnefrina con 19 mL de solución fisiológica. También se describió la irrigación con una solución α-adrenérgica diluida (Sidi, 1988; Molina y col., 1989). Como alternativa, la terbutalina oral resultó eficaz para revertir la tumescencia peniana en algunos pacientes con priapismo relacionado con las IIC. Se presentaron tasas de respuesta de hasta un 36% en pacientes tratados con 5 a 10 mg de terbutalina, respecto de solo un 12% en los sujetos que recibieron placebo (Lowe y Jarow, 1993). No obstante ello, en otro estudio se observó que la terbutalina no era superior al placebo (Govier y col., 1994). **De todos modos, la IIC de un agonista α-adrenérgico aún es la modalidad más eficaz para el tratamiento del priapismo de bajo flujo y su eficacia es de casi un 100% si el priapismo se trata en el curso de las 12 horas posteriores a su instalación** (Kulmala y Tamella, 1995). En la figura 46-13 se ilustra el algoritmo recomendado para el manejo médico del priapismo.

Anemia falciforme

El trastorno drepanocítico es responsable de alrededor de un 28% de todos los casos de priapismo; un 42% de los adultos y un 64% de los niños con anemia falciforme presentará priapismo en algún momento de la evolución del trastorno. Aunque se comunicaron

Cuadro 46-10. *Agentes α-adrenérgicos para el tratamiento del priapismo**

Fármaco	*Dosis habitual*
Adrenalina	10-20 µg
Fenilnefrina	250-500 µg
Efedrina	50-100 mg

* Una inyección intracavernosa cada 5 minutos hasta la destumescencia después de la aspiración de 10 a 20 mL de sangre.

casos de priapismo de alto flujo en pacientes con anemia falciforme (Ramos y col., 1995), **en la mayoría de los casos éste es de bajo flujo.** El tratamiento debe ser expeditivo y conservador, dado que en estos sujetos el priapismo a menudo es recurrente. Una vez descartados otros factores etiológicos debe instaurarse un tratamiento con hidratación agresiva, oxigenación y alcalinización metabólica con el fin de reducir la drepanocitosis posterior. Como segunda línea de tratamiento se usan las supertransfusiones y la eritroféresis. La irrigación y la inyección intracavernosas deben llevarse a cabo con la mayor rapidez posible.

Priapismo recurrente

El priapismo recurrente se observa con frecuencia en pacientes con el rasgo para la anemia falciforme o la enfermedad manifiesta y en sujetos sin anemia falciforme con antecedentes de episodios de priapismo. El mecanismo responsable se desconoce, aunque podrían desempeñar un papel la alteración de los receptores adrenérgicos o la cicatrización de las vénulas intracavernosas. En el caso de pacientes sexualmente activos puede recurrirse a la autoaplicación de una inyección intracavernosa de un agente α-adrenérgico (p. ej., fenilefrina, 500 μg cada 5 minutos hasta la destumescencia). Si la función sexual no representa una preocupación puede administrarse un agente antiandrogénico o un agonista de la GnRH (Levine y Guss, 1993; Steinberg y Eyre, 1995), que suprimen las erecciones penianas nocturnas y pueden prevenir la recurrencia del priapismo.

Priapismo de alto flujo

En una fase temprana del priapismo, la aplicación de hielo puede inducir vasoespasmo y trombosis espontánea de la arteria dañada. Ilkay y Levine (1995) documentaron tres casos de remisión espontánea y por este motivo recomendaron el tratamiento conservador del priapismo de alto flujo. **Sin embargo, la mayoría de los casos con ruptura retardada de una arteria cavernosa no remite en forma espontánea y por lo general requiere arteriografía con embolización de la arteria pudenda interna** (Walker y col., 1990; Brock y col., 1993). Steers y Swelby (1991) propusieron la inyección de azul de metileno para contrarrestar la liberación de óxido nítrico y la embolización de la arteria pudenda interna. Ilkay y Levine (1995) comunicaron un caso de embolización percutánea de un coágulo autólogo. Se describieron casos de remisión espontánea del priapismo de alto flujo y casos en los que las erecciones parciales persisten durante años después del traumatismo desencadenante (Witt y col., 1990).

Complicaciones

El priapismo venooclusivo no tratado conduce a fibrosis corporal e impotencia. Las complicaciones del tratamiento pueden ser tempranas o tardías. Las primeras incluyen hipertensión aguda, cefalea, palpitaciones y arritmias cardíacas asociados con los agentes α-adrenérgicos, y sangrado, infección y lesión uretral asociados con la punción con aguja. Se informaron dos casos fatales y uno de necrosis cutánea después de la inyección de metaraminol no diluido (2 a 4 mg) (Bondil y Guionie, 1988). Otra complicación frecuente es la formación de un hematoma en el cuerpo del pene después de la aspiración y la irrigación de los cuerpos cavernosos. La infección generalmente adopta la forma de una celulitis. En consecuencia, la asepsia estricta durante la irrigación peniana y la administración de antibióticos son medidas esenciales para evitar esta complicación que puede ser catastrófica. La infección no diagnosticada puede conducir a la formación de un absceso. La lesión uretral es una rara complicación del tratamiento que puede conducir a la formación de estrecheces o fístulas enterocutáneas. Las lesiones de la uretra pueden producirse durante la aspiración con aguja y la irrigación, durante la creación de una derivación distal o una derivación cavernosoesponjosa.

Las complicaciones más importantes del priapismo son la fibrosis peniana y la impotencia. Su incidencia es directamente proporcional a la duración del priapismo y la agresividad del tratamiento. Aunque la tasa de impotencia global del priapismo de bajo flujo comunicada en la literatura llega hasta el 50%, casi todos estos pacientes recuperarán la potencia sexual previa si el priapismo se reduce en el curso de 12 a 24 horas mediante tratamiento médico. La mayoría de los casos de priapismo inducido por IIC de 24 horas o menos de evolución pueden tratarse mediante aspiración y administración de un agente α-adrenérgico sin riesgo de fibrosis ulterior; una vez transcurridas 36 horas ningún paciente responde a la administración de un agente α-adrenérgico y todos presentan algún grado de fibrosis intracavernosa (Broderick y Harkaway, 1994). El priapismo arterial del alto flujo tiene mejor pronóstico, con una tasa de impotencia posterior del 20%.

Conclusión

El priapismo es un trastorno infrecuente, y el priapismo de bajo flujo representa una urgencia urológica. Casi todos los casos pueden tratarse con éxito mediante la inyección de un agonista α-adrenérgico diluido siempre que el tratamiento comience en el curso de las 12 horas de la instalación del trastorno. Este enfoque permite prevenir lesiones tisulares y preservar la potencia sexual. El priapismo de alto flujo por sí solo no es una causa de lesión de los tejidos eréctiles, pero una recuperación retardada de la potencia sexual del tratamiento puede deberse a lesiones de los tejidos y los nervios eréctiles. La herramienta diagnóstica más útil es la ecografía dúplex color. La modalidad de elección para el tratamiento del priapismo de alto flujo en general es la embolización de coágulos autólogos o espirales. Es necesario que la embolización sea muy selectiva para obstruir solo el área de lesión. En los pacientes con priapismo de alto flujo debe considerarse la posibilidad de un tratamiento conservador y el seguimiento con ecografía Doppler color.

En el 2001, un panel de expertos en la evaluación y el tratamiento del priapismo recomendó la realización de

ensayos multicéntricos para evaluar la seguridad y la eficacia de las distintas opciones terapéuticas (Berger y col., 2001)

BIBLIOGRAFÍA

Diagnóstico de disfunción eréctil

Abber JC, Lue TF, Orvis BR, et al: Diagnostic tests for impotence: A comparison of papaverine injection with the penile-brachial index and nocturnal penile tumescence monitoring. J Urol 1986;135:923-925.

Abelson D: Diagnostic value of the penile pulse and blood pressure: A Doppler study of impotence in diabetics. J Urol 1975; 113:636-639.

Abicht JH: Testing the autonomic system. In Jonas U, Thon WF, Stief CC, (eds): Erectile Dysfunction. Berlin, Springer-Verlag. 1991, pp 187-193.

Aboseif SR, Baskin LS, Yen TS, Lue TF: Congenital defect in sinusoidal smooth muscles: A cause of organic impotence. J Urol 1992;148: 58-60.

Ackerman MD, D'Attilio JP, Antoni MH, et al: The predictive significance of patient-reported sexual functioning in RigiScan sleep evaluations. J Urol 1991;146:1559-1563.

Aitchison M, Aitchison J, Carter R: Is the penile brachial index a reproducible and useful measurement? Br J Urol 1990;66:202-204.

Aizenberg D, Zemishlany Z, Dorfman-Etrog P, Weizman A: Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. J Clin Psychiatry 1995; 56:137-141.

Ajayi AA, Mathur R, Halushka PV: Testosterone increases human platelet thromboxane A_2 receptor density and aggregation responses. Circulation 1995;91:2742-2747.

Akpunonu BE, Mutgi AB, Federman DJ, et al: Routine prolactin measurement is not necessary in the initial evaluation of male impotence. J Gen Intern Med 1994;9:336-338.

Allen R, Brendler CB: Snap-gauge compared to a full nocturnal penile tumescence study for evaluation of patients with erectile impotence. J Urol 1990;143:51-54.

Allen RP, Enyel RM, Smolev JK, et al: Comparison of duple ultrasonography and nocturnal penile tumescence in evaluation of impotence. J Urol 1994;151:1525-1529.

Allen RP, Smolev JK, Engel RM, et al: Comparison of RigiScan and normal nocturnal penile tumescence testing in the evaluation of erectile rigidity. J Urol 1993:149:1265-1268.

Althof SE, Corty EW, Levine SB, et al: EDITS: Development of questionnaires for evaluating satisfaction with treatments for erectile dysfunction. Urology 1999;53:793-799.

American Urologic Association, Erectile Dysfunction Clinical Guidelines Panel: Report on a treatment of organic erectile dysfunction. Baltimore, Md, American Urologic Association, 1996.

Armenakas NA, McAninch JW, Lue TF, et al: Posttraumatic impotence: Magnetic resonance imaging and duplex ultrasound in diagnosis and management. J Urol 1993;149:1272-1275.

Aserinsky E, Kleitman N: Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. Science 1953;118:273.

Bain CL, Guay AT: Reproducibility in monitoring nocturnal penile tumescence and rigidity. J Urol 1992;148:811-814.

Bancroft J, Smith G, Munoz M, et al: Erectile response to visual erotic stimuli before and after intracavernosal papaverine, and its relationship to nocturnal penile tumescence and psychometric assessment. Br J Urol 1991:68:629-638.

Barry JM, Blank B, Boileau M: Nocturnal penile tumescence monitoring with stamps. Urology 1980;15:171-172.

Bemelmans BL, Hendrikx LB, Koldewijn EL, et al: Comparison of biothesiometry and neuro-urophysiological investigations for the clinical evaluation of patients with erectile dysfunction. J Urol 1995; 153:1483-1486.

Benson CB, Aruny JW, Viekers MA Jr: Correlation of duplex sonography with arteriography in patients with erectile dysfunction. AJR Am J Roentgenol 1993;160:65-69.

Benson CB, Vickers MA: Sexual impotence caused by vascular disease: Diagnosis with duplex sonography. AJR Am J Roentgenol 1989; 153:1149-1153.

Bernstein MR, Schnall MD, Stolpen AH, et al: Gadolinium enhanced three dimensional magnetic resonance angiography of pelvic vasculature in post-traumatic impotence. (Abstract.) J Urol 1998;159:A999.

Blander DS, Sanchez-Ortiz RF, Broderick GA: Sex inventories: Can questionnaires replace erectile dysfunction testing? Urology 1999;54: 719-723.

Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, et al: Sildenafil: An orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dyfunction. Int J Impot Res 1996;8:47-52.

Bornman MS, du Plessis DJ, Ligthelm AJ, et al: Histological changes in the penis of the Chacma baboon–a model to study aging penile vascular impotence. J Med Primatol 1985:14:13-18.

Bradley WE, Timm GW, Gallagher JM, et al: New method for continuous measurement of nocturnal penile tumescence and rigidity. Urology 1985;26:4-9.

Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN: Loss of circadian rhythmicity in blood tetosterone levels with aging in normal men. J Clin Endocrinol Metab 1983;56:1278-1281.

Breza J, Aboseif SR, Orvis BR, et al: Detailed anatomy of penile neurovascular structure: Surgical significance. J Urol 1989;141:437-441.

Brock G, Nunes L, Padma-Nathan H, et al: Nitric oxide synthase: A new diagnotic tool for neurogenic impotence. Urology 1993;42:412-417.

Brock J, Lue TF: Impotence: A patient's goal-directed approach. In Stamey T (ed): Monographs in Urology 1992;13:99.

Broderick GA, Arger P: Duplex Doppler ultrasonography: Noninvasive assessment of penile anatomy and function. Semin Roentgenol 1993; 28:43-56.

Broderick GA, Lue TF: The penile blood flow study: Evaluation of vasculogenic impotence. In Jonas U, Thon WF, Stief CG (eds): Erectile Dysfunction. Berlin, Springer-Verlag, 1991, pp 126-136.

Burris AS, Banks SM, Sherins RJ: Quantitative assessment of nocturnal penile tumescence and rigidity in normal men using a home monitor. J Androl 1989;10:492-497.

Buvat J, Lemaire A: Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: Clinical significance and cost-effective strategy. J Urol 1997;158:1764-1767.

Carani C, Bancroft J, Granata A, et al: Testosterone and erectile function, nocturnal penile tumescence and rigidity, and erectile response to visual erotic stimuli in hypogonadal and eugonadal men. Psychoneuroendocrinology 1992;17:647-654.

Carone R, Bodo G: [Neurological evaluation of erectile impotence.] Arch Ital Urol Androl 1994;66:207-209.

Carroll JL, Ellis D, Bagley DH: Impotence in the elderly: Evaluation of erectile failure in men older than seventy years of age. Jefferson Sexual Function Center. Urology 1992;39:226-230.

Carter JN, Tyson JE, Tolis G, et al: Prolactin-screening tumors and hypogonadism in 22 men. N Engl J Med 1978;299:847-852.

Chung WS, Choi HK: Erotic erection versus nocturnal erection. J Urol 1990;143:294-297.

Cilurzo P, Canale D, Turchi P, et al: [The RigiScan system in the diagnosis of male sexual impotence.] Arch Ital Urol Nefrol Androl 1992; 64(Suppl 2):81-85.

Condra M, Fenemore J, Reid K, et al: Screening impotence by home nocturnal tumescence self-monitoring. Br J Clin Psychol 1990;29: 439-441.

Condra M, Morales A, Surridge DH, et al: The unreliability of nocturnal penile tumescence recording as an outcome measurement in the treatment of organic impotence. J Urol 1986;135:280-282.

Cormio L, Nisen H, Selvaggi FP, et al: A positive pharmacological erection test does not rule out arteriogenic erectile dysfunction. J Urol 1996;156:1628-1630.

Corty EW, Althof SE, Kurit DM: The reliability and validity of a sexual functioning questionnaire. J Sex Marital Ther 1996:22:27-34.

Daffertshofer M, Linden D, Syren M, et al: Assessment of local sympathetic function in patients with erectile dysfunction. Int J Impot Res 1994:6:213-225.

Davis-Joseph B, Tieter L, Melman A: Accuracy of the initial history and physical examination to establish the etiology of erectile dysfunction. Urology 1995:45:498-502.

de la Taille A, Delmas V, Amar E, et al: Reasons of dropout from short- and long-term self-injection therapy for impotence. Eur Urol 1999; 35:312-317.

Derogatis LR, Melisaratos N: The DSFI: A multidimensional measure of sexual functioning. J Sex Marital Ther 1979;5:244.

Dettmers C, van Ahlen H, Faust H, et al: Evaluation of erectile dysfunction with the sympathetic skin response in comparison to bulbocavernosus reflex and somaosensory evoked poentials of the pudendal nerve. Electromyogr Clin Neurophysiol 1994;34:437-444.

deWolfe VG: Noninvasive vascular evaluation. In Montague DK (ed): Disorders of Male Sexual Function. Chicago, Year Book Medical, 1988, pp 44-59.

Diedrich GK, Stock W, LoPiccolo J: A study on the mechanical reliability of the Dacomed snap gauge: Implications for the differentiation between organic and psychogenic impotence. Arch Sex Behav 1992; 21:509-523.

Djamilian M, Stief CG, Hartmann U, et al: Predictive value of real-time RigiScan monitoring for the etiology of organogenic impotence. J Urol 1993;149:1269-1271.

Donatucci CF, Lue TF: The combined intracavernous injection and stimulation test: Diagnostic accuracy. J Urol 1992;148:61-62.

Ellis WJ, Grayhack JT: Sexual function in aging males after orchiectomy and estrogen therapy. J Urol 1963;89:895.

Fineman KR, Rettinger HI: Development of the male function profile/impotence quest questionnaire. Psychol Rep 1991;68:1151-1175.

Fischer C: Cycle of penile erection synchronous with dreaming sleep. Arch Gen Psychiatry 1965:12:29.

Fitzgerald SW, Erickson SJ, Foley WD, et al: Color Doppler sonography in the evaluation of erectile dysfunction: Patterns of temporal response to papaverine. AJR Am J Roentgenol 1991;157:331-336.

Friedman DE, Clare AW, Rees LH, et al: Should impotent males who have no clinical evidence of hypogonadism have routine endocrine screening? Lance 1986;1:1041.

Geisser ME, Murray FT, Cohen MS, et al: Use of the Florida Sexual History Questionnaire to differentiate primary organic from primary psychogenic impotence. J Androl 1993;14:298-303.

Gerstenberg TC, Bradley WE: Nerve conduction velocity measurement of dorsal nerve of penis in normal and impotent males. Urology 1983; 21:90-92.

Ghezzi A, Malvestiti GM, Baldini S, et al: Erectile impotence in multiple sclerosis: A neurophysiological study. J Neurol 1995:242:123-126.

Ginestié JF, Romieu A: Radiologic Exploration of Impotence. Boston, Martinus Nijhoff, 1978.

Glass JM, Vale JA, Belcaro G, et al: A comparison of isotope penile blood flow and colour Doppler ultrasonography in the assessment of erectile dysfunction. Br J Urol 1996;77:566.

Goldstein AM, Padma-Nathan H: The microarchitecture of the intracavernosal smooth muscle and the cavernosal fibrous skeleton. J Urol 1990;144:1144.

Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al: Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. N Engl J Med 1998;338:1397-1404.

Goldstein I, Udelson D: Axial penile rigidity: Determinants and relation to hemodynamic parameters. Int J Impot Res 1998;10(Suppl 2): S28.

Goldstein I, Krane RJ: Diagnosis and therapy of erectile dysfunction. In Campbell MF, Walsh PC (eds): Campbell's Urology, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992.

Grech P, Dave S. Cunningham DA, et al: Combined papaverine test and radionuclide penile blood flow in impotence: Method and preliminary results. Br J Urol 1992;69:408-117.

Halverson HM: Genital and sphincter behavior of the male infant. J Gen Psychol 1940;56:95.

Hartmann U: Psychological evaluation and psychometry. In Jonas U, Thon WF, Stief CG (eds): Erectile Dysfunction. Berlin, Springer-Verlag, 1991, pp 93-103.

Hatzichristou DG, Saenz de Tejada I, Kupfeman S, et al: In vivo assessment of trabecular smooth muscle tone, its application in pharmacocavernosometry and analysis of intracavernous pressure determinants. J Urol 1995;153:1126-1135.

Heaton JP, Morales A: Facts and controversies of the application of penile tumescence and rigidity: Recording for erectile dysfunction. In Hellstrom WJG (eds): Male Infertility and Sexual Dysfunction. New York, Springer-Verlag, 1997, p 579.

Herbner TE, Seftel AD, Nehra A, Goldstein I: Penile ultrasound. Semin Urol 1994;12:320-332.

Hwang TI, Liu PZ, Yang CR: Evaluation of penile dorsal arteries and deep arteries in arteriogenic impotence. J Urol 1991;146:46-49.

Hwang TI, Lin MS, Yang CR: Evaluation of vasculogenic impotence using dynamic penile washout test. J Formos Med Assoc 1990;89: 992-996.

Incrocci L, Hop WCJ, Slob AK: Visual erotic and vibrotactile stimulation and intracavernous injection in screening men with erectile dysfunction: A 3-year experience with 406 cases. Int J Impot Res 1996; 8:227-232.

Janssen E, Everaerd W, Van Lunsen RH, Oerlemans S: Validation of a psychophysiological waking erectile assessment (WEA) for the diagnosis of male erectile disorder. Urology 1994;43:686-695; discussion 695-686.

Jardin A, Wagner G, Khoury S, et al: Erectile Dysfunction: First International Consultation on Erectile Dysfunction–July 1-3, Paris, 1999. Plymouth, United Kingdom, Health Publication Ltd, 2000, pp 711-723.

Jarow JP, Pugh VW, Routh WD, Dyer RB: Comparison of penile duplex ultrasonography to pudendal arteriography: Variant penile arterial anatomy affects interpretation of duplex ultrasonography. Invest Radiol 1993;28:806-810.

Jevtich MJ, Kass M, Khawand N: Changes in the corpora cavernosa of impotent diabetics: Comparing histological with clinical findings. J Urol (Paris) 1985;91:281-285.

John H, Kacl GM, Lehmann K, et al: Clinical value of penile magnetic resonance angiography in preoperative evaluation of penile revascularization. Int J Impot Res 11:83,1999.

Johnson AR, Jarow JP: Is routine endocrine testing of impotent men necessary? J Urol 1992;147:1542-1543; discussion 1543-1544.

Junemann KP, Buhrle CP, Stief CG: Current trends in corpus cavernosum EMG–conclusions of the First International Workshop on Smooth Muscle EMG Recordings/Leiomyogram. April 15-17, 1993, Mannheim, Germany. Int J Impot Res 1993;5:105-111.

Kaneko S, Bradley WE: Evaluation of erectile dysfunction with continuous monitoring of penile rigidity. J Urol 1986;136:1026.

Kaneko K, De Mouy EH, Lee BE: Sequential contrast-enhanced MR imaging of the penis. Radiology 1994;191:75.

Kaneko S, Yachiku S, Miyata M, et al: [Continuous monitoring of penile rigidity and tumescence in Japanese without erectile dysfunction.] Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 1991;82:955-960.

Kaplan HS: The New Sex Therapy. New York, Brunner/Mazel, 1974.

Kaplan HS: The Evaluation of Sexual Disorders: Psychological and Medical Aspects. New York, Brunner/Mazel, 1983a, pp xiv, 289.

Karacan I: Clinical value of nocturnal erection in the prognosis and diagnosis of impotence. Med Aspects Hum Sexual 1970;4:27.

Karacan I: NPT/Rigidometry. In Kirby RS, Carson CC, Webster GD (eds): Impotence: Diagnosis and Management of Male Erectile Dysfunction. Oxford, Butterworth-Heinemann, 1991, pp 62-71.

Karacan I, Goodenough DR, Shapiro A: Erection cycle during sleep in relation to dream anxiety. Arch Gen Psychiatry 1966;15:183-189.

Karacan I, Hursch CJ, Williams RI: Some characteristics of nocturnal penile tumescence in elderly males. J Gerontol 1972;27:39.

Karacan I, Salis PJ, Williams RL: The role of the sleep laboratory in the diagnosis and treatment of impotence. In Williants RL, Karacon I, Moore CA (eds): Sleep Disorders: Diagnosis and Treatment, 2nd ed. New York, John Wiley & Sons, 1988.

Katlowitz NM, Albano GJ, Morales P, Golimbu M: Potentiation of drug-induced erection with audiovisual sexual stimulation. Urology 1993;41:431-434.

Kessler WO: Nocturnal penile tumescence. Urol Clin North Am 1988; 15:81-86.

Kim SC, Choi IG, Oh CH, et al: Prostacyclin-to-thromboxane A_2 ratio in arteriogenic impotence. J Urol 1990;144:1373-1375.

Kinsey AC, Pomeroy WB, Manin CE: Sexual Behavior in the Human Male. Philadelphia, WB Saunders, 1948, pp XV, 804.

Kloner RA, Zusman RM: Cardiovascular effects of sildenafil citrate and recommendations for its use. Am J Cardiol 1999;84:11n-17n.

Knispel HH, Andresen R: Evaluation of vasculogenic impotence by monitoring of cavernous oxygen tension. J Urol 1993;149:1276.

Knoll LD, Abrams JH: Application of nocturnal electrobioimpedance volumetric assessment: A feasibility study in men without erectile dysfunction. J Urol 1999a;161:1137-1140.

Knoll LD, Abrams JH: Nocturnal electrobioimpedance volumetric assessment of patients with erectile dysfunction. Urology 1999b;53: 1200-1204.

Kohler H, Sohn M, Klein CL, et al: Intracavernosal kinetics of eicosanoids and endothelin during erection: Data from human and animal studies on intrapenile and systemic prostaglandins. Int J Impot Res 1993;5:3-12.

Korenman SG, Morley JE, Mooradian AD, et al: Secondary hypogonadism in older men: Its relation to impotence. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:963-969.

Krane SM: The tumover and degradation of collagen. Ciba Found Symp 1985;114:97-110.

Kromann-Andersen B, Nielsen KK, Nordling J: Cavernosometry: Methodology and reproducibility with and without pharmacological agents in the evaluation of venous impotence. Br J Urol 1991;67:517-521.

Landwehr P: Penile vessels: Erectile dysfunction. In Wolf K-J, Fobbe F (eds): Color Duplex Sonography: Principles and Clinical Application. Stuttgart, Germany, Thieme Medical, 1995, pp 204-215.

Laumann EO, Paik A, Rosen RC: Sexual dysfunction in the United States: Prevalence and predictors. JAMA 1999;281:537.

Lee B, Sikka SC, Randrup ER, et al: Standardization of penile blood flow parameters in normal men using intracavernous prostaglandin E_1 and visual sexual stimulation. J Urol 1993;149:49-52.

Lee SW, Melman A: Comparison of new diagnostic ultrasound system (Knoll/Midus scan) with duplex ultrasound for the evaluation of erectile impotence. J Urol 1999;161:1058A.

Levine LA, Lenting EL: Use of nocturnal penile tumescence and rigidity in the evaluation of male erectile dysfunction. Urol Clin North Am 1995;22:775-788.

Levine LA, Carroll RA: Nocturnal penile tumescence and rigidity in men without complaints of erectile dysfunction using a new quantitative analysis software. J Urol 1994;152:1103-1107.

Lewis RW, King BF: Dynamic color Doppler sonography in the evaluation of penile erectile disorders. (Abstract.) Int J Impot Res 1994;6: A30.

Licht MR, Lewis RW, Wollan PC, et al: Comparison of RigiScan and sleep laboratory nocturnal penile tumescence in the diagnosis of organic impotence. J Urol 1994;154:1740-1743.

Lin JS, Lui SM, Chen CM, et al: The change of urinary 11-dehydrothromboxane B_2 and 2,3-dinor-6-keto-prostaglandin F1 alpha in arteriogenic impotence. J Urol 1992;148:311-313.

Linet OI, Ogrinc FG: Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. The Alprostadil Study Group. N Engl J Med 1996;334:873-877.

Lizza EF, Rosen RC: Definition and classification of erectile dysfuncion: Report of the Nomenclature Committee of the International Society of Impotence Research. Int J Impot Res 1999;11:141-143.

Luangkhot R, Rutchik S, Agarwal V, et al: Collagen alterations in the corpus cavernosum of men with sexual dysfunction. J Urol 1992;148: 167-471.

Lue TF: Impotence: A patient's goal-directed approach to treatment. World J Urol 1990;8:67.

Lue TF, Hricak H, Marich KW. et al: Vasculogenic impotence evaluated by high-resolution ultrasonography and pulsed Doppler spectrum analysis. Radiology 1985;155:777-781.

Lue TF, Hricak H, Schmidt RA, et al: Functional evaluation of penile veins by cavernosography in papaverine-induced erection. J Urol 1986;135:479-482.

Lue TF, Tanagho EA: Physiology of erection and pharmacological management of impotence. J Urol 1987;137:829-836.

Maas D, Jochen A, Lalande B: Age-related changes in male gonadal function: Implications for therapy. Drugs Aging 1997;11:45-60.

Maatman TJ, Montague DK: Routine endocrine screening in impotence. Urology 1986;27:499-502.

Malovrouvas D, Petraki C, Constantinidis E, et al: The contribution of cavernous body biopsy in the diagnosis and treatment of male impotence. Histol Histopathol 1994;9:427-431.

Marhall PG, Morales A, Phillips P, et al: Measuring nocturnal penile tumescence with stamps: A comparative study under sleep laboratory conditions. J Urol 1988;130:88-91.

Martins FE, Reis JP: Visual erotic stimulation test for initial screening of psychogenic erectile dysfunction: A reliable noninvasive alternative? J Urol 1997:157:134-139.

Masters WH, Johnson VE: Human Sexual Inadequacy. Boston, Little Brown. 1970, pp x, 467.

McAninch JW, Laing FC, Jeffrey RB Jr: Sonourethrography in the evaluation of urethral strictures: A preliminary report. J Urol 1988;139: 294-197.

McClure RD, Marshall L: Endocrinologic sexual dysfunction. In Singer C, Weiner WJ (eds): Sexual Dysfunction: A Neuro-Medical Approach. Armonk, NY, Futura, 1994, pp 245-273.

McMahon CG, Touma K: Predictive value of patient history and correlation of nocturnal penile tumescence, colour duplex Doppler ultrasonography and dynamic cavernosometry and cavernosography in the evaluation of erectile dysfunction. Int J Impot Res 1999b;11:47-51.

Mcllinger BC, Fried JJ, Vaughan ED: Papaverine-induced penile blood flow acceleration in impotent men measured by duplex scanning. J Urol 1990;144:897-899.

Merckx LA, De Bruyne RM, Goes E, et al: The value of dynamic color duplex scanning in the diagnosis of venogenic impotence. J Urol 1992;148:318-320.

Mersdorf A, Goldsmith PC, Diederichs W, et al: Ultrastructural change in impotent penile fissue: A comparison of 65 patients. J Urol 1991; 145:749-758.

Metro MJ, Broderick GA: Evaluating penile blood. How in the office: The accuracy of the Midus pulsed Doppler. J Urol 1999;161:1051A.

Metz P, Bengtsson J: Penile blood pressure. Scand J Urol Nephrol 1981;15:161-164.

Meuleman EJ, Bemelmans BL, Doesburg WH, et al: Penile pharmacological duplex ultrasonography: A dose-effect study comparing papaverine, papaverine/phentolamine and prostaglandin E_1. J Urol 1992a; 148:63-66.

Meuleman EJ, Bemelmans BL, van Asten WN, et al: Assessment of penile blood flow by duplex ultrasonography in 44 men with normal erectile potency in differente phases of erection. J Urol 1992b;147: 51-56.

Meuleman EJ, Broderick GA, Tan HM, et al: Clinical evaluation and the doctor-patient dialogue. In Jardin A, Wagner G, Khoury S, et al (eds): Erectile Dysfunction: First International Consultation on Erectile Dysfunction–July 1-3, Paris, 1999, Plymouth, United Kingdom. Health Publication Ltd, 2000, pp 117-138.

Meuleman EJ, Wijkstra H, Doesburg WH, Debruyne FM: Comparison of the diagnostic value of pump and gravity cavernosometry in the evaluation of the cavernous veno-occlusive mechanism. J Urol 1991; 146:1266-1270.

Michal V, Pospichal J: Phalloarteriography in the diagnosis of erectile impotence. World J Surg 1978;2:239-248.

Mohr DC, Beutler LE: Erectile dysfunction: A review of diagnostic and treatment procedures. Clin Psychol Rev 1990;10:123.

Montague DK: Editorial comments. J Urol 1990;143:1130.

Montague DK, Lakin MM: False diagnoses of venous leak impotence. J Urol 1992; 148:148-149.

Montorsi F, Guazzoni G, Barbieri L, et al: The effect of intracorporeal injection plus genital and audiovisual sexual stimulation versus second injection on penile color Doppler sonography parameters. J Urol 1996;155:536-540.

Morales A, Condra M, Owen JA, et al: Is yohimbine effective in the treatment of organic impotence? Results of a controlled trial. J Urol 1987;137:1168-1172.

Morales A, Heaton JP, Carson CC III: Andropause: A misnomer for a true clinical entity. J Urol 2000;163:705-712.

Morley JE: Clinical diagnosis of age-related testosterone deficiency. Aging Male 2000;3:S55.

Motiwala HG: Dynamic pharmacocavernosometry: A search for an ideal approach. Urol Clin 1993;51:1-8.

Mueller SC, Lue TF: Evaluation of vasculogenic impotence. Urol Clin North Am 1988;15:65-76.

Mueller SC, von Wallenberg-Pachaly H, Voges GE, et al: Comparison of selective internal iliac pharmaco-angiography, penile brachial index and duplex sonography with pulsed Doppler analysis for the evaluation of vasculogenic (arteriogenic) impotence. J Urol 1990;143: 928-932.

Munarriz RM, Yan QR, ZNehra A, et al: Blunt trauma: The pathophysiology of hemodynamic injury leading to erectile dysfunction. J Urol 1995;153:1831-1840.

Munoz MM, Bancroft J, Marshall I: The performance of the RigiScan in the measurement of penile tumescence and rigidity. Int J Impot Re 1993;5:69-76.

Naroda T, Yamanaka M, Matsushita K, et al: Evaluation of resistance index of the cavernous artery with color Doppler ultrasonography for venogenic impotence. Int J Impot Res 1994;6:D62.

Nickel JC, Morales A, Condra M, et al: Endocrine dysfunction in impotence: Incidence, significance and cost-effective screening. J Urol 1984;132:40-43.

Nofzinger EA, Thase ME, Reynolds CF III, et al: Sexual function in depressed men: Assessment by self-report, behavioral, and nocturnal

penile tumescence measures before and after treatment with cognitive behavior therapy. Arch Gen Psychiatry 1993;50:24-30.
Noldus J, Huland H: [Erectile dysfunction and hypogonadism. Is routine endocrine screening necessary?]. Urologe A 1994;33:73-75.
Nomura A, Heilbrun LK, Stemmermann GN, et al: Prediagnostic serum hormones and the risk of prostate cancer. Cancer Res 1988;48:3515-3517.
Oates CP, Pickard RS, Powell PH, et al: The use of duplex ultrasound in the assessment of arterial supply to the penis in vasculogenic impotence. J Urol 1995;153:354-357.
Ogrinc FG, Linet OI: Evaluation of real-time RigiScan monitoring in pharmacological erection. J Urol 1995;154:1356-1359.
Ohlmeyer P, Brilmayer H, Hullstrung H: Periodische Vorgange in Shalaf. Pflugers Arch 1944;248:559.
O'Leary MP, Fowler FJ, Lenderking WR, et al: A brief male sexual function inventory or urology. Urology 1995;46:697-706.
Padma-Nathan H: Evaluation of the corporal veno-occlusive mechanism: Dynamic infusion cavernosometry. Semin Intervent Radiol 1989;6:205.
Padma-Nathan H: Neurophysiological studies of sexual dysfunction. In Singer C, Weiner WJ (eds): Sexual Dysfunction: A Neuro-Medical Approach. Armonk, NY, Futura, 1994, pp 101-115.
Padma-Nathan H, Klavans S, Goldstein I, et al: The screening efficacy of PBI versus duplex ultrasound versus cavernosal artery systolic occlusion pressure. In Proceedings of the Third Biennial World Meeting on Impotence, Boston, October 6, 1988.
Pallas J, Levine S, Althof S, Risen C: A prospective study of the use of Viagra in a mental health professionals' practice. Unpublished paper presented before the Society for Sex Therapy and Research, Boston, March 5, 1999.
Pescatori ES, Hatzichristou DG, Namburi S, et al: A positive intracavernous injection test implies normal veno-occlusive but not necessarily normal arterial function: A hemodynamic study. J Urol 1994;151: 1209-1216.
Planiol T, Pourcelot L: Doppler effect study on the carotid circulation. In de Vlieger M, White DN, McCready VR (eds): Ultrasonics in Medicine. Amsterdam, Excerpta Medica, 1974, pp 104-111 .
Puech-Leao P, Chao S, Glina S, et al: Gravity cavernosometry–a simple diagnostic test for cavernosal incompetence. Br J Urol 1990;65: 391-394.
Purifoy FE, Koopmans LH, Mayes DM: Age ditferences in serum androgen levels in normal adult males. Hum Biol 1981;53:499-511.
Puyau FA, Lewis RW: Corpus cavernosography: Pressure flow and radiography. Invest Radiol 1983;18:517-522.
Quam JP, King BF, James EM, et al: Duplex and color Doppler sonographic evaluation of vasculogenic impotence. AJR Am J Roentgenol 1989;153:1141.
Rajfer J, Canan V, Dorey FJ, et al: Correlation between penile angiography and duplex scanning of cavernous arteries in impotent men. J Urol 1990;143:1128-1130.
Rajter J, Rociszewki A, Mehringer M: Prevalence of corporeal venous leakage in impotent men. J Urol 1988;140:69-71.
Reiter WJ, Pycha A, Schatzl G, et al: Serum dehydroepiandrosterone sulfate concentration in men with erectile dysfunction. Urology 2000: 55:755.
Rhee E, Osborn A, Witt M: The correlation of cavernous systolic occlusion pressure with peak velocity flow using color duplex Doppler ultrasound. J Urol 1995;153:358-360.
Rosello BM: Digital inflection rigidometry in the study of erectile dysfunction: A new technique. Arch Esp Urol 1996;49:221.
Rosen MP, Greenfield AJ, Walker TG, et al: Arteriogenic impotence: Findings in 195 impotent men examined with selective internal pudendal angiography. Young Investigator's Award. Radiology 1990: 174:1043-1048.
Rosen RC: Management of complicated and treatment-refractory ED: Clinical issues and guidelines. Int J Impot Res 2000;12:s59-s60.
Rosen RC, Capelleri JC, Smith MD, et al: Development and evaluation of an abridged 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile function. Int J Impot Res 1999;11:319.
Rosen RC, Goldstein I, Padma-Nathan H, et al: Process of Care Model for the Evaluation and Treatment of Erectile Dysfunction. A CME activity made possible through an unrestricted educational grant from Pfizer, US Pharmaceutical, Inc. Edited by University of Medicine and Dentistry of New Jersey–Robert Wood Johnson Medical School, 1998.
Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al: The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dyfunction. Urology 1997;49:822-830.
Rossello BM: Digital inflection rigidometry in the study of erectile dysfunction: A new technique. Arch Esp Urol 1996;49:221.
Rossman B, Mieza M, Melman A: Penile vein ligation for corporeal incompetence: An evaluation of short-term and long-term results. J Urol 1990;144:679-682.
Rowland DL, den Ouden AH, Slob AK: The use of vibrotactile stimulation for determining sexual potency in the laboratory in men with erectile problems: Methodological considerations. Int J Impot Res 1994;6:153-161.
Rudnick J, Bodecker R, Weidner W: Significance of the intracavernosal pharmacological injection test, pharmacocavernosography, artificial erection and cavernosometry in the diagnosis of venous leakage. Urol Int 1991;46:338-343.
Russo C, Furland PM, Rolle L, Fontana D: Psychological problems related to the sexual stimulation video (SSV) test in the diagnosis of erectile disorders. Arch Ital Urol Androl 1994;66:201.
Saenz de Tejada I, Goldstein I, Azadzoi K, et al: Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. N Engl J Med 1989;320:1025-1030.
Saenz de Tejada I, Moroukian P, Tessier J, et al: Trabecular smooth muscle modulates the capacitor function of the penis: Studies on a rabbit model. Am J Physiol 1991:260:H1590-H1595.
Sakheim DK, Barlow DH, Abrahamson DJ, et al: Distinguishing between organogenic and psychogenic erectile dysfunction. Behav Res Ther 1987:25:379-390.
Sarteschi LM, Montorsi F, Fabris FM, et al: Cavernous arterial and arteriolar circulation in patients with erectile dysfunction: A power Doppler study. J Urol 1998:159:428-432.
Sattar AA, Wery D, Golzitrian J, et al: Correlation of nocturnal penile tumescence monitoring duplex ultrasonography and infusion cavernosometry for the diagnosis of erectile dysfunction. J Urol 1996;155: 1274-1276.
Schwartz AN, Lowe M, Berger RE, et al: Assessment of normal and abnormal erectile function: Color Doppler flow sonography versus conventional technique. Radiology 1991;180:105-109.
Shabsigh R: Efficacy of sildenafil is not attected by etiology of erectile dysfunction. Int J Impot Res 1998:10:S32.
Shabsigh R, Alexandre L, Nielsen HB, et al: Economical aspects of erectile dysfunction. In Jardin A, Wagner G, Khoury S, et al (eds): Erectile Dysfunction: First International Consultation on Erectile Dysfunction–July 1-3, Paris, 1999. Plymouth, United Kingdom, Health Publication Ltd, 2000. pp 55-64.
Shabsigh R, Fishman IJ, Shotland Y, et al: Comparison of penile duplex ultrasonography with nocturnal penile tumescence monitoring for the evaluation of erectile impotence. J Urol 1990:143:924-9'7.
Shabsigh R, Fishman IJ, Toombs BD, et al: Venous leak: Anatomical and physiological observations. J Urol 1991:146:1260-1265.
Shirai M, Ishii N: Hemodynamics of erection in man. Arch Androl 1981:6:27-32.
Shirai M, Ishii N, Mitsukawa S, et al: Hemodynamic mechanism of erection in the human penis. Arch Androl 1978;1:345-349.
Slob AK, Koning S, Dohle GR, et al: The efficacy of papaverine and phentolamine and prostaglandin E_1 compared in psychophysiological diagnostic screening. Scand J Sexol 1999:2:73.
Smith EM, Netto IC, Gladder KH, et al: Role of radionuclide phallogram in therapeutic decision-making for erectile dysfunction. Urology 1998: 51 (SA Suppl):175.
Speckens AE, Hengeveld MW, Lycklama a Nijeholt GA, et al: Discrimination between psychogenic and organic erectile dysfunction. J Pychosom Res 1993;37:135-145.
Steers WD: Impotence evaluation. J Urol 1993;149:1284.
Stehling MK, Liu L, Laub G, et al: Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography of the pelvis in patients with erectile impotence. Magma 1997;5:247-254.
Stief CG, Djamilian M, Anton P, et al: Single potential analyisis of cavernous electrical activity in impotent patients: A possible diagnostic method for autonomic cavernous dysfunction and cavernous smooth muscle degeneration. J Urol 1991;146:771-776.
Strief CG, Junemann KP, Kellner B, et al: Consensus and progres in corpus cavernosum-EMG (CC-EMG). Int J Impot Res 1994;6:177-182.
Struyven J, Gregoir W, Giannakopoulos X, et al: Selective pudendal arteriography. Eur Urol 1979;5:233-242.

Udelson D, Park K, Sadeghi-Nejad H, et al: Axial penile buckling forces vs RigiScan radial rigidity as a function of intracavernosal pressure: Why RigiScan does not predict functional erections in individual patients. Int J Impot Res 1999;11:327-337: discussion 37-39.
Valji K, Bookstein JJ: Diagnosis of arteriogenic impotence: Efficacy of duplex sonography as a screening tool. AJR Am J Roentgenol 1993; 160:65-69.
Vermeulen A: The male climacterium. Ann Med 1993:25:531-534.
Vermeulen A, Kaufman JM: Ageing of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. Horm Res 1995:43:25-28.
Vickers MA, Benson CB, Richie JP: High resolution ultrasonography and pulsed wave Doppler for detection of corporovenous incompetence in erectile dysfunction. J Urol 1990; 143:1125-1127.
Virag R: (Unstable erection due to venous insufficiency. Diagnosis and surgical correction. 10 cases with a mean follow-up 12 months [author´s transl]). J Mal Vasc 1981;6:121-124.
Virag R, Frydman D, Legman M, et al: Intracavernous injection of papaverine as a diagnostic and therapeutic method in erectile failure. Angiology 1984;35:79-87.
Vodusek DB, Ravnik-Oblak M, Oblak C: Pudendal versus limb nerve electrophysiological abnormalities in diabetics with erectile dysfunction. Int J Impot Res 1993;5:37-42.
Wagner G: Methods of differential diagnosis of psychogenic and organic erectile failure. In Wagner G, Green R (eds): Impotence: Physiological, psychological, and surgical diagnosis and treatment: Perspectives in sexuality. New York, Plenum, 1981, pp 89-130.
Wagner G, Gerstenberg T, Levin RJ: Electrical activity of corpus cavernosum during flaccidity and erection of the human penis: A new diagnostic method? J Urol 1989:142:723-725.
Wagner G, Uhrenholdt A: Blood flow measurement by the clearance methods in the human corpus cavernosum in the flaccid and erect states. In Zorgniotti AW, Gorris G (eds): Vasculogenic Impotence. Proceedings of the First International Conference on the Corpus Cavernosum Revascularization. Springfield, III, Charles C Thomas, 1980. Pp 411-416.
Walsh PC, Partin AW, Epstein JI: Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: Results at 10 years. J Urol 1994;152:1831-1836.
Wasserman MD, Pollak CP, Spielman AJ, et al: The differential diagnosis of impotence: The measurement of nocturnal penile tumescence. JAMA 1980;243:2038-2042.
Weideman CL, Northcutt RC: Endocrine aspects of impotence. Urol Clin North Am 1981:8:143-151.
Wein AJ, Fishkin R, Carpiniello VL, et al: Expansion without significant rigidity during nocturnal penile tumescence testing: A potential source of misinterpretation. J Urol 1981;126:343-344.
Wespes E, Delcour C, Struyven J, et al: Cavernometry-cavernography: Its role in organic impotence. Eur Urol 1984;10:229-232.
Wespes E, Delcour C, Struyven J, et al: Pharmacocavernometry-cavernography in impotence. Br J Urol 1986;58:429-433.
Wespes E, Goes PM, Schiffmann S, et al: Computerized analysis of smooth muscle fibers in potent and impotent patients. J Urol 1991; 146:1015-1017.
Wespes E, Moreira de Goes P, Schulman C: Vascular impotence: Focal or diffuse penile disease. J Urol 1992;148:1435-1436.
Yu GW, Schwab FJ, Melograna FS, et al: Preoperative and postoperative dynamic cavernosography and cavernosometry: Objective assessment of venous ligation for impotence. J Urol 1992;147:618-622.
Zeiss AM, Davies HD, Wood M, et al: The incidence and correlates of erectile problems in patients with Alzheimer's disease. Arch Sex Behav 1990;19:325-331.
Zgur T, Vodusek DB, Krzan M, et al: Autonomic system dysfunction in moderate diabetic polyneuropathy assessed by sympathetic skin response and Valsalva index. Electromyogr Clin Neurophysiol 1993:33: 433-439.
Zimmern P, Leach GE, Yao J, et al: [Criteria of RigiScan normalcy in aged men]. Prog Urol 999;9:37-44.

Tratamiento no quirúrgico de la disfunción eréctil

Adaikan PG, Kottegoda SR, Ratnam SS: Is vasoactive intestinal polypeptide the principal transmitter unvolved in human penile erection? J Urol 1986;135:638-640.
Ajayi AA, Mathur R, Halushka PV: Testosterone increases human platelet thromboxane A_2 receptor density and aggregation responses. Circulation 1995;91:2742-2747.
Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB: Cardiovascular disease risk profiles. Am Heart J 1991;121:293-298.
Armstrong DK, Convery A, Dinsmore WW: Intracavernosal papaverine and phentolamine for the medical management of erectile dysfunction in a genitourinary clinic. Int J STD AIDS 1993;4:214-216.
Bagatell CJ, Bremner WJ: Androgens in men–uses and abuses. N Engl J Med 1996;334:707-714.
Bahren W, Gall H, Scherb W, et al: Arterial anatomy and arteriographic diagnosis of arteriogenic impotence. Cardiovasc Intervent Radiol 1988;11:195-210.
Barada JH, Bennett AH: A computerized database for outcome analysis in impotent patients treated with intracavernous papaverine/phentolamine/PGE. (Abstract.) J Urol 1991;145:232A.
Barada JH, McKimmy RM: Vasoactive pharmacotherapy. In Bennett AH (ed): Impotence: Diagnosis and Management of Erectile Dysfunction. Philadelphia, WB Saunders, 1994.
Behere HM: Prostate volume in treated and untreated hypogonadal men in comparison to age matched controls. Clin Endocrinol 1994;40: 341-346.
Bennett AH, Carpenter AJ, Barada JH: An improved vasoactive drug combination for a pharmacological erection program. J Urol 1991; 146:1564-1565.
Bondil P: [The combination of oral trazodone-moxisylyte: diagnostic and therapeutic value in impotence. Report of 110 cases]. Prog Urol 1992;2:671-674.
Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, et al: Sildenafil: An orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. Int J Impot Res 1996,8:47-52.
Brading AF, Burdyga TV, Scripnyuk ZD: The effects of papaverine on the electrical and mechanical activity of the guinea-pig ureter. J Physiol 1983;334:79-89.
Brindley GS: Cavernosal alpha-blockade: A new technique for investigating and treating erectile impotence. Br J Psychiatry 1983;143:332-337.
Brock G, Nunes L, Padma-Nathan H, et al: Nitric oxide synthase: A new diagnostic tool for neurogenic impotence. Urology 1993;42:412-417.
Broderick GA: Bicycle seats and penile blood flow: Does the type of saddle matter? (Abstract.) J Urol 1999;161:A685.
Bucher A, Mrstik C, Stogemmayer F: Therapeutic effect of PGE, in the treatment of erectile dysfunction. Aktuel Urol 1990,21:17.
Buvat J, Buvat-Herbaut M, Lemaire A, Marcolin G: [Treatment of impotence with intracavernous auto-injections: Moxisylyte diminishes the risks compared to papaverine.] Contracept Fertil Sex 1993;21: 173-176.
Buvat J, Lemaire A, Buvat-Herbaut M, Marcolin G: Safety of intracavernous injections using an alpha-blocking agent. J Urol 1989;141: 1364-1367.
Canale D, Cilurzo P, Giorgi PM, Menchini Fabris GF: [Transdermal therapy of erectile insufficiency.] Arch Ital Urol Nefrol Androl 1992; 64:263-266.
Casper RC, Redmond DE, Katz MM, et al: Somatic symptoms in primary affective disorder: Presence and relationship to the classification of depression. Arch Gen Psychiatry 1985;42:1098-1104.
Cavallini G. Minoxidil versus nitroglycerin: A prospective double-blind controlled trial in transcutaneous erection facilitation for organic impotence. J Urol 1991;146:50-53.
Chandeck Montesa K, Chen Jimenez J, Tamayo JC, et al: [Prospective study of the effectiveness and side effects of intracavernous prostaglandin E, versus papaverine or papaverine phentolamine in the diagnosis and treatment of erection dysfunction. Review of the literature.] Actas Urol Esp 1992;16:208-216.
Cheitlin MD, Hutter AM, Brindis RG, et al: ACC/AHA expert consensus document: Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. American College of Cardiology/American Heart Association. J Am Coll Cardiol 1999;33:273-282.
Chen J, Wollman Y, Chernichovsky T, et al: Effect of oral administration of high-dose nitric oxide donor L-arginine in men with organic erectile dysfunction: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. BJU Int 1999;83:269-273.
Claes H, Baert L: Pelvic floor exercise versus surgery in the treatment of impotence. Br J Urol 1993;71:52-57.
Claes H, van Hove J, van de Voorde W, et al: Pelvi-perineal rehabilitation for dysfunctioning erections: A clinical and anatomo-physiologic study. Int J Impot Res 1993;5:13-26.

Cookson MS, Nadig PW: Long-term results with vacuum constriction device. J Urol 1993;149:290-294.

Cooper CS, Perry PJ, Sparks AE, et al: Effect of exogenous testosterone on prostate volume, serum and semen prostate specific antigen levels in healthy young men. J Urol 1998;159:441-443.

Corriere JN, Fishman IJ, Benson GS, Carlton CE: Development of fibrotic penile lesions secondary to the intracorporeal injection of vasoactive agents. J Urol 1988;140:615-617.

Danjou P, Alexandre L, Warot D, et al: Assessment of erectogenic properties of apomorphine and yohimbine in man. Br J Clin Pharmacol 1988;26:733-739.

de la Taille A, Delmas V, Amar E, Boccon-Gibod L: Reasons of dropout from short- and long-term self-injection therapy for impotence. Eur Urol 1999;35:312-317.

Derouet H, Caspari D, Rohde V, et al: Treatment of erectile dysfunction with external vacuum devices. Andrologia 1999;31(Suppl 1):89-94.

Djamilian M, Stief CG, Hartmann U, Jonas U: Predictive value of real-time RigiScan monitoring for the etiology of organogenic impotence. J Urol 1993;149:1269-1271.

Dutta TC, Eid JF: Vacuum constriction devices for erectile dysfunction: A long-term, prospective study of patients with mild, moderate, and severe dysfunction. Urology 1999;54:891-893.

Ernst E, Pinler MH: Yohimbine for erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Urol 1998; 159:433-436.

Fava M, Rankin MA, Alpert JE, et al: An open trial of oral sildenatil in antidepressant-induced sexual dysfunction. Psychother Psychosom 1998;67:328-331.

Floth A, Schramek P: Intracavernous injection of prostaglandin E_1 un combination with papaverine: Enhanced effectiveness in comparison with papaverine plus phentolamine and prostaglandin E_1 alone. J Urol 1991;145:56-59.

Gerber GS, Levine LA: Pharmacological erection program using prostaglandin E_1. J Urol 1991;146:786-789.

Gerstenberg TC, Metz P, Ottesen B, Fahrenkrug J: Intracavernous self-injection with vasoactive intestinal polypeptide and phentolamine in the management of erectile failure. J Urol 1992;147:1277-1279.

Goldstein I, Borges FD, Fitch WP, et al: Rescuing the failed papaverine/phentolamine erection: A proposed synergistic action of papaverine, phentolamine, and PGE_1. (Abstract.) J Urol 1990;143:403A.

Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al: Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. N Engl J Med 1998;338:1397-1404.

Goldstein I, Payton T, Padma-Nathan H: Therapeutic roles of intracavernosal papaverine. Cardiovasc Intervent Radiol 1988;11:237-239.

Coldstein I, Vasomax Study Group: Efficacy and safety of oral phentolamine (Vasomax) for the treatment of minimal erectile dysfunction. (Abstract.) J Urol 1998;159:A919.

Grimm RH, Grandits GA, Prineas RJ, et al: Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). Hypertension 1997;29:8-14.

Govier FE, Jonsson E, Kramer-Levien D: Oral terbutaline for the treatment of priapism. J Urol 1994;151:878-879.

Gutai J, LaPorte R, Kuller L, et al: Plasma testosterone, high density lipoprotein cholesterol and other lipoprotein fractions. Am J Cardiol 1981;48:897-902.

Guthrie RM, Siegel RL: Effect of Cardura (doxazosin) therapy on symptoms of benign prostatic hyperplasia and sexual function in hypertensive patients. Br J Urol 1997;80:217.

Gwinup G: Oral phentolamine in nonspecific erectile insufficiency. Ann Intern Med 1988;109:162-163.

Heaton JP, Adams MA, Morales A: A therapeutic taxonomy of treatments for erectile dysfunction: An evolutionary imperative. Int J Impot Res 1997;9:115-121.

Heaton JP, Morales A, Adams MA, et al: Recovery of erectile function by the oral administration of apomorphine. Urology 1995;45:200-206.

Heaton JP, Morales A, Owen J, et al: Topical glyceryltrinitrate causes measurable penile arterial dilation in impotent men. J Urol 1990;143: 729-731.

Hedlund H, Andersson KE: Contraction and relaxation induced by some prostanoids in isolated human penile erectile tissue and cavernous artery. J Urol 1985;134:1245-1250.

Hellstrom WJ, Bennett AH, Gesundheit N, et al: A double-blind, placebo-controlled evaluation of the erectile response to transurethral alprostadil. Urology 1996;48:851-856.

Hengeveld MW: Erectile dysfunction: A sexological and psychiatric review. World J Urol 1983;1:227.

Ishii N, Watanabe H, Irisawa C, et al: [Studies on male sexual impotence. Report 18. Therapeutic trial with prostaglandin E_1 for organic impotence.] Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 1986;77:954-962.

Juenemann KP, Alken P: Pharmacotherapy of erectile dysfunction: A review. Int J Impot Res 1989;1:71.

Juenemann KP, Lue TF, Fournier GR, Tanagho EA: Hemodynamics of papaverine- and phentolamine-induced penile erection. J Urol 1986;136:158-161.

Kapoor VK, Chahal AS, Jyoti SP, et al: Intracavernous papaverine for impotence in spinal cord injured patients. Paraplegia 1993;31:675-677.

Kerfoot WW, Carson CC: Pharmacologically induced erections among geriatric men. J Urol 1991;146:1022-1024.

Kiely EA, Bloom SR, Williams G: Penile response to intracavernosal vasoactive intestinal polypeptide alone and in combination with other vasoactive agents . Br J Urol 1989;64:191-194.

Kim JH, Klyachkin ML, Svendsen E, et al: Experimental hypercholesterolemia in rabbits induces cavernosal atherosclerosis with endothelial and smooth muscle cell dysfunction. J Urol 1994;151:198-205.

Kloner RA, Zusman RM: Cardiovascular effects of sildenafil citrate and recommendations for its use. Am J Cardiol 1999;84:11n-17n.

Korenman SG, Viosca SP: Use of a vacuum tumescence device in the management of impotence in men with a history of penile implant or severe pelvic disease. J Am Geriatr Soc 1992;40:61-64.

Kurzrok R, Lieb CC: Biochemical studies of human semen: II. The action of semen on the human uterus. Proc Soc Exp Biol Med 1930;28: 268.

Lal S, Isaac I, Pilapil C, et al: Effect of apomorphine on melatonin secretion in normal subjects. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1987;11:229-233.

Lee LM, Stevenson RW, Szasz G: Prostaglandin E_1 versus phentolamine/papaverine for the treatment of erectile impotence: A double-blind comparison. J Urol 1989;141:549-550.

Linet OI, Neff LL: Intracavernous prostaglandin E_1 in erectile dysfunction. Clin Invest 1994;72:139-149.

Linet OI, Ogrinc FG: Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. The Alprostadil Study Group. N Engl J Med 1996;334:873-877.

Lomas GM, Jarow JP: Risk factors for papaverine-induced priapism. J Urol 1992;147:1280-1281.

LoPiccolo J, Stock WE: Treatment of sexual dysfunction. J Consult Clin Psychol 1986;54:158-167.

Lui SM, Lin JS: Treatment of impotence: Comparison between the efficacy and safety of intracavernous injection of papaverine plus phentolamine (Regitine) and prostaglandin E_1. Int J Impot Res 1990;1: 147.

Maniam P, Seftel AD, Corty EW, et al: Nocturnal penile tumescence activity unchanged after long-term intracavernous injection therapy. J Urol 2001;165:830-832; discussion 2-3.

Mammar JL, DeBenedictis TJ, Praiss DE: The use of a vacuum constrictor device to augment a partial erection following an intracavernous injection. J Urol 1988;140:975-979.

Marshall GA, Breza J, Lue TF: Improved hemodynamic response after long-term intracavernous injection for impotence. Urology 1994;43: 844-848.

Martinez-Pineiro L, Lopez-Tello J, Alonso Dorrego JM, et al: Preliminary results of a comparative study with intracavernous sodium nitropruside and proslaglandin E_1 in patients with erectile dysfunction. J Urol 1995;153:1487-1490.

McMahon CG: A comparison of the response to the intracavernous injection of a combination of papaverine and phentolamine, prostaglandin E_1, and a combination of all three agents in the management of impotence. Int J Impot Res 1991:3:113.

McMahon CG, Samali R, Johnson H: Treatment of intracorporeal injection nonresponse with sildenafil alone or in combination with triple agent intracorporeal injection therapy. J Urol 1999;162:1992-1997; discussion 1997-1998.

Meinhardt W, Kropman RF, Vermeij P, et al: The influence of medication on erectile function. Int J Impot Res 1997;9:17-26.

Montejo-Gonzalez AL, Llorca G, Izquierdo JA, et al: SSRI-induced sexual dysfunction: Fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine

in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. J Sex Marital Ther 1997;23:176-194.
Montorsi F, Guazzoni G, Bergamaschi F, et al: Four-drug intracavernous therapy for impotence due to corporeal veno-occlusive dysfunction. J Urol 1993b; 149:1291-1295.
Montorsi F, Strambi LF, Guazzoni G, et al: Effect of yohimbine-trazodone on psychogenic impotence: A randomized, double-blind. placebo-controlled study. Urology 1994:44:732-736.
Morales A, Condra M, Owen JA, et al: Is yohimbine effective in the treatment of organic impotence? Results of a controlled trial. J Urol 1987;137:1168-1172.
Morales A, Johnston B. Heaton JP, Lundie M: Testosterone supplementation tor hypogonadal impotence: Assessment of biochemical measure and therapeutic outcome. J Urol 1997;157:849-854.
Morales A, Heaton JW: Hormonal erectile dysfunction: Evaluation and Management. Urol Clin North Am 2001:28:279.
Morales A, Johnston B, Heaton JW, Clark A: Oral androgens in the treatment of hypogonadal impotent men. J Urol 1994;152:115.
Morales A, Surridge DH, Marshall PG, Fenemore J: Nonhormonal pharmacological treatment of organic impotence. J Urol 1982;128: 45-47.
Morgentaler A, Bruning CO, DeWolf WC: Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. JAMA 1996;276:1904-1906.
Morley JE, Perry HM, Kaiser FE, et al: Effects of testosterone replacement therapy in old hypogonadal males: A preliminary study. J Am Geriatr Soc 1993;41:149-152.
Mulhall JP, Daller M, Traish AM, et al: Intracavernosal forskolin: Role in management of vasculogenic impotence resistant to standard 3-agent pharmacotherapy. J Urol 1997:158:1752-1758: discucsion 1758-1759.
Munarriz RM, Yan QR, ZNehra A. et al: Blunt trauma: The pathophyiology of hemodynamic injury leading to erectile dysfunction. J Urol 1995:153:1831-1840.
National Institutes of Health Consensus Conference: Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA 1993:270:83-90.
Nayal W, Schwarzer U, Klotz T, et al: Influences of gym excercises on the penile oxygen pressure. J Urol 1999;161:A693.
Nelson JC, Chamey DS: The symptoms of major depressive illness. Am J Psychiatry 1981:138:1-13.
Netto Junior NR, Claro J: The importance of hyperprolactinemia in impotence. Rev Paul Med 1993;111:454-455.
Nieschlag E, Behre HM: Pharmacological and clinical uses of testosterone. In Nieschlag E, Behre HM (eds): Testosterone: Action, Deficiency. Substitution, 2nd ed. Berlin, Springer-Verlag, 1998, pp 294-321.
Nomura A, Heilbrun LK, Stemmermann GN, Judd HL: Prediagnostic serum hormones and the risk of prostate cancer. Cancer Res 1988;48: 3515-3517.
Numberg HC, Hensley PL, Lauriello J: Sildenafil in the treatment of sexual dysfunction induced by selective serotonin reuptake inhibitors. CNS Drugs 2000;13:321-335.
Nurnberg HG, Lauriello J, Hensley PL, et al: Sildenafil for iatrogenic serotonergic antidepressant medication-induced sexual dysfunction in 4 patients. J Clin Psychiatry 1999;60:33-35.
Padma-Nathan H, Hellstrom WJ, Kaiser FE. et al: Treatment of men with erectole dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group. N Engl J Med 1997;336:1-7.
Padma-Nathan H, Keller T, Poppiti R, et al: Hemodynamic effects of intraurethral alprostadil: The Mediated Urethral System for Erection. J Urol 1994;151:A354.
Pastorini S, Marino G, Cocimano V, et al: [Complications of intracavernous pharmacologic infusion in impotence. Long-term results.] Minerva Urol Nefrol 1993;45:109-112.
Porst H: The potential of sildenafil for salvage therapy in severe male impotence. Int J Impot Res 1998;10:S67.
Porst H: Prostaglandin E_1 and the nitric oxide donor linsidomine for erectile failure: A diagnostic comparative study of 40 patients. J Urol 1993; 149:1280-1283.
Porst H: The rationale for prostaglandin E_1 in erectile failure: A survey of worldwide experience. J Urol 1996:155:802-815.
Porst H, van Ahlen H, Block T, et al: Intracavernous self-injection of prostaglandin E_1 in the therapy of erectile dysfunction. Vasa Suppl 1989;28:50-56.
Reid K, Surridge DH, Morals A, et al: Double-blind trial of yohimbine in treatment of psychogenic impotence. Lancet 1987;2:421-423.
Rosen RC, Lane RM, Menace M: Effects of SSRIs on sexual function: A critical review. J Clin Psychopharmacol 1999;19:67-85.
Roy AC, Adaikan PG, Sen DK, Ratnam SS: Prostaglandin 15-hydroxydehydrogenase activity in human penile corpora cavernosa and its significance in prostaglandin-mediated penile erection. Br J Urol 1989;64:180-182.
Saenz de Tejada I, Moroukian P, Tessier J, et al: Trabecular smooth muscle modulates the capacitor function of the penis: Studies on a rabbit model. Am J Physiol 1991;260:H1590-H1595.
Sandhu D, Curless E, Dean J, et al: A double-blind, placebo-controlled study of intracavernosal vasoactive intestinal polypeptide and phentolamine mesylate in a novel auto-injector for the treatment of nonpsychogenic-erectile dysfunction. Int J Impot Res 1999:11:91-97.
Schneider BK, Pickett CK, Zwillich CW, et al: Influence of testosterone on breathing during sleep. J Appl Physiol 1986;61:618-623.
Schramek P, Plas EG, Hubner WA, Pfluger H: Intracavernous injection of prostaglandin E_1 plus procaine in the treatment of erectile dysfunction. J Urol 1994;152:1108-1110.
Schwarer U, Wolfgang W, Bin-Saleh A, et al: Genital numbness and impotence rate in long distance cyclists. J Urol 1999:161:A686.
Seftel AD, Althof SE: Rapid ejaculation. Sex Dysfunct Med 2000;2:10-13.
Sidi AA, Becher EF, Zhang G, Lewis JH: Patient acceplance of and satisfaction with an external negative pressure device for impotence. J Urol 1990;144:1154-1156.
Sidi AA, Lewis JH: Clinical trial of a simplified vacuum erection device for impotence treatment. Urology 1992;39:526-528.
Slackl W, Hasun R, Marberger M: Intracavernous injection of prostaglandin E_1 in impotent men. J Urol 1988;140:66-68.
Stief CG. Benard F, Bosch RJ, et al: A possible role for calcitonin-generelated peptide in the regulation of the smooth muscle tone of the bladder and penis. J Urol 1990:143:392-397.
Stief CG, Wetterauer U: Erectile responses to intracavernous papaverine and phentolamine: Comparison of single and combined delivery. J Urol 1988;140:1415-1416.
Tanaka T: Papaverine hydrochloride in peripheral blood and the degree of penile erection. J Urol 1990;143:1135-1137.
Tenover JS: Effects of testosterone supplementation in the aging male. J Clin Endocrinol Metab 1992;75:1092-1098.
Thiounn N, Flam T, Zerbib M, Debre B: [Does prostaglandin E_1 (PGE_1) help restoration of spontaneous erections?] J Urol (Paris) 1993;99: 136-138.
Truss MC, Becker AJ, Thon WF, et al: Intracavernous calcilonin generelated peptide plus proslaglandin E_1: Possible alternative to penile implants in selected patients. Eur Urol 1994;26:40-45.
Turner LA, Althof SE, Levine SB, et al: Treating erectile dysfunction with external vacuum devices: Impact upon sexual, psychological and marital functioning. J Urol 1990;144:79-82.
van Ahlen H, Peskar BA, Sticht G, Hertfelder HJ: Pharmacokinetics of vasoactive substances administered into the human corpus cavernosum. J Urol 1994;151:1227-1230.
Vardi T, Klein L, Masarawa O, Sprecher E: Effect of sildenafil on ambulatory blood pressure of hypertensive impotent males. Eur Urol 1999;2:157.
Virag R, Frydman D, Legman M, Virag H: Intracavernous injection of papaverine as a diagnostic and therapeutic method in erectile failure. Angiology 1984;35:79-87.
Virag R, Shoukry K, Floresco J, et al: Intracavernous self-injection of vasoactive drugs in the treatment of impotence: 8-year experience with 615 cases. J Urol 1991;145:287-292: discussion 292-293.
Wetterauer U: Intracavernous pharmacotherapy for erectile dysfunction. In Joans U, Thon WF, Stief CG (eds): Erectile dysfunction. Berlin. Springer-Verlag, 1991, pp 221-235.
Zippe CD, Jhaveri FM, Klein EA, et al: Role of Viagra after radical prostatectomy. Urology 2000;55:241-245.
Zorgniotti AW: Experience with buccal phentolamine mesylate for impotence. Int J Impot Res 1994;6:37-41.
Zorgniotti AW, Lefleur RS: Auto-injection of the corpus cavernosum with a vasoactive drug combination for vasculogenic impotence. J Urol 1985;133:39-41.
Zorgniotti AW, Lizza EF: Effect of large doses of the nitric oxide precursor, L-arginine, on erectile dysfunction. Int J Impot Res 1994;6:33-35; discussion 36.

Zvara P, Sioufi R, Schipper HM, et al: Nitric oxide mediated erectile activity is a testosterone dependent event: A rat erection model. Int J Impot Res 1995;7:209-219.

Priapismo

Berger R, Billups SK, Brock G, et al: Report of the American Foundation of Urologic Disease (AFUD) Thought Panel for Evaluation and Treatment of Priapism. Int J Imp Res 2001;13:539.

Bondil P, Guionie R: [Prolonged drug-induced erection. Treatment and prevention.] Ann Urol (Paris) 1988;22:411-415.

Brock G, Breza J, Lue TF, Tanagho EA: High flow priapism: A spectrum of disease. J Urol 1993;150:968-971.

Broderick GA, Harkaway R: Pharmacologic erection: Time-dependent changes in the corporal environment. Int J Impotence Res 1994;6:9-16.

Bruhlmann W, Pouliadis G, Hauri D, Zollikofer C: A new concept of priapism based on the results of arteriography and cavernosography. Urol Radiol 1983;5:31-36.

Govier FE, Jonsson E, Kramer-Levien D: Oral terbutaline for the treatment of priapism. J Urol 1994;151:878-879.

Hashmat AI, Raju S, Singh I, Macchia RJ: ^{99m}Tc penile scan: An investigative modality in priapism. Urol Radiol 1989;11:58-60.

Ilkay AK, Levine LA: Conservative management of high-flow priapism. Urology 1995;46:419-424.

Kulmala RV, Tamella TL: Effects of priapism lasting 24 hours or longer caused by intracavernosal injection of vasoactive drugs. Int J Impot Res 1995;7:131-136.

Levine LA, Guss SP: Gonadotropin-releasing hormone analogues in the treatment of sickle cell anemia-associated priapism. J Urol. 1993; 150:475-477.

Lowe FC, Jarow JP: Placebo-controlled study of oral terbutaline and pseudoephedrine in management of prostaglandin E_1-induced prolonged erections. Urology 1993;42:51-53; discussion 53-54.

Lue TF, Hellstrom WJ, McAninch JW, Tanagho EA: Priapism: A refined approach to diagnosis and treatment. J Urol 1986;136:104-108.

Molina L, Bejany D, Lynne CM, Politano VA: Diluted epinephrine solution for the treatment of priapism. J Urol 1989;141:1127-1128.

Ramos CE, Park JS, Ritchey ML, Benson GS: High flow priapism associated with sickle cell disease. J Urol 1995;153:1619-1621.

Ricciardi R, Bhatt GM, Cynamon J. et al: Delayed high flow priapism: Pathophysiology and management. J Urol 1993;149:119-121.

Sharpsteen JR, Powars D, Johnson C, et al: Multisystem damage associated with tricorporal priapism in sickle cell disease. Am J Med 1993;94:289-295.

Sidi AA: Vasoactive intracavernous pharmacotherapy. Urol Clin North Am 1988;15:95-101.

Steers WD, Selby JB: Use of methylene blue and selective embolization of the pudendal artery for high flow priapism refractory to medical and surgical treatments. J Urol 1991;146:1361-1363.

Steinberg J, Eyre RC: Management of recurrent priapism with epinephrine self-injection and gonadotropin-releasing hormone analogue. J Urol 1995;153:152-153.

Walker TG, Grant PW, Goldstein I, et al: "High-flow" priapism: Treatment with superselective transcatheter embolization. Radiology 1990;174:1053-1054.

Witt MA, Goldstein I, Saenz de Tejada I, et al: Traumatic laceration of intracavernosal arteries: The pathophysiology of nonischemic, high flow, arterial priapism. J Urol 1990;143:129-132.

47
CIRUGÍA PARA LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Ronald W. Lewis
y Gerald H. Jordan

Asesoramiento del paciente con respecto a la cirugía para la disfunción eréctil

Protésis penianas
Técnicas
Complicaciones
Reoperación
Pronóstico del paciente y su pareja
Uso en la enfermedad de Peyronie

Cirugía vascular para la disfunción eréctil
Criterios de selección
Técnicas
Complicaciones
Resultados

Cirugía para el priapismo

Enfermedad de Peyronie
Manejo médico
Tratamiento quirúrgico

A fines de la década de 1990, con el desarrollo de agentes orales efectivos para la disfunción eréctil (DE), muchos dijeron que la era de la cirugía había llegado a su fin. Sin embargo, al comprender lo que ocurre en la fisiopatología de la DE en la era moderna de la ciencia molecular, se descubrió que el músculo liso del seno del cuerpo cavernoso se deteriora y se reemplaza por tejido fibroso. Cuando el tejido del cuerpo cavernoso ya no es funcional debido a que fue reemplazado por una cantidad crítica de tejido fibroso, la única solución para la DE en muchos casos es la colocación de prótesis penianas. La cirugía protésica ha progresado y las prótesis penianas modernas se volvieron muy confiables, por lo que es hoy un área muy viable de la cirugía urológica.

Los procedimientos quirúrgicos vasculares, en particular las cirugías de revascularización peniana y venosa peniana, solo se recomiendan para un grupo muy seleccionado. Un ejemplo sería el caso de un hombre muy joven con una lesión significativa de los vasos, que van directamente a los cuerpos cavernosos; la cirugía para la revascularización con frecuencia aporta muy buenos resultados en estos casos. Parte del fracaso de la cirugía de revascularización puede deberse a que muchos de estos pacientes ya tienen una enfermedad importante en todo el órgano, de modo que la revascularización está destinada al fracaso aunque las lesiones vasculares sean parte del proceso patológico. Asimismo, en algunas cirugías de arterialización hay un problema debido al escaso flujo obtenido luego de la intervención por utilizar sistemas arteriales dañados. Los cuerpos cavernosos son áreas con resistencia muy elevada y, a menos que haya un flujo adecuado en el tejido, la cirugía vascular estará destinada a fracasar. La cirugía venosa peniana aún puede estar indicada en pacientes con anomalías venosas congénitas del drenaje del tejido de los cuerpos cavernosos, pero la mayor parte de las intervenciones venosas destinadas a corregir la DE se realizó en pacientes con enfermedad importante de tejido intracorpóreo. En consecuencia, la cirugía para disminuir el flujo de salida de los cuerpos cavernosos puede ofrecer solo un alivio temporario.

Al igual que con todos los tratamientos para la DE, hay una gran mezcla de problemas orgánicos y psicológicos en el trastorno, y el cirujano siempre debe recordar el importante efecto placebo presente en cualquier tipo de tratamiento para la DE. Varios autores revisaron la historia de las cirugías para la DE (Gee, 1975; Lewis, 1990; Kim y Carson, 1993; Das, 1994). Algunos de los primeros procedimientos eran llamativamente similares a los que luego se hicieron populares, como la plicatura venosa y la cirugía de ligadura venosa como la propuesta por Lowsley y Reuda (1953) en su presentación de un gran grupo de pacientes, que actualizó su informe anterior acerca de la cirugía en 1936. Beheri, en 1966, y Pearman, en 1972, fueron los primeros en informar la colocación intracaver-

nosa de prótesis de polietileno y silicona, respectivamente, con dilatación del espacio corpóreo con bujías de Hegar. Un desarrollo fundamental fue la prótesis peniana inflable, presentado por Scott y col. en 1973. Ebbehoj y Wagner (1979) pueden recibir el crédito por el primer abordaje quirúrgico moderno con el objetivo de corregir el drenaje abdominal del tejido cavernoso, sobre la base de técnicas de cavernosografía dinámica diagnóstica. Mikal (1980) se debe considerar el padre de la cirugía vascular moderna para la impotencia con su presentación de varios procedimientos arteriales de revascularización con el propósito de tratar este trastorno en la década de 1970. Otro pionero en la cirugía de revascularización fue Virag (1982), que presentó la arterialización de la vena dorsal del pene.

Este capítulo se centra en la cirugía protésica empleada para la DE, aunque se tratan algunas de las bases de la cirugía vascular que, otra vez, se debe reservar para pacientes muy definidos.

ASESORAMIENTO DEL PACIENTE CON RESPECTO A LA CIRUGÍA PARA LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Es indispensable **brindar una explicación completa sobre las modalidades terapéuticas no quirúrgicas alternativas**. Las decisiones con respecto al manejo de la impotencia se deben tomar en el contexto del **una terapia cuyo objetivo sea el paciente** (y, cuando sea posible, su pareja), como lo presentó Lue en el capítulo 46, Fisiopatolgía, evaluación y manejo no quirúrgico de la disfunción eréctil y el priapismo. Los pacientes en los que fracasó el tratamiento más conservador para su problema eréctil tenderán a estar más satisfechos con una opción quirúrgica. Además, hay algunos que se beneficiarán con una cirugía como opción primaria. En el cuadro 47-1 se ofrecen los elementos del consentimiento informado necesarios para la cirugía protésica.

La **elección de la incisión** para la cirugía eréctil varía en grado notable y esto se debe explicar al paciente en las sesiones de asesoramiento prequirúrgico. Para colocar dispositivos semirrígidos o realizar una derivación del cuerpo cavernoso/glande en el priapismo, es adecuada una incisión subcoronal parcial o completa, pero se necesita la circuncisión, si el prepucio está presente, para evitar una deformidad edematosa interna de la piel debajo del glande. Además, si se observa balanitis o postitis, se requiere una circuncisión previa antes de colocar una prótesis peniana porque el riesgo de infección sería demasiado grande con una colocación simultánea.

Para implantar una prótesis inflable de dos o tres piezas, una incisión peniana escrotal o infrapúbica (en cualquiera de los dos casos, vertical u horizontal) resulta óptima, y depende de la preferencia del cirujano. Es más fácil de colocar el reservorio suprapúbico y la tubuladura para los cilindros se deja en una posición más protegida con una incisión infrapúbica, pero la dilatación de los cuerpos cavernosos es un poco más difícil. En cambio, la dilatación y el acceso al espacio intravernoso con una mejor visualización de la uretra, una ventaja definitiva en presencia de fibrosis intracavernosa, es más fácil con la incisión penoescrotal, pero la colocación de un reservorio suprapúbico es más difícil y se efectúa a ciegas. La tubuladura de uno de los cilindros penianos hacia la bomba cruza por encima de la uretra en esta incisión y queda cubierta con menos tejido suprayacente.

La incisión de elección para la cirugía de disección y ligadura de la vena peniana es la semicircular a un lado de la piel del escroto y alrededor de la base del pene, a través de la cual se puede obtener un acceso completo al cuerpo peniano y a la región infrapúbica. Aunque algunos autores creen que una incisión paramediana es la mejor manera de exponer el complejo vascular epigástrico inferior en la revascularización peniana, yo prefiero un incisión mediana abdominal desde el ombligo hasta la base del pene, que ofrecerá un acceso a los complejos vasculares epigástricos inferiores en forma bilateral, si esto se vuelve necesario, sin tener que realizar una segunda incisión paramediana. La incisión preferida para las derivaciones cavernosoesponjosas más extensas para el manejo del priapismo persistente es la mediana perineal, que también es la mejor manera de abordar una erosión crural de un cilindro.

Cuadro 47-1. *Qué debe saber el paciente con posibilidad de colocarse una prótesis*

Todas las demás opciones de tratamiento conservador
Lo que la prótesis hará por él y qué cambio se producirá en su estado corporal
Explicación en términos que comprenda la persona sobre dónde se colocará el dispositivo
Qué opciones disponibles hay para resolver el problema
Resultado funcional y estético esperado
Probable compromiso de otros profesionales que estarán involucrados con el paciente en la atención de la prótesis, su uso o ambos
Explicación de posibles complicaciones:
Destacar cómo puede afectar el proceso patológico del paciente la tasa de complicación
Destacar la complicación principal y su incidencia
Destacar la posibilidad de una cirugía para revisión
Estimular al paciente a preguntar todo sobre la prótesis y la cirugía
Cuando sea posible, dar al paciente una idea de la durabilidad de la prótesis

PRÓTESIS PENIANAS

Las prótesis penianas pertenecen en general a **dos categorías amplias: los dispositivos maleables o semirrígidos y los inflables** (cuadro 47-2 y figs. 47-1 a 47-6). Los dispositivos maleables o semirrígidos son de goma de silicona pura o contienen un núcleo espiralado metálico o anillos de polisulfona entrelazados cubiertos por politetrafluoroetileno (PTFE) entrecruzados y conectados por medio de un cable con resorte, que traba los anillos en una columna en forma de barra al activar el dispositivo y los destraba en el estado fláccido. Este último dispositivo, que el fabricante denomina prótesis peniana mecánica, y algunas de las prótesis penianas maleables, se diseñaron para que tengan menos memoria y rigidez en el material, un problema que presentaban los dispositivos iniciales se-

Cuadro 47-2. *Implantes penianos disponibles en la actualidad*

Tipo	*Prótesis*	*Distribuidor*
Semirrígido		
Maleable	Mentor maleable	Mentor*
	Accuform	Mentor
	650	AMS†
	600M	AMS
Mecánico	Dura II	TMT‡
Inflable		
De dos piezas	Ambicor	AMS
	Mark II§	Mentor
De tres piezas	Alpha 1	Mentor
	Alpha 1 de base angosta	Mentor
	Alpha 1 con vávula de cierre	Mentor
	700 CX	AMS
	700 CX preconectada	AMS
	700 CMX	AMS
	700 Ultrex	AMS
	700 Ultrex Plus	AMS

* Mentor Corporation, Santa Barbara, California.
† American Medical Systems, Minnetonka, Minnesota.
‡ Timm Medical Technology, Eden Prairie, Minnesota.
§ La fabricación de este dispositivo cesó en el año 2000.

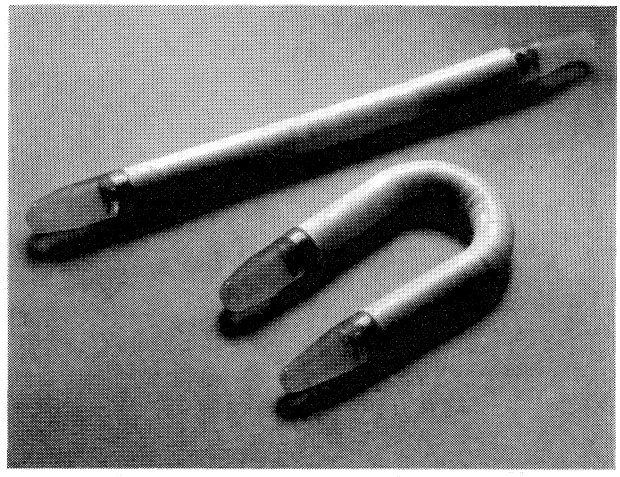


Fig. 47-1. Prótesis peniana semirrígida mecánica Dura II®, fabricada por Timm Medical Technology.

mirrígidos o menos maleables. Los dispositivos inflables se denominan artefactos de dos o tres piezas.

La prótesis peniana inflable autocontenida, introducida por American Medical Systems en el mercado norteamericano en mayo de 1990 ha sido discontinuada (Kabalin y Kuo, 1997; Anafarta y col., 1998). Este dispositivo, llamado Dynaflex®, causaba expansión tisular con deterioro en la rigidez de las erecciones y fue considerada la prótesis inflable más difícil de manejar por parte de los pacientes, con una tasa de insatisfacción inicial superior al 16% (Wilson y col., 1996b).

En los Estados Unidos dos compañías fabrican los dispositivos hidráulicos de dos o tres piezas más sofisticados. La primera, que introdujo los dispositivos inflables, produce un dispositivo fabricado totalmente en polímeros de silicona, excepto las mangas de refuerzo de Dacron® en los cilindros. La segunda compañía fabrica los cilindros y los reservorios con un compuesto que contiene poliuretano patentado, pero emplea tubos de un polímero de silicona para las tubuladuras y la bomba. **Ninguna prótesis peniana contiene gel de silicona.** Varias de las bombas y los cilindros del dispositivo de dos y tres piezas tienen sus tubuladuras preconectadas y algunos están precargados con solución fisiológica. Un modelo disponible es expandible en longitud. El dispositivo inflable de dos piezas llamado Ambicor® es un sistema hidráulico cerrado y precargado similar a la prótesis de Dynaflex, pero tiene una bomba pequeña preconectada a los cilindros en lugar de una ubicada al final de cada cilindro. Los dispositivos de tres piezas tienen una bomba escrotal y un reservorio ubicado por encima del pubis, por lo general en el espacio entre el músculo recto y el peritoneo, o dentro del peritoneo.

En enero de 2000 Mentor Corporation (Santa Barbara, California) lanzó un reservorio mejorado con una válvula de cierre en sus prótesis de tres piezas. Ésta se diseñó para evitar el autoinflado al inhibir la transferencia de líquidos desde el reservorio cuando no lo demanda la bomba (Goldstein y Geffin, 1999; Wilson y col., 1999a).

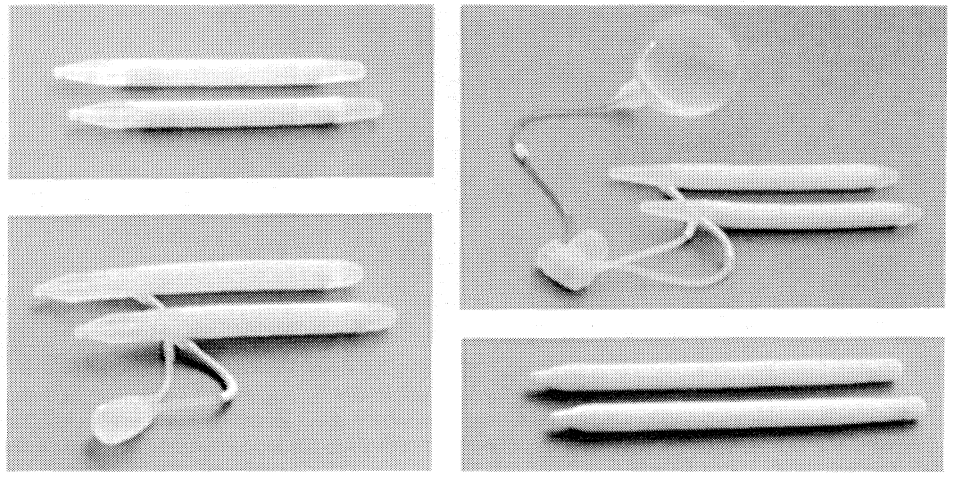


Fig. 47-2. Prótesis penianas producidas por AMS. *En el sentido de las agujas del reloj, desde la izquierda superior,* prótesis penianas inflables autocontenidas Dynaflex® (que la compañía ya no produce), prótesis peniana de tres piezas Ultrex® (esta prótesis se asemeja a la serie 700 CX® y 700 CMX®), prótesis penianas Malleable 600® y Ambicor® de dos piezas (único dispositivo de dos piezas fabricado y disponible en la actualidad).

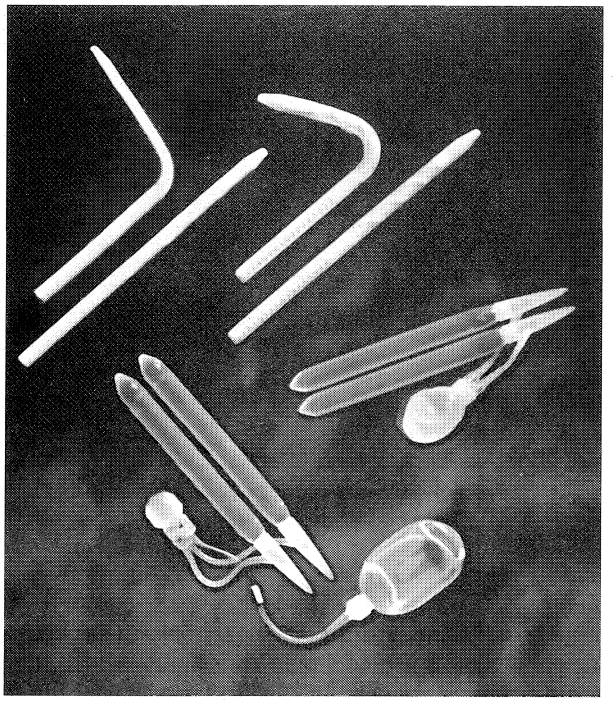


Fig. 47-3. Prótesis penianas producidas por Mentor Urology, Inc. Se diseñaron dos variedades de dispositivos maleables (la de la *derecha superior* es Mentor Accuform®, que se diseñó para producir menos curva dorsal), la prótesis peniana inflable GFS Mark II® de dos piezas (la de la *derecha en el medio*, la compañía no la produjo más después del año 2000) y una prótesis peniana inflable Alpha I® de tres piezas.

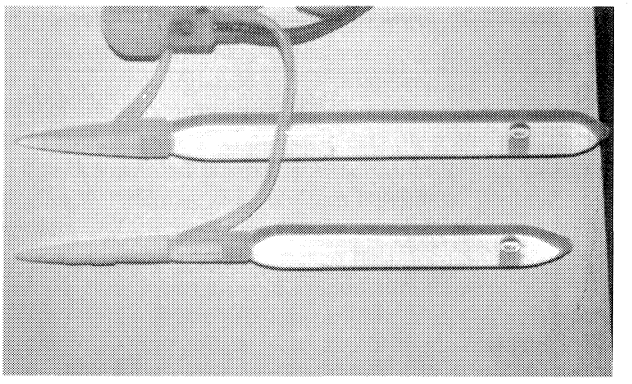


Fig. 47-5. Los dos cilindros de los dispositivos Mentor Alpha I y Alpha I de base angosta. Se observan las diferencias en el diámetro máximo de la base del cilindro y en el ángulo de la base/del tubo del cilindro.

La selección del dispositivo apropiado para cada paciente **se basa en gran medida en tres consideraciones: la preferencia del paciente, el costo del dispositivo y la preferencia del cirujano.** Wang y Lewis (2000a) prepararon una revisión de los tipos actuales de prótesis y las indicaciones. Se deben explicar las ventajas de los diversos dispositivos para que el paciente tome una decisión más informada (Mulcahy, 1997a).

Las ventajas del dispositivo semirrígido son la colocación más sencilla, una menor probabilidad de fallas por el uso y un costo inferior. El cilindro más rígido es de gran ayuda para mantener un condón en su lugar, pero el dispositivo inflable de dos piezas también es una buena opción en esta circunstancia en particular, debido a que el extremo del cilindro que se coloca en el glande es más rígido.

Es más probable que los pacientes que usan catéteres con condón presenten enfermedades neurológicas y falta de sensibilidad peniana, y, en consecuencia, estén más predispuestos a la erosión del cilindro con los dispositivos semirrígidos o maleables (Gross y col., 1996). Aparte de este problema de los dispositivos semirrígidos o maleables (Gross y col., 1996). Aparte de este problema de los dispositivos semirrígidos, otras desventajas son

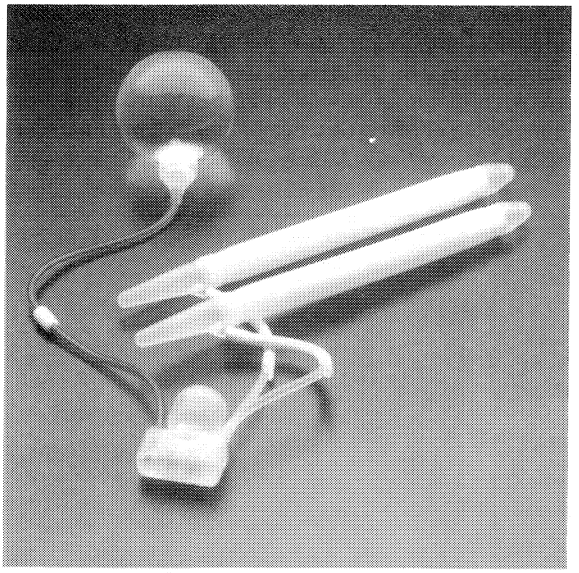


Fig. 47-4. Nuevo dispositivo preconectado AMS 700 CX®. Se eliminaron las conexiones entre la bomba y los cilindros; por lo tanto, la única conexión necesaria es la que está entre la bomba y el reservorio. Estos dispositivos no vienen precargados con solución fisiológica como el Ultrex Plus®.

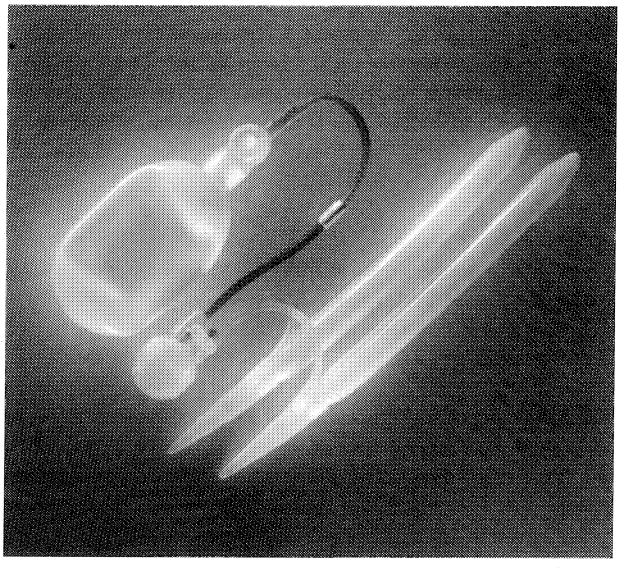


Fig. 47-6. Reservorio con traba del sistema Mentor Alpha I. Éste se diseñó para evitar el autoinflado. El reservorio solo se puede vaciar con presión negativa producida mediante la compresión de la bomba escrotal.

menor facilidad para ocultarlo e incapacidad de cambiar la estructura.

Una ventaja del dispositivo de dos piezas es su colocación quirúrgica más sencilla, porque no es necesario poner un reservorio suprapúbico; no obstante, como se transfiere menos líquido dentro y fuera de los cilindros en los estados erecto y fláccido, el grado de rigidez y el cambio en la estructura y la longitud no son tan buenos como con el dispositivo inflable de tres piezas. Este último provee un estado fláccido y uno erecto que imitan mejor la erección natural, pero una advertencia indispensable es que **ninguna de las prótesis penianas restaurará la longitud total que el paciente lograba con su erección natural.** Asimismo, como las prótesis inflables contienen numerosas partes mecánicas, la probabilidad de desgaste es mayor que la experimentada con los dispositivos más simples.

Algunos cirujanos prefieren los dispositivos rígidos más permanentes para la cirugía por impotencia asociada con enfermedad de Peyronie, pero otros prefieren el dispositivo inflable de tres piezas para este tipo de pacientes. Los sujetos con artritis grave o problemas de restricción de la mano pueden tener dificultades para hacer funcionar una bomba escrotal y es factible que quieran evitar este dispositivo, salvo que una pareja dispuesta pueda ayudarlos. Hay dos prótesis penianas inflables de tres piezas modificadas que tienen menor diámetro y, en un caso, una bomba más pequeña. Estos dispositivos son excelentes para usarlos en casos en los que hay fibrosis significativa en los cuerpos cavernosos.

Técnicas

Gran parte de la preparación consiste en asegurarse que el paciente tiene expectativas realistas con respecto al dispositivo y comprende que cualquier capacidad eréctil actual se puede perder, en particular si en algún momento se debe retirar todo el dispositivo, y que puede necesitarse una cirugía de revisión. La profilaxis de la infección se comenta más adelante en este capítulo.

La mayor parte de los cirujanos experimentados prefiere colocar al paciente en decúbito dorsal. **Se recomienda la colocación de una sonda Foley,** en especial en individuos con fibrosis de los cuerpos y en sujetos en los que se colocará un reservorio suprapúbico, porque una vejiga vacía facilita la creación de un bolsillo para el reservorio y evita su lesión. Esto no siempre es necesario para la colocación primaria de otros dispositivos. Las herramientas especiales son limitadas, pero deben usarse dilatadores del tejido de los cuerpos cavernosos para colocar los cilindros (un equipo de bujías de Hegar [N° 7/8 a N° 13/14], un Dilamezinsert® o bujías de Brooks), un dispositivo para medir el cilindro, dispositivos protectores de los cilindros para colocar puntos en la túnica albugínea una vez que éstos se encuentran en su sitio, una pinza nasal de rama larga para ayudar a colocar el reservorio suprapúbico a través de una incisión penoescrotal, pinzas hemostáticas protegidas para el clampeo temporario seguro del tubo de las tubuladuras, conectores flexibles especiales para las tubuladuras que los requieran, agujas especiales con punta roma para llenar los componentes de los dispositivos inflables y una herramienta para colocar el cilindro. Los puntos empleados para cerrar la corporotomía pueden ser permanentes, pero yo prefiero el material de sutura monofilamento reabsorbible 2-0 (polidioxanona, Ethicon, Inc/Johnson & Johnson, Somerville, Nueva Jersey).

Una vez realizada la incisión apropiada (véase comentario anterior) y **expuesta la superficie de la túnica albugínea sobre la superficie externa del cuerpo cavernoso,** se realiza la **corporotomía** con una hoja de bisturí 15, que luego se extiende con una tijera Mayo recta por una distancia de entre 2,5 y 4 cm (fig. 47-7). Si el dispositivo se coloca a través de una incisión como la de la circuncisión, la corporotomía se inicia distal, entre 2 y 3 cm del borde del glande y se continúa en sentido proximal hacia la porción crural de los cuerpos hasta alcanzar la longitud apropiada. Si la incisión en los cuerpos cavernosos es más proximal, como la lograda con una incisión penoescrotal o una infrapúbica, la incisión más proximal se ubica mejor a una distancia de entre 6 y 7 cm del borde crural de los cuerpos cavernosos. Esto permite un uso mínimo de extensores y asegura la salida de la tubuladura en forma más directa, con lo que se elimina el desgas-

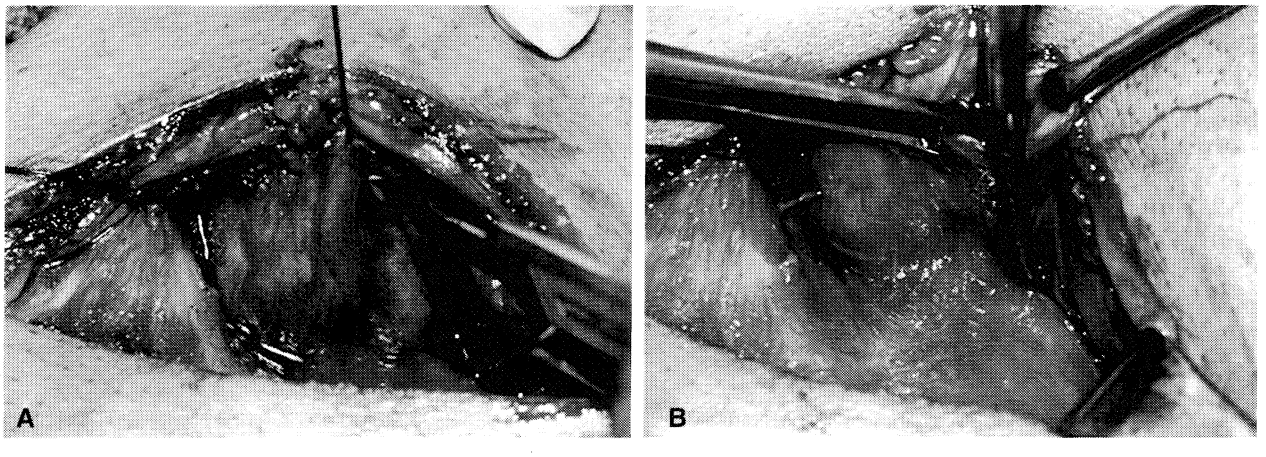


Fig. 47-7. A. Se emplea una hoja 15 para efectuar la incisión de corporotomía inicial, justo por debajo de un punto tractor sobre la superficie externa del cuerpo cavernoso derecho. **B.** Se extiende la incisión de corporotomía por una distancia de entre 2 y 4 cm con tijera Mayo.

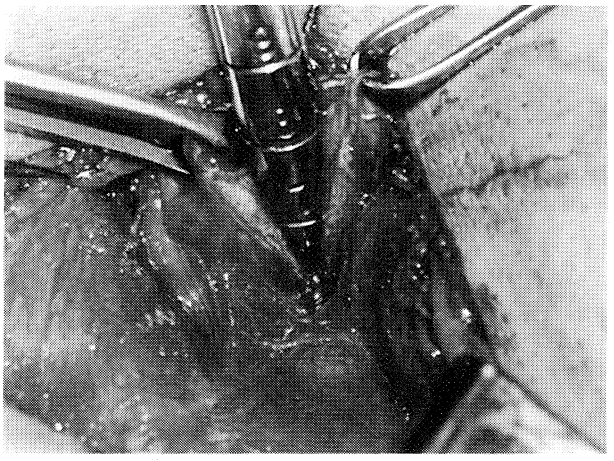


Fig. 47-8. Se planea la incisión de modo que la parte inferior de la apertura de la corporotomía esté a una distancia de entre 6 y 7 cm del extremo crural del cuerpo cavernoso, como se observa. La profundidad más proximal de la incisión es de 6,5 cm.

te posterior del cilindro debido al apoyo de la tubuladura debajo de la túnica albugínea (fig. 47-8).

El paso siguiente es **la dilatación del espacio corporal**. Esto se debe realizar con cuidado colocando la herramienta de dilatación elegida hacia a región grupal o el glande, teniendo cuidado de no pasar la tuberosidad isquiática en dirección crural, porque éste es el sitio donde es más probable que se produzca una perforación intraoperatoria, y avanzando debajo del glande en sentido distal para asegurarse una colocación apropiada del cilindro y evitar una deformidad tipo SST del glande (Super Sonic Transport, deformidad tipo Concorde). Esta dilatación distal se realiza en forma segura si se mantiene la punta del dilatador hacia afuera mientras avanza debajo del glande. También se puede producir una perforación de la uretra si se efectúa una dilatación distal demasiado enérgica o el paciente tiene cierta fibrosis corporal distal. La dilatación de los cuerpos cavernosos se debe llevar a cabo con facilidad, y toda dificultad debe sugerir al cirujano que se encuentra en un plano inapropiado, que se cruzó al cuerpo cavernoso opuesto a través del tabique medio o que se produjo una perforación (fig. 47-9).

Una vez que se efectuó la dilatación del cuerpo cavernoso en sentidos proximal y distal, se pueden colocar **los puntos para el cierre de los cuerpos cavernosos** a cada lado de la corporotomía, lo cual facilita bastante el cierre de la corporotomía y disminuye el riesgo de perforación de un cilindro inflable (fig. 47-10). Montague (1993) sugirió una manera novedosa de anudar los puntos colocados en sentido horizontal en dos etapas, anudando las hebras distales de los puntos opuestos en primer lugar y luego hacer el segundo nudo en las hebras proximales, de modo que dos nudos se realizan con cada sutura opuesta. Éste es un cierre excelente para la colocación primaria del dispositivo, aunque se recomienda hacer el nudo a doble hebra de los puntos opuestos precolocados en sentido vertical cuando se efectúa una cirugía de recolocación o revisión. No es necesario precolocar los puntos de corporotomía en cilindros no inflables, porque este cierre puede realizarse a puntos separados o continuos y hacerse sobre el cilindro. Se emplea una herramienta protectora para colocar el punto sobre un cilindro inflable colocado.

La mayoría de los cirujanos efectúa la incisión de la corporotomía y la dilatación del cuerpo en forma bilateral **antes de colocar cada cilindro**. Si hay dudas acerca de la posibilidad de colocar el dispositivo de mayor diámetro del modelo seleccionado para el paciente, la colocación de una bujía de Hegar en ambos espacios corporales ayudará a determinar la estrechez del espacio y se deberá seleccionar un dispositivo de diámetro menor. La medición cuidadosa de la longitud del espacio corporal se efectúa con una herramienta especial. Se coloca cada cilindro de longitud apropiada con extensores en la punta trasera o sin ellos (longitud total 1 cm menos que el cilindro AMS Ultrex®) en el espacio intracorporal respectivo, en forma directa para los dispositivos semirrígidos y con una herramienta para colocar cilindros en caso de dispositivos inflables. La herramienta tiene una sutura en el cilindro unida a una aguja de Keith, que se inserta a través del glande (fig. 47-11E e I).

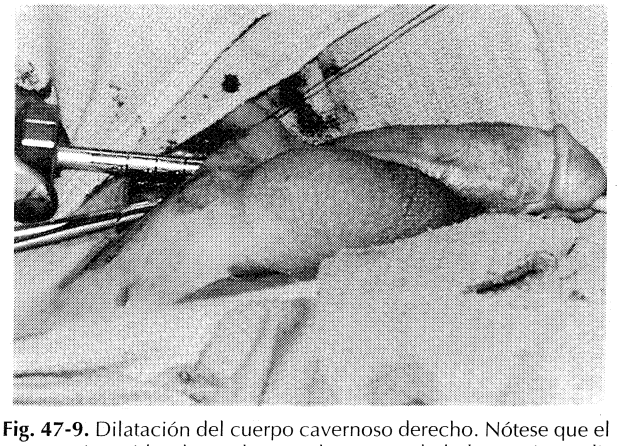


Fig. 47-9. Dilatación del cuerpo cavernoso derecho. Nótese que el pene está torcido, de modo que el extremo de la herramienta dilatadora se puede seguir a lo largo de las superficies laterales de los cuerpos cavernosos a medida que se introduce. Se muestra la introducción a través de una incisión infrapúbica.

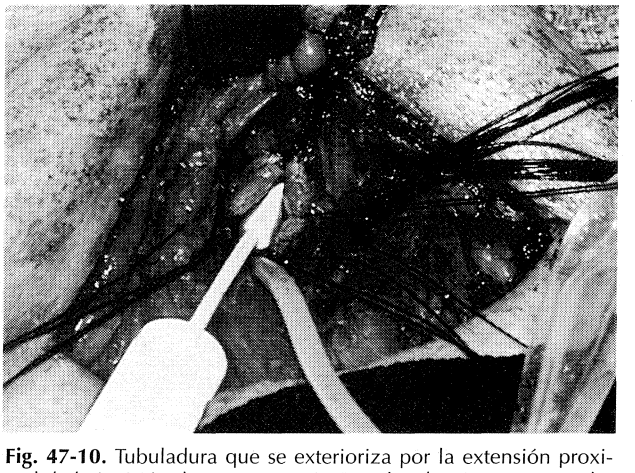


Fig. 47-10. Tubuladura que se exterioriza por la extensión proximal de la incisión de corporotomía. Para los demás puntos, se debe emplear un protector para colocar el punto sobre un cilindro inflable. Aquí se observa la herramienta de Mentor Urology, Inc. También se puede utilizar la herramienta protectora Furlow®.

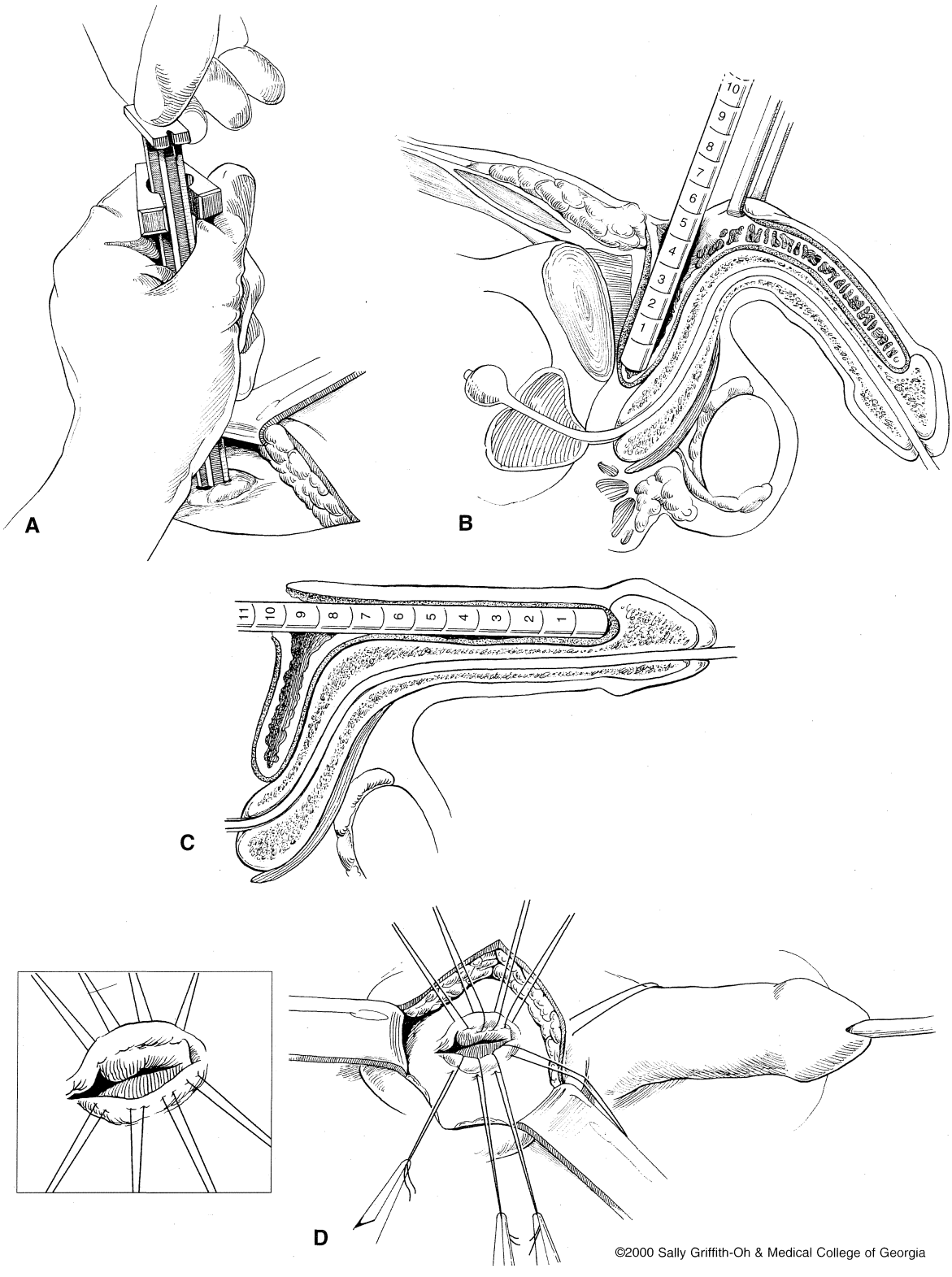


Fig. 47-11. Estos nueve dibujos lineales muestran los pasos para la colocación de un dispositivo de tres piezas. **A**. Se dilata el cuerpo cavernoso proximal con una herramienta dilatadora. Nótese que la plataforma de la herramienta yace sobre el puño del cirujano, de modo que esta posición de la plataforma proteja el cuerpo y disminuya la probabilidad de perforación crural. **B**. Si se efectuó la incisión de corporotomía en la posición apropiada, la distancia desde los pilares debe ser de 5 a 6 cm. **C**. Medición del cuerpo cavernoso distal. **D**. Los puntos preubicados en la corporotomía se pueden anudar en una serie de dobles hebras a lo largo de la incisión de corporotomía, luego de colocar el cilindro. En el recuadro se observa la colocación de puntos de colchonero horizontales de modo que, con cada punto realizado, se puedan realizar dos nudos, uniendo los dos extremos cruzados entre sí, seguidos de un segundo extremo, como lo sugirió Montague.

(Continúa)

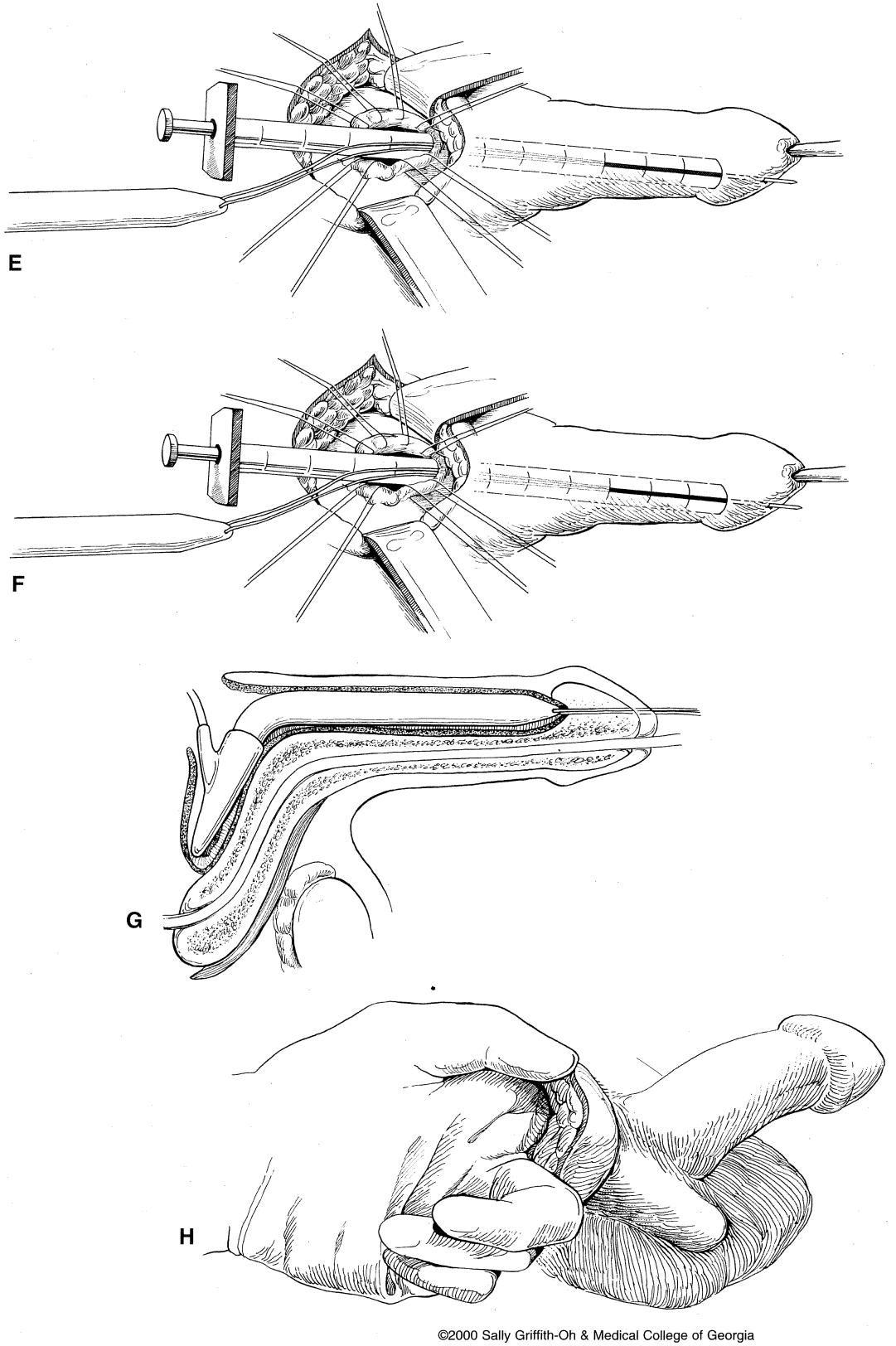


Fig. 47-11. (*Cont.*). **E**. Colocación de una aguja de Keith, unida al cilindro, mediante una herramienta introductora. Nótese que la aguja sale en la mitad del glande a medida que cubre el cuerpo cavernoso distal. **F**. Usando la sutura como tractor se puede tirar y empujar del cilindro con suavidad dentro del trayecto intracavernoso. **G**. Luego se puede colocar el extremo crural del cilindro en el cuerpo cavernoso proximal dilatado. Nótese que la tubuladura sale por el de salida proviene del borde inferior de la incisión de corporotomía. **H**. Se puede construir la bolsa subcutánea con el dedo índice o el índice y el medio del cirujano, expandiendo la bolsa escrotal subcutánea por delante del testículo. (**A-H**, © 2000, Sally Griffith-Oh & Medical College of Georgia).

Justo antes de colocar los cilindros se irrigan los espacios corporales con una solución antibiótica, así como todos los espacios para el bombeo y el reservorio en el momento de la exposición. Para ubicar el dispositivo semirrígido suele ser más fácil colocar primero su extremo crural. Con el dispositivo Duraphase® (Timm Medical Technology), debido a su menor flexibilidad, el abordaje subcoronal es el más sencillo, con colocación del extremo crural en primer lugar. Luego, usando un pequeño separador angulado, como un separador de párpados, para elevar el extremo más distal de la corporotomía, se puede mover el extremo que va al glande dentro del espacio corporal dilatado. La selección de la longitud con este dispositivo es un poco diferente y se deben respetar las instrucciones del fabricante para la medición.

Con los cilindros inflables que tienen tubuladuras adosadas es preferible que el sitio de conexión de las tubuladuras tenga una salida directa y se debe tener cuidado de anudar los puntos de la corporotomía previamente colocados a cada lado del tubo para asegurarse que así ocurra (fig. 47-12). En los dispositivos semirrígidos, una vez que se colocaron los cilindros y se cerraron las corporotomías, la sutura de la piel con catgut crómico u otro material reabsorbible trenzado completa la cirugía.

Para los dispositivos de dos o tres piezas se construye un espacio en el escroto por debajo del dartos para **colocar el reservorio/bomba o la bomba** con los dedos índice y medio, o a veces con una bujía de Hegar o una pinza Kelly grande (fig. 47-13). En este espacio se colocan dispositivos con bomba preensamblados, previa irrigación con antibióticos, y a veces se separa la tubuladura para cada cilindro con tejido para mantenerlas alejadas entre sí y evitar el desgaste de una tubuladura contra la otra. Yo no observé que ésta fuera una causa frecuente de falla mecánica en pacientes no sometidos a la compartimentalización en forma sistemática. Si la bomba no está preconectada a los cilindros, no es importante el orden de colocación del reservorio o la bomba.

Para **colocar el reservorio suprapúbico** en los dispositivos con tres piezas, primero se construye un espacio por detrás del músculo recto mediante una incisión vertical en la aponeurosis del recto y, bajo visión directa, creando un espacio por detrás del músculo recto y por delante del peritoneo. Algunos cirujanos construyen el espacio para el reservorio a través del anillo inguinal externo punzando el piso inguinal y dilatando el espacio por detrás del músculo recto. Esto es más fácil si se coloca un espéculo nasal con rama larga o una herramienta especial para dilatar.

Muchos cirujanos propusieron colocar la bomba en el peritoneo para eliminar el riesgo de atrapamiento del reservorio, que puede generar autoinflado. Esto se puede evitar si se construye con cuidado un espacio adecuado en el momento inicial, que se puede verificar cuando se llena el reservorio tras su colocación. Yo agrego 5 mL más que el tamaño de la capacidad del reservorio y dejo la tubuladura conectada a la jeringa, a la espera de ver el llenado espontáneo de la jeringa hasta 5 mL una vez que se elimina la presión dentro de ella. Si regresan más de 5 mL, compruebo la posición del reservorio y expando el espacio hasta que esto ya no se produzca. Si el reservorio continúa llenando la jeringa en forma pasiva con más de 5 mL, se deja cargado con este volumen de presión cero (que podría ser inferior al recomendado) para evitar el autoinflado. Como se mencionó, Mentor Corporation introdujo una válvula de cierre, que solo se activa con la presión negativa inducida al accionar la bomba escrotal, lo que evita el autoinflado.

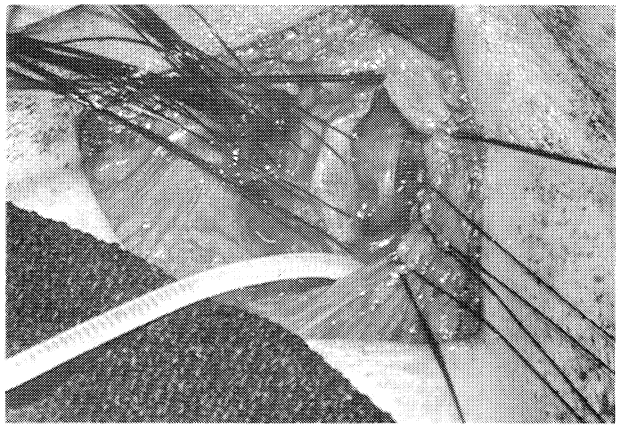
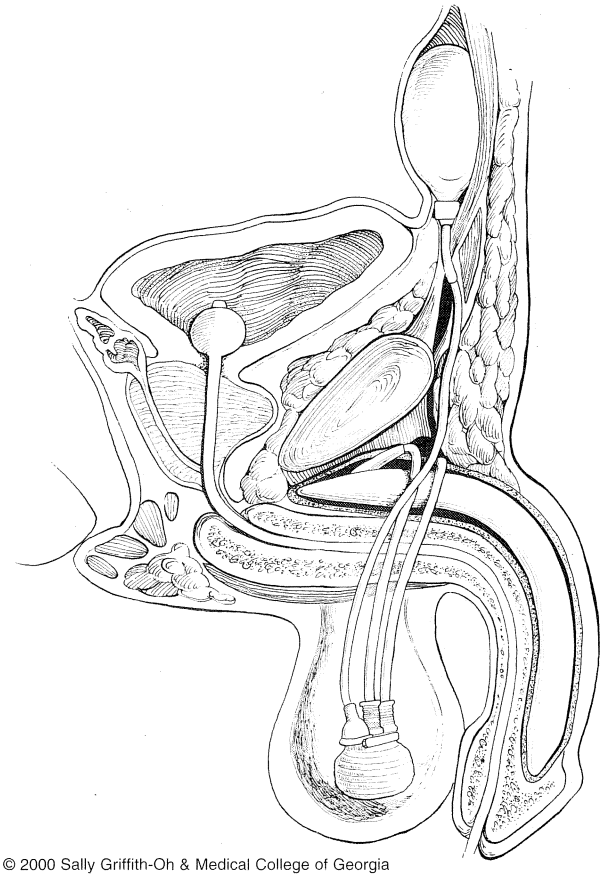


Fig. 47-12. Cilindro colocado en el cuerpo cavernoso derecho. Se anudó el primer grupo de puntos. Nótese la salida apropiada de la tubuladura desde el cilindro.



© 2000 Sally Griffith-Oh & Medical College of Georgia

Fig. 47-13. Corte sagital del cuerpo, que muestra la ubicación apropiada de una prótesis peniana inflable de tres piezas. El reservorio está en una posición preperitoneal por detrás del músculo recto, la bomba en la parte declive del escroto anterior y uno de los cilindros en su sitio en el espacio corporal.

Una vez que el reservorio se colocó y se llenó, se clampea la tubuladura y se cierra la apertura en la aponeurosis del recto, si se creó para colocar el reservorio, con un material de sutura reabsorbible trenzado 1-0. Después de que el reservorio y la bomba están en su sitio, se conectan apropiadamente las tubuladuras de los diversos componentes y se separa una tubuladura de la otra. Se infla y desinfla el dispositivo varias veces para confirmar la posición y la función apropiadas, y se deja desinflado.

La herida se cierra en dos planos y se colocan vendajes apropiados. No suele ser necesario un drenaje, aunque algunos cirujanos especialistas en implantes prefieren colocar un drenaje aspirativo tubular fenestrado durante 24 a 48 horas después de la cirugía, en especial cuando el sangrado intraoperatorio es abundante. Si se dejó una sonda Foley permanente, ésta se retira la tarde de la cirugía o a la mañana siguiente. El paciente está más cómodo, al comienzo, con el pene encintado al abdomen inferior. Se intenta inflar el dispositivo entre 4 y 6 semanas después de la cirugía. Con dispositivos no inflables, pueden iniciarse al mismo tiempo ensayos de coito, si todas las heridas cicatrizaron. Algunos cirujanos describieron técnicas quirúrgicas que pueden ser más variables que las descritas y se incluyen en la sección de referencias (Montague y Lakin, 1993; Mulcahy, 1993; Carson, 1999).

Complicaciones

El comentario sobre complicaciones se divide en cuatro categorías: problemas técnicos, infección, otros problemas quirúrgicos posoperatorios y falla mecánica.

Un **problema intraoperatorio** es la perforación crural. Esto se puede manejar mediante un cierre perineal directo separado del desgarro después de colocar el dispositivo o, como lo sugirió Mulcahy, una reparación artificial en manga de viento (Mulcahy, 1987; Fishman, 1993) (fig. 47-14). Con los dispositivos inflables de dos o tres piezas con tubuladura adherida considero que la colocación de un punto para el cierre de la túnica albugínea a cada lado de la salida de la tubuladura mantiene el cilindro en su lugar, siempre que se encuentre la tuberosidad isquiática con la dilatación o con un dispositivo de medición, y que se pueda colocar el cilindro homolateral en forma similar al opuesto, de modo que no se necesite la reparación de un desgarro simple. Si se realiza este abordaje, el dispositivo debe permanecer desinflado durante 6 semanas. Si se produce una perforación corporal distal en el primer sitio de dilatación en un procedimiento primario de colocación de implantes, se debe abandonar el procedimiento y se debe reprogramar para un tiempo posterior. No obstante, si esto ocurre en pacientes con fibrosis intracorporal severa o con antecedentes de una lesión en este sitio y el cirujano ha preparado al paciente para una derivación urinaria, se puede efectuar una uretrostomía perineal cateterizada para derivación o una vesicostomía suprapúbica, si la perforación se puede reparar en forma directa a través de una incisión de tipo circuncisión.

El paciente debe recibir antibióticos de amplio espectro durante 2 a 3 semanas después de la cirugía y se debe obtener una uretrografía retrógrada normal antes de retirar el catéter de derivación. Se prefiere el catéter perineal sobre la vía suprapúbica porque el espasmo de la vejiga alrededor del catéter suele generar una filtración en el periné y no en la uretra peniana. Además, los espasmos vesicales son menos frecuentes con el catéter uretral.

No hay gran acuerdo sobre una recomendación para el manejo de la perforación distal en el momento de la dilatación del segundo cuerpo después de una dilatación atraumática del lado opuesto. De nuevo, se debe identificar y reparar la lesión distal. No se coloca un cilindro del lado de la perforación, pero una derivación urinaria puede posibilitar la instalación del cilindro contralateral y del resto del dispositivo. La razón de esto es que detener la cirugía y retomarla en otro momento, que es una opción, generará fibrosis corporal bilateral. Si se abandona el procedimiento, la colocación de drenajes tubulares fenestrados en los espacios corporales para irrigar con solución antibiótica en el sentido de las agujas del reloj cada 4 horas durante 2 o 3 días después de la cirugía disminuirá la fibrosis posterior (Maatman y Montague, 1984).

Una de las complicaciones más temidas asociada con las prótesis penianas es la **infección**. En revisiones excelentes de Carson (1989, 1993), la incidencia informada es de entre el 0,6 y el 8,9%. Se informaron tasas de infección similares cuando se emplearon abordajes quirúrgicos escrotales o infrapúbicos (Garber y Marcus, 1998). La infección es más frecuente en pacientes con lesiones de la médula espinal, con diabetes mellitus (en particular con poco control de sus niveles de glucosa; no se debe efectuar el implante en sujetos con valores de hemoglobina glucosilada mayores que el 11,5%), con antecedentes de infecciones urinarias y sometidos a operaciones con dispositivos de reemplazo (Rossier y Fam, 1984; Kabalin y Kessler, 1988; Bishop y col., 1992; Radomski y Herschorn, 1992; Quesada y Light, 1993; Lewis, 1995; Kaufman y col., 1998). Otros autores cuestionaron que los niveles elevados de hemoglobina glucosilada se asocien con mayor riesgo de infección (Wilson y col., 1998). Los pacientes con antecedentes de radioterapia externa para cáncer de próstata no tuvieron tasas de infección o de complicaciones más elevadas (Dubocq y col., 1997).

La mayor parte de las infecciones asociadas con las prótesis penianas se produce durante los primeros tres meses tras la cirugía, pero en la literatura médica (Carson y Robertson, 1988; Kabalin y Kessler, 1988) hay casos de infecciones tardías o a partir de fuentes hemáticas. Es probable que sea sensato advertir a los pacientes con prótesis penianas que se someterán a arreglos dentales o a otras cirugías en las que haya riesgo infeccioso, que deben recibir cobertura antibiótica profiláctica.

En el cuadro 47-3 se presentan medidas preventivas, que es probable que sean los elementos más importantes en el manejo de la infección. En los pacientes sin antecedentes de infección genitourinaria o protésica, es adecuada una cefalosporina de primera generación como profilaxis quirúrgica. Para otros casos, se recomienda una combinación de un aminoglucósido y vancomicina para la profilaxis quirúrgica. El uso de antibióticos posquirúrgicos por vía oral es variable (Rossier y Fam, 1984; Kabalin y Kessler, 1988; Bishop y col., 1992; Radomski y Herschorn, 1992; Quesada y Light, 1993; Lewis, 1995),

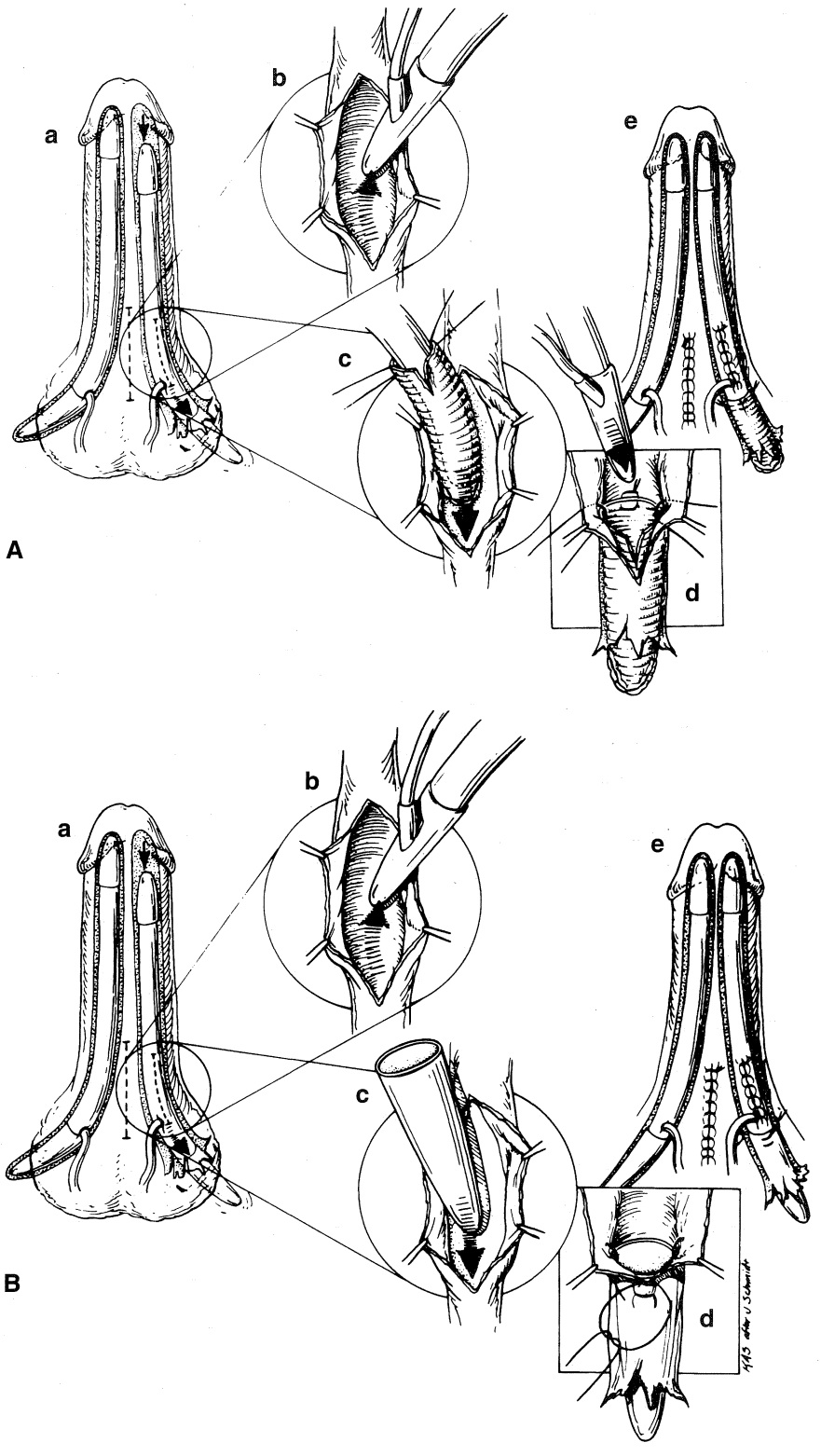


Fig. 47-14. A. Ejemplo de la técnica de un neocuerpo cavernoso tipo manga de viento con material sintético. **B**. Uso de un extensor para cilindros fijos como un punto fijo suturado para la introducción del cilindro en caso de perforación del cuerpo crural. (**A** y **B**, © Baylor College of Medicine, 1986.)

pero esto se debe considerar en los pacientes con antecedentes de infección o cirugía de prótesis peniana.

La cirugía de salvataje para la infección de las prótesis penianas es debatible; no obstante, en sujetos bien seleccionados no es irracional un abordaje de este tipo (Lewis y McLaren, 1993; Wilson y Delk, 1995). Los principios anteriores aconsejaban la extracción inmediata del implante peniano y la reinserción de una prótesis entre 3 y 6 meses después, lo cual casi siempre generaba fibrosis, cicatrización de los cuerpos cavernosos y acortamiento peniano. Se aconseja retirar todo el dispositivo ante la presencia de material purulento evidente. Si se retira el dispositivo, se recomienda un drenaje intracorpóreo con irrigación antibiótica intermitente para

Cuadro 47-3. *Prevención de la infección de la prótesis*

Estadía hospitalaria preoperatoria y posoperatoria breves
Eliminación de otros sitios de infección antes de la operación
Retiro de catéteres uretrales permanentes crónicos 2 semanas antes de la cirugía y derivación del drenaje urinario
Ducha o baño con jabón antiséptico 2 o 3 noches antes y en la mañana de la cirugía
Antibióticos profilácticos perioperatorios
Rasurado justo antes de la cirugía (en la sala de espera o en el quirófano)
Desinfección de la piel durante 10 a 15 minutos
Técnica intraoperatoria estéril estricta (reducir el tráfico en el quirófano)
Irrigación de la herida con antibióticos durante la operación y humedecimiento de la prótesis

ayudar a disminuir la fibrosis posterior (Maatman y Montague, 1984).

Cuando se presentaron procedimientos de salvataje con mejores resultados, se volvió posible la reposición inmediata de la prótesis peniana infectada. Hace algún tiempo presentamos una cirugía de salvataje que resultó exitosa en 17 de 21 pacientes (81%) (Lewis y McLaren, 1993). Colocamos drenajes fenestrados junto con la nueva prótesis para permitir una irrigación intermitente durante 5 a 7 días con solución Dabs antibiótica (500 mg de neomicina, 80 mg de gentamicina y 100 mg de polimixicina en 100 mL de solución fisiológica). Éste es un régimen un poco complicado. En el cuadro 47-4 se muestra nuestro procedimiento de salvataje.

En 1996 Brant y col. propusieron un protocolo enérgico de irrigación intraoperatoria en siete pasos en su procedimiento de salvataje inmediato de una prótesis peniana infectada, que tuvo el mismo éxito que nuestra técnica más complicada recién descrita (cuadro 47-5). No se debe emplear la irrigación intraoperatoria si el sitio para el reservorio es intraperitoneal. La ubicación de la bomba suele cambiarse. El procedimiento tuvo éxito en los 11 pacientes, aunque 1 se debió someter a otra intervención. Las contraindicaciones para el intento de salvataje inmediato fueron infecciones necróticas, pacientes diabéticos con pus en los cuerpos cavernosos, infecciones que se desarrollaron con rapidez y erosión de los cilindros del dispositivo. Kaufman y col. utilizaron este protocolo de irrigación de siete pasos en su procedimiento de salvataje inmediato en siete pacientes con prótesis penianas infectadas, con éxito en seis casos (Kaufman y col., 1998), y sugirieron que este procedimiento podía aportar buenos resultados incluso en pacientes con diabetes y pus visible en los cuerpos cavernosos. Mulcahy (2000) resumió su larga experiencia con este protocolo e irrigación secuencial en siete pasos para manejar la infección de la prótesis peniana; obtuvo una tasa libre de infección del 82% (45 de 55 pacientes) luego de 6 a 93 meses de seguimiento.

Knoll (1998) comparó las técnicas de salvataje tardías e inmediatas para manejar la infección de la prótesis peniana. Un procedimiento de rescate tardío (3 días) consistía en la eliminación completa de todas las prótesis, la irrigación de antibióticos durante la cirugía con solución Dabs en cada sitio donde hubiese algún componente del dispositivo y la colocación de drenajes en estas localozaciones. Luego se irrigaron los drenajes en forma intermitente con solución Dabs cada 8 horas, clampeando los drenajes durante 20 minutos cada vez, a lo largo de 3 días. Posteriormente se reimplantó un dispositivo nuevo de tres piezas. Se llevó a cabo un procedimiento de salvataje inmediato con el mismo tipo de protocolo mencionado antes por Brant y col. Knoll halló que un salvataje inmediato parece ser tan exitoso como un procedimiento tardío.

Otras complicaciones quirúrgicas son problemas con la posición, dolor, estética y tamaño, encapsulamiento y erosión por presión. Los tres problemas de posición más frecuentes son una longitud inadecuada del cilindro, que produce una deformidad tipo SST, una bomba o bomba/reservorio colocada en un sitio muy alto, y el estrangulamiento del cuello del reservorio. La deformidad tipo SST se corrige con el procedimiento de Ball (Ball, 1980) (fig. 47-15), y los demás trastornos precisan reparación quirúrgica a cielo abierto, si el problema de posición interfiere con el funcionamiento del dispositivo. Es habitual que el paciente experimente cierto grado de mo-

Cuadro 47-4. *Técnicas de rescate para las prótesis penianas*

Opciones
Componentes nuevos en el mismo espacio (siempre se emplean drenajes) o un sitio nuevo
Retención de algunos de los componentes del dispositivo
Derivación por medio de uretrostomía perineal con reparación inmediata de la perforación uretral
Reposición temprana después de antibióticos locales y sistémicos más de 3 semanas
Drenajes tubulares fenestrados (irrigación con antibióticos)
Sitios con infección antigua
El mismo sitio con reposición inmediata
Espacios corporales sin dispositivos que disminuyan la fibrosis futura
Se pueden emplear entre uno y cinco drenajes en un paciente
La mayoría se irriga con 2-7 mL en el sentido de las agujas del reloj cada 4-6 horas durante 5-7 días
La solución antibiótica Dabs para irrigación está compuesta por:
500 mg de neomicina 80 mg de gentamicina 100 mg de polimixina } 100 mL de solución fisiológica isotónica
Curso prolongado de antibióticos por vía oral después de la cirugía

Cuadro 47-5. *Soluciones para la irrigación secuencial en el procedimiento de salvataje inmediato*

Kanamicina, 80 mg/mL, bacitracina, 1 g/L
Peróxido de hidrógeno a la mitad
Yodopovidona a la mitad
Irrigación a presión con 5 L de solución fisiológica con 1 g de vancomicina y 80 mg de gentamicina
Yodopovidona a la mitad
Peróxido de hidrógeno a la mitad
Kanamicina, 80 mg/mL, bacitracina, 1 g/L

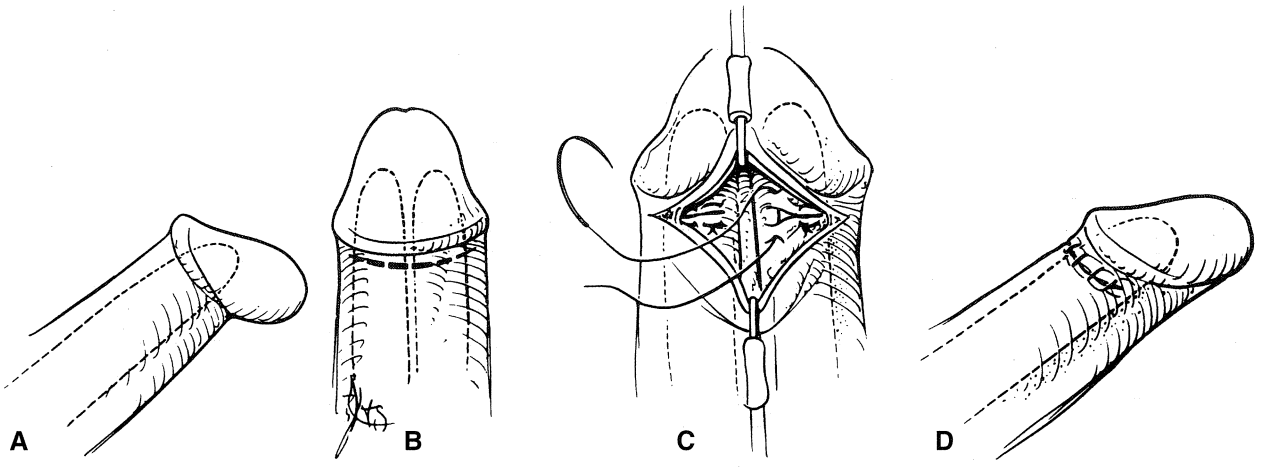


Fig. 47-15. Técnica de cierre del cuerpo cavernoso para una deformidad tipo SST con puntos de plicatura. (**A-D**, © Baylor College of Medicine, 1986.)

lestias o dolor peniano menor entre 4 y 6 semanas después de la cirugía. El dolor severo o el asociado con un recuento de glóbulos blancos elevado o un aumento de la temperatura debe alertar al médico acerca de la posibilidad de una infección durante el período posoperatorio temprano. La persistencia del dolor más allá de este período también sugiere infección latente. El uso de cilindros de tamaño excesivo también puede producir dolor. Se informó dolor peniano prolongado como consecuencia de que los cilindros inflables se retorcieron y esto se puede diagnosticar por resonancia magnética (RM) (Moncada y col., 1998).

Wilson y col. (1996a) informaron el desarrollo de una deformidad en S con el uso de cilindros Ultrex® en el 39% de 59 pacientes que los recibieron entre 1990 y 1992, y destacaron la necesidad de disminuir 1 cm la longitud del cilindro de acuerdo a lo medido en el espacio corporal y de evitar un inflado prolongado. Los autores también recomendaron no implantar este dispositivo en casos de enfermedad de Peyronie o como reemplazo de un implante maleable o inflable autocontenido. Kowalczyk y Mulcahy (1996) recomendaron reemplazar el dispositivo de Ultrex con la prótesis 700 CX® cuando había una curvatura peniana o un defecto aneurismático que requerían reoperación. El encapsulamiento de un reservorio o una bomba/reservorio puede producir incapacidad para desinflar los cilindros de un dispositivo inflable, además de autoinflado, y ambos trastornos requieren cirugía a cielo abierto para su reparación. La exposición suele estar limitada a los sitios de conexión, donde se puede llevar a cabo el desmontaje, la tubuladura puede canularse a través de una jeringa con la punta de la aguja roma y el reservorio dilatarse en forma hidráulica para romper el encapsulamiento.

La erosión por presión no siempre indica la necesidad de retirar todo el dispositivo, en especial en ausencia de pus (Furlow y Goldwasser, 1987). La erosión de una prótesis peniana es infrecuente, pero puede ser calamitosa. Los sitios erosionados con mayor frecuencia son el cilindro distal y la bomba escrotal. La mayoría de las veces la erosión del cilindro es consecuencia de la pérdida de la sensibilidad peniana distal en el paciente con una lesión de la médula espinal, diabetes o después de irradiación. La erosión también puede ser secundaria a un tamaño excesivo de la prótesis o a la incapcidad para mantenerla desinflada cuando no está en uso. El manejo de la erosión asociada con una infección evidente debe respetar los principios del tratamiento de las infecciones que se mencionaron antes.

Nosotros intentamos realizar cirugías de salvataje en todo paciente con erosión sin material purulento evidente. La erosión del reservorio en la vejiga o el intestino es infrecuente. Ésta suele ser secundaria a la tensión sobre la tubuladura que proviene del reservorio o a que la cavidad para el reservorio es pequeña y ejerce presión sobre el balón empujándolo contra la víscera. Esta lesión requerirá la resección del segmento intestinal afectado o el cierre de la vejiga y la recolocación del reservorio en un sitio nuevo con una cavidad adecuada sin tensión sobre la tubuladura (Mulcahy, 1997b). La erosión escrotal se puede solucionar transfiriendo la bomba o la bomba/reservorio al escroto opuesto. La erosión inminente de los cilindros proximales o de las extensiones posteriores en el periné generalmente se puede reparar a través de una incisión perineal.

La erosión distal o inminente de la prótesis peniana se puede reparar por medio de varios métodos. Mulcahy (1999) describió una corporoplastia distal para reparar una erosión lateral inminente. El autor vuelve a asentar el cilindro en una posición más interna y lo segura debajo del glande del pene mediante la creación de una cavidad nueva para el cilindro por detrás de la pared posterior de la vaina fibrosa que lo contiene. Uno de los autores (RWL) empleó esta técnica durante más de 10 años y siempre halló tejido corporal de aspecto normal después de efectuar una incisión en la pared media dorsal de la cubierta del cilindro antiguo. Este tejido corporal se puede dilatar con facilidad para crear un espacio en el que se inserta el cilindro en la posición apropiada debajo del glande. En el informe de Mulcahy, los 14 pacientes sometidos a corporoplastia con esta técnica tuvieron resultados satisfactorios después de 2 años de seguimiento.

Alter y col. (1988) presentaron su procedimiento en dos pasos con colgajos fasciales de túnica vaginal prefabricados para reparar la extrusión recurrente de prótesis penianas en dos pacientes. También se emplearon varios sustitutos naturales y sintéticos para la reconstrucción corporal con el objetivo de reparar la erosión distal. Entre éstos se incluyen poliéster, malla de polipropileno, PTFE, aponeurosis del recto y fascia lata. Hubo un reporte sobre el uso de aloinjertos de piel cadavérica humana para la reconstrucción del cuerpo cavernoso, con el propósito de reparar la erosión distal de una prótesis peniana (Landman y BarChama, 1999). Smith y col. (1998) trataron cinco pacientes con erosiones inminentes de la prótesis peniana con un injerto tipo manga de viento de PTFE. Todos los pacientes lograron erecciones satisfactorias y funcionales después de 32 meses de seguimiento. De nuevo, como se mencionó, el uso del material sintético fue controversial, debido a un posible incremento del riesgo de infección de la prótesis peniana. Nosotros estamos de acuerdo con Smith y col. (1998) en que el simple agregado de un injerto sintético no aumenta la tasa de infección de la prótesis peniana.

La erosión uretral es un problema más difícil de manejar. Como medida preventiva en pacientes sometidos a autocateterismo intermitente y que desean un implante peniano se recomienda una derivación urinaria proximal temporaria. Nosotros preferimos una uretrostomía perineal. Cuando se diagnostica una erosión uretral, se debe retirar el cilindro erosionado el cual se recolocará en un tiempo posterior después de que la uretra se haya cicatrizado por completo. Durante la cirugía es importante determinar si hay comunicación con el cilindro del lado opuesto. Si el cilindro no está comprometido, puede quedar en su sitio para ayudar a mantener la longitud del pene; de lo contrario, si se comunica con el proceso erosivo, también se la debe retirar. Conservar el resto de la prótesis o removerla depende de la duración de la erosión y la infección asociada. Si hubiera alguna duda sobre que la infección es de varios componentes, se debe eliminar todo el dispositivo y realizar un procedimiento de salvataje.

Las complicaciones mecánicas de las prótesis penianas disminuyeron con el tiempo porque se modificaron los dispositivos cada vez que se identificaron las áreas problemáticas. Ha habido muchas revisiones en la literatura urológica que describen los problemas mecánicos de varias prótesis y su confiabilidad; no obstante, el valor de muchos de estos reportes es limitado debido al cambio posterior de los dispositivos y a la falta de seguimiento a largo plazo. En un artículo de revisión (Lewis, 1995) se intentó aclarar lo que el cirujano debe presentar al paciente con respecto a la confiabilidad mecánica de los diversos dispositivos que aún se emplean. El cuadro 47-6 es una modificación de otro presentado en esta revisión, y ordena estos datos en una forma útil para la discusión entre el médico y el paciente (Lewis, 1995).

Se deben aclarar ciertas cuestiones sobre los datos presentados en el cuadro 47-6. El American Medical Systems (AMS; Minnetonka, Minnesota) serie 700 se creó antes de las mangas de refuerzo de Dacron® de los cilindros y de la capa de doble pared de silicona, presente en el 700 CX® y el Ultrex Plus®. El AMS-PPT fue un dispositivo experimental. Muchas de las fallas mecánicas informadas por Wilson con respecto al dispositivo de Mentor Corporation se debieron a problemas con los conectores metálicos; luego se suspendió la fabricación de estos conectores. Aunque los datos de seguimiento del AMS-700® pertenecían a la misma institución en los informes de Furlow y col. (1988) y de Lewis y McLaren (1993), el incremento de las fallas mecánicas en el último informe fue consecuencia no solo del seguimiento prolongado sino también de que el último informe incluyó pacientes con el dispositivo colocado también en otras instituciones. En el informe anterior y en el más tardío de 1995 que realizó Lewis solo se incluyeron pacientes con el dispositivo original colocado en la Mayo Clinic.

La tasa inusualmente baja de falla mecánica del AMS-700 CX® informada por Quesada y Light (1993) no fue experimentada por muchos otros especialistas en implantes; los cilindros de polímeros de silicona presentaron un desgaste significativo en otras series. No obstante, series con tasas más elevadas de colocación secundaria suelen presentar más fallas mecánicas, lo que tal vez sugiera una diferencia en el desgaste debido a las disimilitudes entre pacientes al manipular el dispositivo.

Los informes de Woodworth y col. (1991) y de Wilson y col. (1988) solo se concentraron en pacientes con prótesis colocadas por primera vez. Merrill (1988), junto con Steinkohl y Leach (1991), informaron una tasa menor de falla mecánica con el tiempo con las prótesis penianas inflables de Mentor, con una mejora en el diseño del dispositivo. El seguimiento en el informe de Goldstein (1993) del dispositivo de Mentor sin conector es a corto plazo porque el dispositivo es relativamente nuevo; el informe del dispositivo de dos piezas de Mentor realizado por Fein (1992) es similar. En el informe de los autores sobre fallas mecánicas del dispositivo de dos piezas de Mentor, la mayoría de éstas se debe a un problema en el diseño del reservorio/bomba, que genera encapsulamiento; este problema disminuyó en grado notable una vez cambiada esta parte del dispositivo. Los datos de Lewis de 1995 no se pueden usar para comparar el dispositivo de tres piezas de dos compañías diferentes porque hay muchas más colocaciones secundarias de los dispositivos AMS y el período de seguimiento fue mucho más breve con el dispositivo de Mentor. Sin embargo, la resistencia superior al desgaste del cilindro de poliuretano parece real. En la literatura médica faltan resultados verdaderos a largo plazo para los dispositivos semirrígidos en series grandes de pacientes, pero en el cuadro 47-6 se incluyen tres de los mejores datos.

En resumen, ¿qué se puede indicar sobre la confiabilidad mecánica de las prótesis penianas modernas sobre la base de nuestro conocimiento de la literatura médica presentada? Tratamos de basar su conocimiento en la **confiabilidad a largo plazo** de un dispositivo en particular solo después de **controlarlo durante por lo menos 5 años**, lo que fue difícil en el pasado debido a la gran cantidad de cambios en el diseño en respuesta a los intentos por obtener un dispositivo mejor para el paciente. Es preferible el seguimiento en tiempo real en forma prospectiva, en comparación con las tablas estadísticas, para

Cuadro 47-6. *Resultados a largo plazo de las prótesis penianas*

Estudio (año del informe)	*Año en el que se realizó el implante*	*Seguimiento (meses)*	*Total de pacientes (n)*	*Tipo de prótesis*	*Fallas del producto (%)*	*Reoperaciones por causas diferentes de las mecánicas (%)*
Fishman y col. (1984)	1983	12	113	AMS-700*	2 (1,8)	5 (4,45)
Furlow y col. (1988)	Desconocido	6-20	120	AMS-700	10 (8,3)	11 (9,2)
Knoll y col. (1990)	1983-1988	3-46 (promedio, 24)	94	AMS-700 CX	6 (6,4)	14 (15)
Woodworth y col. (1991)†	1979-1988	22-70	99	AMS-700	10 (10)	3 (3,33)
		?-21 (media, 14)	43	AMS-700 CX	2 (5)	1 (1)
Hackler (1986)	1982-1985	6-46 (promedio, 21)	46	Mentor de tres piezas‡	0	6 (13)
Merrill (1988)	1982-1987	2-60 (media, 32)	301	Mentor de tres piezas	18 (6)	12 (4)
Steinkohl y Leach (1991)	1982-1987	Desconocido	46	Mentor de tres piezas	13 (28)	No informadas
Fein (1992)	1988-1991	6-27	80	Mentor GFS Mark II (2 piezas)	0	0
Wilson y col. (1988)†	1976-1984	30-132	120	AMS-PPT	56 (46)	No informadas
	1986-1987	6-18	29	AMS-700 CX	4 (14)	
	1984-1987	6-48	67	Mentor de tres piezas	13 (19)	
Lewis y McLaren (1993)	1983-1990	24-108	Desconocido	AMS-700	95	105
	1986-1991	12-72	275	AMS-700 CX	13 (4,7)	20 (73)
	1983-1991	12-84	64	Mentor de tres piezas	12 (18,8)	9 (14)
	1987-1991	12-60	61	Mentor de dos piezas	13 (21)	11 (18)
Lewis (1995)	1984-1993	67	164	AMS-700 CX	44 (26,8)	31 (18,9)
		37 (media)	56	Mentor Alpha 1	1 (1,8)	3 (5,6)
Goldstein y col. (1993)	1989-1991	4-26 (media, 8 ± 5)	112	Mentor Alpha 1 de tres piezas	4 (3,6)	5 (4,5)
Quesada y Light (1993)	1984-1991	8-86 (media, 56)	214	AMS-700 CX	4 (1,9)	9 (4,2)
Benson y col. (1985)	?-1982	20-38 (media, 30)	97	Jonas§	2 (2)	6 (6)
Dorflinger y Bruskewitz (1986)	1983-1985	2-24 (mediana, 11)	57	AMS maleable*	0	5 (8,8)
Kearse y col. (1996)	1992-1995	(media, 13,4 ± 8,4)	196	Dacomed DURA III‖	0	10 (5,1)
Hollaway y Farah (1997)	1990-1994	6-62 (media, 42)	145	AMS Ultrex	5 (3,5)	14 (9,6)
Daitch y col. (1997)	1986-1995	1-112 (media, 47,2)	111	AMS CX/CXM	10 (9)	
	1989-1995	0,7-71,5 (media, 34,4)	152	AMS Ultrex	26 (17,1)	
Dubocq y col. (1998)	1987-1995	13-22 (media, 67)	117	Mentor Alpha I	4 (3,4)	
			63	AMS 700 CX	7(11,1)	No informadas
			103	AMS 700 Ultrex	8 (7,7)	
Lieberman y col. (1998)	1990-1994	7-50	28	AMS Ultrex	0	(5,5)
			62	AMS Ultrex Plus		
Wilson y col. (1999b)	Desconocido	(media, 60)	410	Mentor Alpha I	89 (21,7)	
			971	Mentor Alpha I (mejorado) (después de diciembre de 1992)	27 (2,8)	

* American Medical Systems (Minnetonka, Minnesota).
† Solo se incluyó la colocación primaria.
‡ Corporación Mentor (Santa Bárbara, California).
§ Bard Urological (Naperville, Indiana).
‖ Dacomed Corporation (Minneapolis, Minnesota); ahora producido por Timm Medical Technology (Eden Prairie, Minnesota).

determinar la confiabilidad mecánica verdadera de una prótesis determinada. Es preferible controlar poblaciones grandes en una sola institución o en una combinación de ellas con cantidades significativas de participantes en cada una. Algunos informes con varios grupos indican que se emplearon dos o tres implantes por participante. **Para pacientes con colocación primaria de una prótesis peniana moderna, se puede esperar una reoperación debido a una falla mecánica en el 5% de los casos, cuando el dispositivo estuvo colocado entre 5 y 10 años. La probabilidad de una falla mecánica es mayor en pacientes que experimentaron problemas previos con la prótesis. Estos sujetos que requieren una colocación secundaria también corren un riesgo más importante de infección, igual que los que tienen otros factores de riesgo que predisponen a la infección.**

Reoperación

La reoperación puede necesitarse debido a una de las complicaciones que se comentaron antes. Este tipo de cirugía puede ser difícil, en particular debido a fibrosis intracorpórea, y es más probable si se debió retirar el dispositivo con anterioridad a causa de una infección. Las pautas para una reoperación se revisaron en forma extensa, y se deriva al lector a estas referencias en busca de detalles (Fishman, 1989, 1993; Lewis y McLaren, 1993; Lewis y Morgan, 1995; Mulcahy, 1997b; Wilson, 1997a, 1997b; Wang y Lewis, 2000b). En pacientes con fibrosis intracorpórea por infección previa con frecuencia se necesitará la selección de cilindros más pequeños que los colocados antes. Es más probable que se produzcan desgarros en la túnica en este tipo de pacientes y la

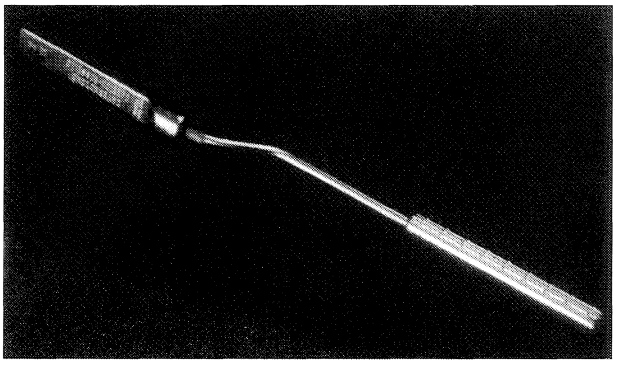


Fig. 47-16. Herramienta dilatante y cortante Carrion-Rosello. El mango está a la izquierda. Los filos de la herramienta son lisos cuando se introducen en el cuerpo cavernoso, y al retirarse el borde de cortante elevado dilata el tejido.

posibilidad de una reparación intraoperatoria de estos desgarros debe ser parte del régimen de consentimiento informado en estos pacientes. Algunas de estas reparaciones pueden incluir una derivación urinaria, como se menciona en el comentario de las complicaciones intraoperatorias, en particular si se reconocen y reparan las lesiones esponjosas y uretrales junto con la ruptura de la túnica distal. El entumecimiento del pene es más frecuente en pacientes que requieren una cirugía para la revisión del cilindro debido a que se necesita mayor disección sobre la túnica albugínea de los cuerpos cavernosos, con la posibilidad de lesionar los nervios penianos sensitivos. Si hay dudas sobre la presencia de una lesión en la arteria dorsal del pene debido a la necesidad de una cirugía corporal extensa, una sonda Doppler manual intraoperatoria ayudará a identificar las ramas de la arteria peniana.

En las operaciones secundarias a **pérdida de líquido** en prótesis penianas inflables con tubos conectores **se recomienda la exploración inicial de los sitios de conexión, porque ésta es el área que se asocia con mayor frecuencia con fallas inducidas por la presión.** Por supuesto esta complicación es menos probable en los dispositivos en los que se eliminaron los conectores entre los cilindros y la bomba. Si solo se debe reemplazar una conexión en el dispositivo AMS, se debe emplear un conector unido en lugar de uno rápido. **El segundo origen más probable de pérdida de líquido después de la tubuladura y las conexiones son los cilindros, y el sitio de desgaste es más habitual cerca de la inserción de la tubuladura.** Es raro hallar problemas con el reservorio o pérdidas en los dispositivos inflables de tres piezas. La ruptura hidráulica del encapsulamiento de un reservorio, cuando se convierte en un problema, suele poder lograrse en el sitio de conexión de la tubuladura y rara vez se necesita exponer el reservorio. **Cuando se detecta una parte defectuosa de un dispositivo multicomponente, se recomienda que si éste estuvo colocado durante 5 años o más, se reemplace todo el dispositivo.**

El paciente debe saber que la reoperación, en particular la que implique la reconstrucción de los cuerpos, puede tener tasas de infección entre 10 y 20 veces más elevadas (Jarow, 1996). Para pacientes con múltiples antecedentes de extracción de prótesis debido a infecciones, se administran 3 días de cefalexina antes de la operación para maximizar la prevención de la reinfección. Nosotros también sugerimos que estos pacientes se sometan a lavados con Hibiclens® todos los días durante 3 días antes de la cirugía. Justo antes de la operación, el paciente recibe antibioticoterapia por vía parenteral. Si el sujeto es diabético o tiene antecedentes de infecciones en el dispositivo protésico, los mejores antibióticos son vancomicina-gentamicina. Los autores emplean una sola dosis de vancomicina (1 g por vía intravenosa) y gentamicina (5 mg/kg por vía intravenosa) antes de la operación. Se administra un régimen de vancomicina-gentamicina durante 24 horas después de la operación. A partir de allí se administra cefazolina o ciprofloxacina por vía oral durante entre 4 y 6 semanas en pacientes sometidos a reoperación debido a infección o para una reoperación compleja.

El **problema más difícil** en la reoperación es la fibrosis intracorpórea. **Con frecuencia es necesario efectuar más de una incisión en los cuerpos** para preparar un espacio con el objetivo de colocar un cilindro nuevo. Una incisión penoescrotal puede ser la mejor para la exposición total de los cuerpos. Algunos autores prefieren una incisión mediana perineal (Rajpurkar y col., 1999). A veces es necesario desplegar un plano entre el tejido fibroso denso y la superficie interna de la túnica albugínea a tijera o bisturí bajo visión directa. Pueden ser útiles instrumentos especiales, como los cavernótomos de Carrion-Rossello (fig. 47-16). Éstos tienen un tamaño de entre 9 y 12 mm, con superficies cortantes similares a escofinas, que mejoran el pasaje a través del tejido fibroso. Mooreville y col. (1999) informaron sobre un cavernótomo peniano nuevo que permite crear un espacio en los cuerpos fibrosos (fig. 47-17). Si la túnica albugínea es escasa para la cobertura tras eliminar el tejido fibroso, pue-

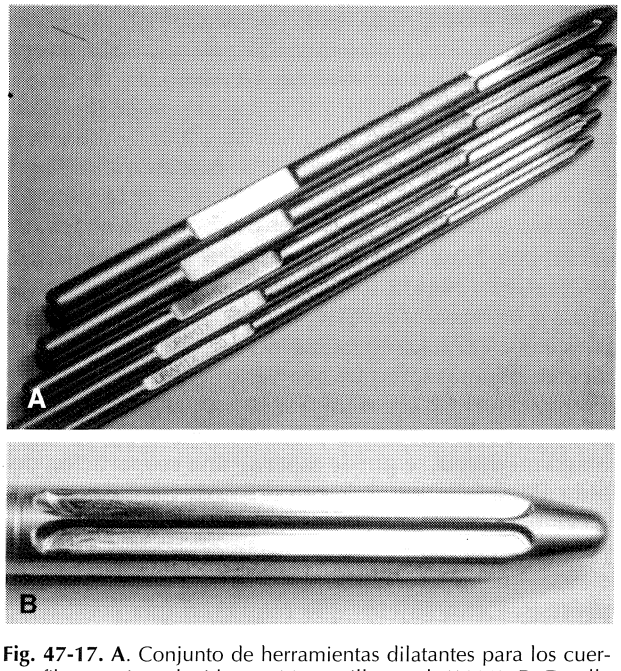


Fig. 47-17. A. Conjunto de herramientas dilatantes para los cuerpos fibrosos, introducido por Mooreville y col. (1999). **B.** Detalle de la cabeza cortante del dispositivo.

de ser necesario cubrir el cilindro con un parche de Dacron, PTFE o un tejido acelular preparado.

Incluso con una dilatación óptima, el cilindro de la prótesis peniana convencional no se podrá colocar en la mayoría de los casos de fibrosis peniana sin reconstruir los cuerpos. En la actualidad tenemos más opciones de prótesis penianas que en ningún otro momento. A decir verdad, en el presente usamos versiones más pequeñas de las prótesis en forma sistemática (Mentor Alpha 1® [Narrow Base] y AMS 700 CXM®) para pacientes con fibrosis corporal grave, y hallamos que el Mentor Alpha 1 (Narrow Base) es muy útil debido a su base estrecha, mejor expansión de la estructura y la punta más blanda en comparación con el AMS 700 CXM. En 1998 Carbone y col. también presentaron su experiencia en el manejo de fibrosis corporales severas con la colocación de prótesis AMS 700 CXM. En los 26 hombres con fibrosis corporal grave, las prótesis AMS 700 CXM se implantaron con éxito con cierre primario de la túnica albugínea, sin necesidad de reconstrucción corporal.

Incluso después de la implantación exitosa de prótesis en pacientes con fibrosis peniana extensa, algunos pacientes se quejan de longitud peniana insuficiente para una relación sexual satisfactoria. Es importante informar las limitaciones de la reoperación de reimplante peniano para estar seguros que los pacientes comprendan que el acortamiento peniano se debe a la fibrosis severa y la retracción de la cicatriz. El uso de AMS 700 Ultrex® o de Ultrex Plus® con la esperanza de mejorar la longitud fue decepcionante. Daitch y col. (1997) también demostraron que los cilindros Ultrex tenían una tasa de falla mecánica más elevada. Si la longitud funcional del pene no alcanzara los 10 cm después del implante de una prótesis peniana, la liberación del ligamento suspensorio, el uso de un colgajo en V-Y la disminución de volumen de tejido abdominal inferior pueden otorgar longitud peniana adicional. Knoll y col. (1996) informaron su experiencia en 11 pacientes con fibrosis cavernosa extensa, sometidos a implante de prótesis penianas con uso de un colgajo suprapúbico modificado en V-Y y disminución de volumen de tejido abdominal inferior. Se obtuvo una longitud peniana funcional adicional de entre 3,5 y 6,5 cm.

Pronóstico del paciente y su pareja

En la literatura urológica seis artículos presentaron datos detallados sobre la satisfacción del paciente y su pareja con la prótesis peniana. En los cuadros 47-7 y 47-8 se resumen estos datos. **No se realizaron estudios prospectivos grandes importantes para determinar la satisfacción verdadera del paciente y su familia.** La mayoría confió en cuestionarios enviados al paciente después de tener colocado el dispositivo durante un tiempo y **la tasa de respuesta varió desde el 56 hasta el 85%.** En muchas de las series la satisfacción de la pareja fue informada por el paciente, y no fue la verdadera respuesta de la pareja. En una población pequeña se demostraron mejorías en la satisfacción con el tiempo. Se comunicó una mejoría de las relaciones sexuales y no sexuales entre las parejas en forma constante. **Una insatisfacción expresada con frecuencia es la longitud inadecuada. En general la satisfacción del paciente y su pareja con las prótesis penianas oscila entre el 60 y el 80%.**

Uso en la enfermedad de Peyronie

Benson y col. (1993) prepararon una revisión excelente sobre este tema. **La inyección de relajantes del músculo liso en el consultorio con frecuencia revela un grado de deformidad y la extensión de la erección que el paciente es capaz de alcanzar. En pacientes con falla eréctil significativa asociada con la enfermedad, el tratamiento más prudente puede ser la colocación de una prótesis peniana con incisión o exéresis de la placa peniana o sin ella.** Algunos expertos prefieren dispositivos semirrígidos y otros los dispositivos inflables de tres piezas, que yo creo que son mejores (Marzi y col., 1997; Ghanem y col., 1998). Una publicación de Montorsi y col. (1993) verifica la insatisfacción del paciente y su pareja con los dispositivos semirrígidos para el tra-

Cuadro 47-7. *Evolución de las prótesis penianas en el paciente y su pareja*

Estudio	*Dispositivo*	*Método de seguimiento del paciente*	*Seguimiento del paciente*		*Resultados del paciente*	
			n	*%*	*Satisfechos (%)*	*Insatisfechos (%)*
Gerstenberger y col. (1979)	AMS inflable	Cuestionario por correo	61/96	63,5	74	
Pedersen y col. (1988)	Mentor inflable (54) y semirrígido (18)	Entrevista telefónica	52/72	72	64	
Krauss y col. (1989)	Dispositivo rígido	Estudio prospectivo y entrevista telefónica estructurada a los 6 y 12 meses posquirúrgicos	19	100	6 meses: 66,7* 12 meses: 75	8,3† 8,3† 8,3‡
Fallon y Ghanem (1990)	AMS inflable (80) y semirrígido (62)	Cuestionario por correo	142/152	56	83	6
McLaren y Barrett (1992)	AMS-700 inflable	Cuestionario por correo y entrevista telefónica	272/387	70	83,5	11,7
Goldstein y col. (1993)	Mentor Alpha I	Cuestionario por correo	96/112	85	85	15

* 0 (insatisfechos por completo) a 100 (satisfechos por completo); se consideran satisfechos con un puntaje de 80 o más.
† Puntaje de 60-69 sobre 100.
‡ Puntaje < 50 sobre 100.

Cuadro 47-8. *Evolución de las prótesis penianas en el paciente y su pareja*

Estudio	*Método de evaluación de la pareja*	*Seguimiento de la pareja*		*Resultados de la pareja*		*Comentarios*
		n	*%*	*Satisfechas (%)*	*Insatisfechas (%)*	
Gerstenberger y col. (1979)	Cuestionario completado por el paciente	59/96	60	74,5		30% de erecciones iguales logradas con el implante 35% de penes más cortos 61% de mejorías en las relaciones no sexuales con la pareja
Pedersen y col. (1988)	Entrevista	22/41	54	75		88% satisfecha con la erección 50% de penes más pequeños y de orgasmos sin cambios 19% de penes más grandes 33% de orgasmos más largos 15% incapaz de desinflar/inflar el dispositivo en forma apropiada
Krauss y col. (1989)	Entrevista estructurada juntos y por separado	19	100	41,7	25	92% de los pacientes repetiría la operación (90% de las parejas) A un año, < 50% de las parejas aumentó la frecuencia de los coitos Ajuste significativo del dispositivo luego de un seguimiento de entre 6 y 12 meses 50% habría querido prótesis más grandes
Fallon y Ghanem (1990)	Cuestionario completado por el paciente	133/252	54	0	13	25% de orgasmos o eyaculaciones retrasadas 11% cree que eligió la prótesis equivocada (6% inflable y 18% semirrígida) 25% de las prótesis no cubrían sus expectativas 92% estaba contento con la cirugía 91% sintió que ésa era la "mejor solución" 11% creía que la prótesis era una fuente de conflicto con la pareja
McLaren y Barrett (1992)	Cuestionario por correo y entrevista telefónica	265/387	68,5	69,8	9,4	87% aumentó o no tuvo cambios en el deseo sexual (72% de las parejas) 10% disminuyó el deseo sexual 29% de mejores orgasmos (26% de las parejas) 19% de peores orgasmos (8% de las parejas) Solo el 67% con implantes anteriores estaba satisfecho
Goldstein y col. (1993)	Cuestionario completado por el paciente	Desconocido		85	15	80% de los pacientes capaz de mantener relaciones sexuales 92% capaz de lograr el orgasmo y la eyaculación 82% de los implantes llenó las expectativas 76% mejoró su autoconfianza 87% contento con la facilidad de ocultarlo 89% contento con la facilidad de desinflarlo/inflarlo 81% satisfecho con la rigidez y el ancho 88% recomendaría el implante a un amigo

tamiento de la impotencia y enfermedad de Peyronie. Wilson y Delk (1994) recomendaron un procedimiento de moldeado, que es más factible realizado con un dispositivo inflable de tres piezas (el AMS 700 CX o el sistema Mentor Alpha I). No se aconseja este moldeado con los cilindros AMS Ultrex. Si el moldeado no funciona, a veces es necesario efectuar una incisión en la placa peniana. Con los cilindros de Mentor Bioflex® se puede utilizar el electrocauterio en selección de coagulación hasta 35 W (Hakim y col., 1996). Esto permite elongar el pene y rectificar su curva. Después de un procedimiento de elongación peniana, suele precisarse una cobertura con un parche sintético si la solución de continuidad resultante en la túnica es mayor que 1,5 cm. Se refiere al lector a un más detallado análisis sobre el manejo de la enfermedad de Peyronie más adelante en este capítulo.

CIRUGÍA VASCULAR PARA LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

La cirugía vascular para la impotencia se puede dividir en **dos áreas principales: revascularización peniana y cirugía para el trastorno venooclusivo**. Aunque este tipo de cirugía solo se informa desde alrededor de 1980, hay varias revisiones y artículos técnicos que se recomiendan para conocer más detalles que no se exponen en estas páginas (Metz, 1986; Lewis, 1990a, 1990b, 1993;

Sohn y col., 1992; Hatzichristou y Goldstein, 1993; Goldstein y col., 1994; Sharlip, 1994; DePalma, 1997; Mulhall y col., 1999).

Criterios de selección

Este tema se comenta con mayor extensión en el capítulo 46, Fisiopatología, evaluación y manejo no quirúrgico de la disfunción eréctil y el priapismo. **Es raro tener que ofrecerle a un paciente con DE la opción de cirugía vascular. Los sujetos con lesiones arteriales focales únicas en la arteriografía pudenda, en particular los más jóvenes con antecedentes de traumatismos, que no son insulinodependientes, no consumen tabaco ni presentan enfermedades neurológicas, son los mejores candidatos a los procedimientos de revascularización peniana.** Estos pacientes no deben tener ateroesclerosis sistémica ni disfunción venooclusiva mayor, y tienen que presentar una enfermedad arterial funcional comprobada, sobre la base de hallazgos en la segunda fase de la cavernosometría y cavernosografía dinámica de infusión (CCDI) de Goldstein (un gradiente > 30 mm Hg entre la presión de oclusión peniana y la presión braquial media), o deben presentar velocidades sistólicas máximas bajas (< 25 cm/seg) en las arterias penianas en los estudios ecográficos Doppler con dúplex color antes de considerar la arteriografía pudenda.

Se debe conversar con los pacientes con enfermedad arterial o una combinación de enfermedad arterial y venooclusiva sobre las opciones terapéuticas alternativas, como los dispositivos de constricción al vacío y las prótesis penianas. Muchos sujetos con enfermedad vascular leve o moderada también responderán a la inyección de agentes vasoactivos o al sildenafil por vía oral con mejores erecciones adecuadas para el coito vaginal.

Los criterios para recomendar la cirugía para un trastorno venooclusivo son: 1) el paciente que se queja de erecciones que duran poco o de tumescencia solo con el estímulo sexual; 2) el fracaso para obtener o mantener una erección con el uso de sildenafil por vía oral, con inyecciones intracavernosas o con ambas en múltiples ensayos con diferentes agentes y con estímulo sexual; 3) los pacientes con arterias cavernosas normales en los estudios Doppler con dúplex color o en la segunda fase de la CCDI; 4) un mecanismo venooclusivo defectuoso determinado con bomba de infusión o con farmacocavernosografía por gravedad, que es adecuado para cirugía (sin pérdida venosa masiva); 5) ubicación del sitio de pérdida venosa en el cuerpo cavernoso por medio de farmacocavernosografía; 6) ausencia de contraindicaciones médicas para la cirugía; 7) sesación completa del tabaquismo, y 8) selección de opciones terapéuticas alternativas en presencia de una tasa de éxito a largo plazo de entre el 40 y el 50%. Es raro tener que ofrecerle a un paciente cirugía venosa para el tratamiento de la DE. Wespes y col. (1994) sugirieron que los respondedores a la cirugía deben tener un porcentaje indispensable de músculo liso (> 29%) en el tejido cavernoso. De hecho, en 1997 estos autores cuestionaron la sensatez de realizar cirugía venosa porque el músculo liso del seno parece cumplir una función esencial en el mecanismo venooclusivo (Wespes y col., 1997). Sin embargo, cuando se determina el contenido de músculo liso antes de la cirugía, como criterio de selección, los resultados a largo plazo no son mejores: el 52% a más de 1 año (Sasso y col., 1999).

Técnicas

La cirugía vascular peniana se lleva a cabo con el paciente bajo anestesia general intubado o bajo anestesia raquídea; se coloca en decúbito dorsal con las piernas ligeramente abiertas. Algunos cirujanos prefieren una posición de litotomía dorsal para la cirugía de disección y ligadura venosa; si se planea una ligadura crural como parte del procedimiento, ésta también es la posición de elección. Ciertos cirujanos prefieren usar lupas para la disección inicial en casos arteriales y para todos los casos de cirugía venosa. Una sonda Doppler manual es una herramienta accesoria excelente para monitorear la arteria dorsal y comprobar escapes en arterias revascularizadas o en venas arterializadas. También es útil un instrumento aspirador iluminado, en particular para los casos arteriales; también es valioso en cualquier disección venosa cerca de la uretra. La incisión de elección para la cirugía venosa es penoescrotal anterior, que introdujo Lue (1988) (véase fig. 47-21). La incisión de elección para la cirugía arterial es la mediana abdominal inferior, porque se pueden disecar ambos ramos vasculares arteriales epigástricos inferiores de la superficie inferior del músculo recto, si es necesario. Otros autores prefieren una incisión paramediana para disecar el complejo arterial epigástrico inferior.

Hatzichristou y Goldstein (1993) presentaron una descripción excelente de la cirugía de revascularización peniana y destacaron los principios de la cirugía arterial microvascular, actualizados por Mulhall y col. en 1999. En las figuras 47-18 a 47-20 se ilustra la técnica quirúrgica y en el cuadro 47-9 se presenta la naturaleza general de este tipo de cirugía vascular. Se deben destacar ciertos puntos de la técnica. **No hay un solo tipo de cirugía de revascularización que se adapte a cada caso** (véase fig. 47-19).

Se necesita una arteriografía prequirúrgica para elegir el vaso receptor. Es mejor conectar el vaso arterial donante, por lo general la arteria epigástrica inferior (en ocasiones, en ausencia de una arteria epigástrica adecuada, una vena safena conectada a la arteria femoral puede servir para aportar la irrigación arterial), con una rama de la arteria dorsal del pene en forma terminolateral o, cuan-

Cuadro 47-9. *Procedimientos mayores actuales para la revascularización peniana*

Bypass de arteria epigástrica inferior o vena safena usando la arteria femoral como fuente de flujo
Cirugía microvascular (con preservación del endotelio)
Modificación del procedimiento de Michal–terminoterminal distal o proximal con la arteria dorsal o terminolateral con la arteria dorsal
Arterialización (modificación del procedimiento de Virag) de un segmento aislado de la vena dorsal profunda
Arterialización de la fístula de la vena dorsal/arteria peniana (Hauri)

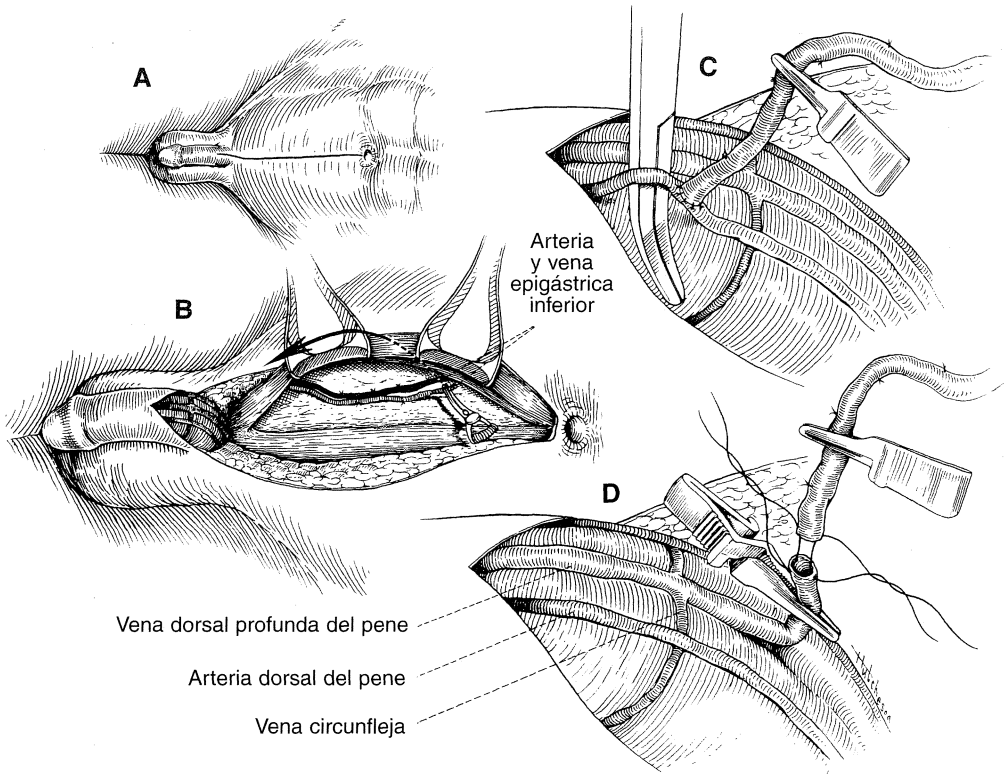


Fig. 47-18. Pasos de los procedimientos de revascularización del pene con la arteria epigástrica inferior. **A**. Incisión mediana. **B**. Disección de los vasos epigástricos inferiores de la superficie inferior del músculo recto. **C**. Anastomosis de la arteria epigástrica inferior en forma terminolateral con la arteria dorsal izquierda. **D**. Anastomosis de la arteria epigástrica inferior con la vena dorsal profunda en forma terminoterminal. Los detalles se describen en el texto. (**A-D**, reproducido con autorización de la Mayo Clinic Foundation.)

do sea posible, con una anastomosis terminoterminal, que permita flujo óptimo. Esto es posible si la arteria dorsal mostró buenas conexiones con la arteria peniana profunda intracavernosa en la arteriografía preoperatoria. Cuando esta conexión no existe o no hay arterias dorsales adecuadas, la revascularización de un segmento aislado de vena dorsal del pene con buenas comunicantes con el tejido intracavernoso es la elección para el vaso receptor. Otra posibilidad es usar la rama en Y de la arteria epigástrica inferior o dos arterias epigástricas inferiores para la anastomosis con la arteria dorsal y un segmento aislado de vena dorsal profunda.

La disección de la arteria epigástrica incluye las venas acompañantes, porque la separación es casi imposible o consumiría demasiado tiempo para controlar las ramas venosas sangrantes. Por lo general, las ramas aisladas durante la disección son tanto arteriales como venosas y con frecuencia se pueden ligar o es factible colocar clips vasculares pequeños. Se diseca la arteria epigástrica inferior tan lejos como sea posible, por lo general has-

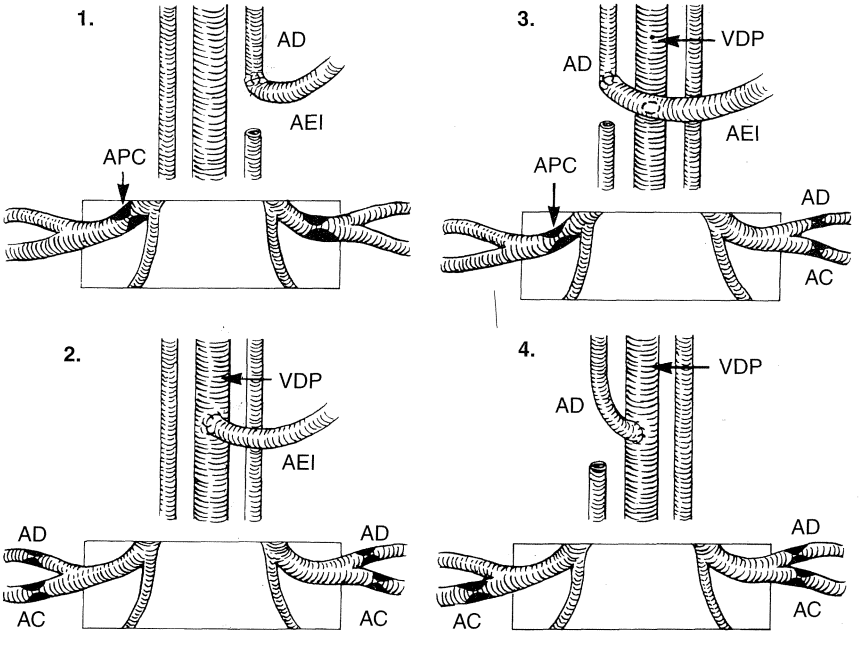


Fig. 47-19. Tipos de patrones arteriográficos y tipos asociados de procedimientos de bypass. AC, arteria cavernosa; APC, arteria peniana común; AD, arteria dorsal; VDP, vena dorsal profunda; AEI, arteria epigástrica inferior. (De Hatzichristou D, Goldstein I. Penile microvascular arterial bypass surgery. Urol Clin North Am 1993;1:42.)

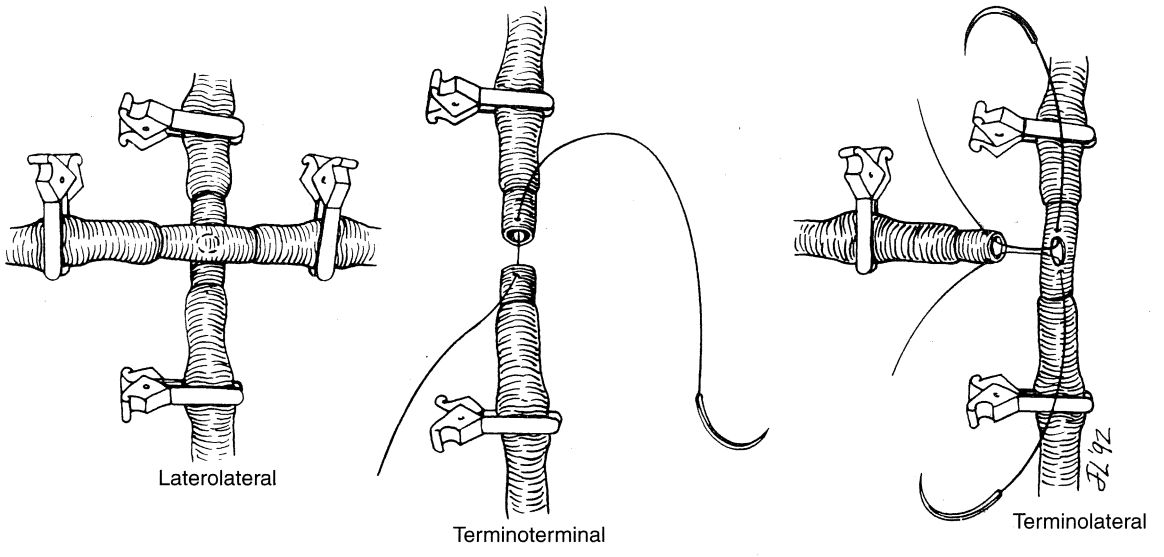


Fig. 47-20. Diferentes tipos de anastomosis microvasculares. Nótese el tejido adventicio resecado del vaso solo en el sitio de la anastomosis. (De Hatzichristou D, Goldstein I. Penile microvascular arterial bypass surgery. Urol Clin North Am 1993;1:42.)

ta el nivel del ombligo o un poco por encima de él. También se ligan o se colocan clips en algunas ramas cerca de su origen para que, una vez seccionadas, se pueda utilizar toda la longitud arterial a medida que se lleva la arteria hacia la base del pene para la anastomosis microscópica en forma de una curva suave sin tensión.

Se debe preparar el vaso receptor antes de seccionar la arteria epigástrica inferior. Hatzichristou y Goldstein (1993) recomendaron la preservación del ligamento fundiforme y suspensorio del pene. Yo prefiero una anastomosis terminoterminal con la vena dorsal del pene si éste es el vaso que se va a emplear y, en consecuencia, bajar estructuras para preparar una buena vena libre para la anastomosis. Luego, realizo una reanastomosis de la base del pene en el periostio infrapúbico después de preparar de este modo la vena con sutura de seda. Cuando se efectúa una anastomosis con la arteria dorsal profunda en forma terminolateral o terminoterminal, se pueden preservar ambos ligamentos. Se ligan las múltiples ramas iniciales de la vena dorsal del pene cerca del glande con un material de sutura no permanente, al igual que los grandes tramos de la vena dorsal del pene que se anastomosan con la esponjosa en el sector externo a lo largo del cuerpo del pene. Se eliminan las válvulas en la vena dorsal del pene con un valvulótomo de LeMaitre de 2 mm o con un catéter de Fogarty con balón de tamaño similar. Se retira la adventicia en los sitios donde se anastomosan ambos vasos. La anastomosis se realiza en forma microscópica usando sutura monofilamento vascular 8-0 a 10-0. Yo prefiero el material de sutura 10-0. Los vasos se clampean con pinzas vasculares tipo Bulldog de baja tensión. Se suele irrigar la arteria epigástrica inferior con heparina diluida, solución de papaverina o ambas justo antes de la anastomosis.

Para la **cirugía de disección y la ligadura venosa** se puede invertir todo el pene dentro de la incisión para acceder a todos los canales venosos importantes a lo largo del cuerpo del pene con una combinación de disección a tijera y romas. Para un esquema general de los pasos de la cirugía de disección venosa se debe ver la figura 47-21. Se ligan las venas comunicantes entre el sistema profundo y el superficial con material de sutura reabsorbible a medida que se exponen, porque el paciente podría palpar las ligaduras permanentes y éstas con frecuencia serían una molestia. Una vez completa la eversión del eje peniano, se puede colocar una aguja Butterfly en un cuerpo cavernoso, fijándola con una jareta en bolsa de tabaco en la túnica albugínea, para introducir índigo carmín con el propósito de delinear mejor las venas cavernosas de drenaje o para una farmacocavernosometría intraoperatoria o posterior a la disección.

A medida que se diseca el pene en sentido más proximal y se disecan y seccionan los ligamentos fundiforme y suspensorio, se suelen aislar y seccionar las venas que comunican con la pared lateral del periné y las regiones pubianas, de modo que se facilita la exposición del sistema de drenaje venoso más profundo. Se debe desmontar todo el ligamento suspensorio para lograr una exposición apropiada de la vena dorsal profunda del pene más distal y de las venas cavernosas, cuando estén presentes.

Luego de movilizar todo el pene se realiza una incisión en la fascia de Buck, en forma directa sobre la vena dorsal profunda del pene, en el medio del cuerpo, se secciona la vena entre ligaduras se inicia una disección proximal o distal, con la ligadura de las tributarias comunicantes de la vena o las venas dorsales profundas halladas en esta disección. Se toman precauciones para mantenerse en la línea media sobre la vena dorsal profunda para evitar la lesión de las arterias dorsales del pene y los nervios penianos sensitivos ubicados un poco más hacia afuera. En sentido distal a lo largo del eje peniano, se efectúa la disección de la vena dorsal del pene entre 1 y 1,5 cm del surco del glande, donde se disecan y ligan en forma individual los orígenes multitroncales de esta vena.

A lo largo del cuerpo del pene se identifican las venas circunflejas comunicantes cerca de los cuerpos caverno-

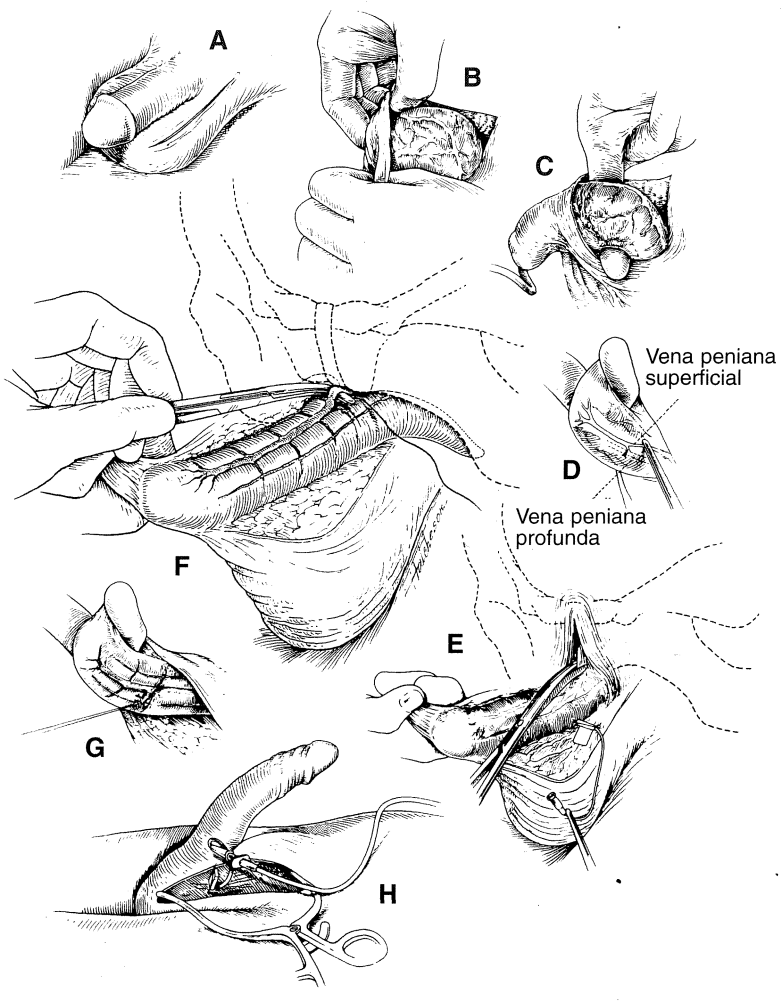


Fig. 47-21. Pasos de la cirugía para la ligadura y la disección de la vena peniana profunda. **A**. Incisión del escroto anterior peripeniano. **B** y **C**. Eversión de los tejidos penianos profundos a través de la herida. **D**. Ligadura de las comunicantes identificadas entre los sistemas venosos penianos superficial y profundo. **E**. Liberación del ligamento suprapúbico en la región infrapúbica. **F**. Ligadura de la vena sobre el cuerpo peniano. Una vez lograda la ligadura, se diseca la vena en sentidos proximal y distal. **G**. Disección distal de la vena peniana en el cuerpo mediano. Se ligan y exponen las comunicantes directas y comunicantes de los vasos circunflejos. **H**. Se obtuvo una cavernosometría operatoria para producir una erección y mostrar la venooclusión adecuada a partir de la cirugía. (**A-H**, reproducido con autorización de la Mayo Clinic Foundation.)

sos y esponjoso, se exponen debajo de la fascia de Buck y se ligan. Todo empleo del electrocauterio a lo largo del cuerpo peniano se debe llevar a cabo con una unidad bipolar para evitar la transmisión de una posible coagulación a las arterias o nervios del eje peniano. Se diseca la vena dorsal profunda en sentido proximal hasta debajo del pubis, donde se liga con un material de sutura permanente fuerte. En esta área se pueden encontrar las venas cavernosas para su disección y ligadura. Algunos cirujanos experimentados también recomiendan efectuar puntos para la plicatura crural a lo largo de la superficie lateral de la túnica albugínea de cada cuerpo cavernoso.

Después de la disección venosa se intenta reaproximar la inserción del ligamento suspensorio a la base del pene, con un material de sutura permanente desde el pubis hasta la línea media de la túnica albugínea de los cuerpos cavernosos, en el surco medio, donde se encontraba la vena dorsal profunda. Se coloca un drenaje tubular fenestrado en las regiones infrapúbicas, que sale a través de una incisión separada, donde se fija a la piel. Éste permanece por lo general entre 24 y 48 horas, y se retira cuando la producción del drenaje es mínima. La piel se cierra con cuidado por planos mediante una prolija aproximación; no hacerlo de esta forma generará una fijación densa de la piel del escroto o infrapúbica al cuerpo peniano. Se aplica un vendaje elástico holgado al eje peniano y se suele retirar el catéter la mañana siguiente. Este vendaje se emplea para evitar el edema del glande. Algunos autores recomiendan procedimientos de plicatura perineal o espongiolisis, que describimos en una publicación anterior, pero estos procedimientos rara vez están indicados (Lewis, 1993).

Complicaciones

El edema del pene es frecuente después de la cirugía vascular. Un vendaje elástico del pene aplicado en forma holgada durante 24 horas posteriores a la cirugía ayuda en gran medida a controlar esta complicación menor, y todo edema entre leve y moderado después de retirar el drenaje suele desaparecer sin secuelas a las 2 o 3 semanas de la cirugía. La equimosis y los hematomas superficiales en el cuerpo peniano y del escroto no son inusuales ni debilitantes; los hematomas graves en la herida se pueden evitar si se emplea un drenaje tubular fenestrado posoperatorio durante 24 a 48 horas.

Dos complicaciones significativas de la cirugía vascular del pene son el adormecimiento peniano o hipoestesia y el acortamiento peniano por compresión en la cicatriz, que experimenta hasta un 20% de los pacientes. La sensibilidad peniana suele regresar entre 12 y 18 meses después de la cirugía si no se lesionaron

Cuadro 47-10. *Resultados de la cirugía para la disfunción sexual venooclusiva*

Estudio (años del estudio)	*Pacientes (n)*	*Excelentes*	*Mejoría*	*Éxito intermedio/ fracaso posterior*	*Fracasos*	*Seguimiento promedio (meses)*
Serie de Lewis-Tulane (1981-1987)	49	12 (24%)	12 (24%)	8 (16%)	17 (35%)	15
Wespes y col. (1982-1986)	67*	31 (46%)	16 (24%)		20 (30%)	24
Donatucci y Lue (1986-1988)	100	44 (44%)	24 (24%)		32 (32%)	(12-50)
Bondil y col. (1981-1988)	60	25 (42%)†			35 (58%)	22
Lunglmayr y col. (1984-1986)	29	9 (31%)		10 (34,5%)	10 (34,5%)	hasta 22
Weidner y col.						
(1985-1987)	51	28 (55%)		8 (16%)§	15 (29%)§	12
(1988-1989)	40	24 (60%)		11 (27,5%)§	5 (12,5%)§	12
Gilbert y col. (1985-1990)	134	26 (19,4%)	47 (35,1%)		61 (45,5%)	12,9
Series de Lewis-Mayo						
(1987-1988)	28	7 (25%)	4 (14%)	8 (29%)	9 (32%)	48
(1988-1989)	32	9 (28%)	13 (41%)	5 (15,5%)	5 (15,5%)	24
Knoll y col. (1987-1989)	41	19 (46%)	Desconocidas	Desconocidos	22 (54%)	28
Kropman y col. (1987-1989)	20	6 (30%)	4 (20%)	8 (40%)	2 (10%)	15
Rossman y col. (1985-1988)	16	2 (12,5%)	2 (12,5%)	10 (62,5%)	2 (12,5%)	Desconocido
Claes y Baert (1987-1989)	72	30 (41,7%)	23 (31,9%)		19 (26,4%)	> 12
Montague y col. (1988-1990)	18	11 (61%)		6 (33%)	1 (6%)	24
Freedman y col. (1986-1991)	46	11 (24%)	8 (17%)	23 (50%)	4 (9%)	31-33
Stief y col. (1989-1992)	77	31 (40,3%)‖	8 (10,4%)		38 (49,4%)	6
Sasso y col. (1984-1995)	15 (ligadura de la vena dorsal profunda, LVDP)	4 (28,6%)	1 (7,1%)	4 (28,6%)	5 (35,7%)	35,2 ± 29,6
	10 (LVDP + corporopexia)	15 (51,7%)	3 (10,3%)	5 (19%)	6 (19%)	16,1 ± 9,3
Schultheiss y col. (1987-1996)	126	14 (11%)	24 (19%)	56 (44%)	32 (25%)	33 ± 19,6

* Respuestas a los cuestionarios de sesenta y siete pacientes de 105 cartas enviadas.
† Series informadas como excelentes o mejores como un grupo, no en cada categoría individual.
§ En la actualidad, 17 de 39 son capaces de lograr la erección con la inyección de agentes farmacológicos.
‖ Cuando se controlaron durante un período extenso (18,5 meses), 4 de 31 pacientes necesitaron farmacoterapia para obtener una erección.

en grado significativo nervios sensitivos principales. El **acortamiento del pene** secundario a compresión cicatrizal severa **puede requerir cirugía posterior para liberar la cicatriz,** utilizando incisiones de Z-plastia o cobertura con colgajos escrotales.

Hatzichristou y Goldstein (1993) informaron la ruptura mecánica de la anastomosis microvascular. El reinicio de la actividad sexual debe producirse 6 semanas después de esta cirugía. **Otra complicación de la arterialización de la vena dorsal del pene es la hiperemia del glande, que se produce cuando pasa inadvertida una vena comunicante de la vena dorsal profunda revascularizada con el glande durante la disección distal.** La exploración quirúrgica y la ligadura de la comunicante arterializada resuelven el problema.

Resultados

Los cuadros 47-10 y 47-11 enumeran los resultados de la cirugía arterial y venosa para la DE. En resumen, las tasas de éxito a largo plazo de entre un 50 y un 60% son menos que óptimas y condujeron a algunos autores a cuestionarse los posibles beneficios de este tipo de cirugía (Barada y Gennett, 1990; Donatucci y Lue, 1992; Lewis, 1992, 1994; Sohn y col., 1992; Wespes y Schulman, 1993; Sharlip, 1994). El informe de Sohn y col. (1992) sobre una falta de correlación entre los resultados informados por los pacientes y la evaluación objetiva preoperatoria y posoperatoria en el tratamiento quirúrgico arterial de la DE sugerirían una falta de comprensión sobre esta modalidad terapéutica. **Aunque la venooclusión es una parte esencial del ciclo eréctil, no hay acuerdo en que la cirugía venooclusiva (que por lo general resecaba las venas fuera de los cuerpos cavernosos) sea una terapia eficaz o, por lo menos, razonable.** Hay tres razones para esto: 1) la venooclusión depende del flujo arterial y de la relajación del músculo liso de la cavidad; en consecuencia, una mala venooclusión puede ser un reflejo de una enfermedad del músculo liso de la cavidad en su mayor parte, y en la actualidad no hay una manera para diagnosticar esta posible lesión; 2) hay controversias sobre el tipo de prueba y los criterios de las pruebas particulares empleadas para diagnosticar el trastorno venooclusivo y 3) el abordaje quirúrgico para la enfermedad venooclusiva fue variable y es difícil comparar entre los diferentes informes quirúrgicos.

CIRUGÍA PARA EL PRIAPISMO

La cirugía para el priapismo se indica rara vez en la actualidad. El priapismo no isquémico se suele tratar en forma no quirúrgica y con frecuencia ciertos casos de priapismo isquémico inicial se pueden convertir en priapismo no isquémico por medio de irrigación peniana abundante, y se maneja con el mismo abordaje no quirúrgico. El priapismo infiltrativo y el tromboembólico deben someterse al tratamiento médico específico. El diagnóstico y el manejo del priapismo se revisaron en forma extensa (Padma-Nathan, 1993; Lewis, 1995) y se comen-

Cuadro 47-11. *Tasa de éxito de la cirugía arterial para la impotencia*

Estudio (año)	*Procedimiento*	*Pacientes (n)*	*Resultado*
Virag (1982)	V4-V6	36	41,6% buenos, 33,3% regulares
Michal y col. (1986)	Michals	73	60% de éxito
Balko y col. (1986)	V6	11	73% con mejoras significativas
Hauri (1986)	Hauri	50	78% de éxitos
U.S. Society for Study of Impotence (1988)*	V5 o V5 modificado	56	46% de éxitos, 14% de mejoras
Lizza y Zorgniotti (1988)	V5 o V5 modificado	13	77% de éxitos
Sharlip (1990)	Mixto	30	20% de éxitos, 27% de mejoras
Virag y Bennett (1991)	V5	100	38% buenos, 30% de mejoras
Furlow y col. (1990)	V5 modificado	95	78% de éxitos
Sohn (1992)	Mixto	65	31% de éxitos, 54% buenos o mejores
Bock y Lewis (1992)	Mixto	36	53% de éxitos, 28% de mejoras
Löbelenz y col. (1992)	Mixto	19	58% de éxitos, 40% de mejoras
Schramek y col. (1992)	Hauri	35	60% de éxitos, 23% de mejoras 54% excelentes en el Doppler posquirúrgico 23% buenos en el Doppler posquirúrgico
Melman y Riccardi (1993)	Mixto	18	33% de éxitos
Janssen y col. (1994)	Mixto	21	62% de éxitos, 5% de mejoras
Lizza y Zorgniotti (1994)	Mixto	36 (1 año) 32 (2 años) 26 (3 años)	53% de éxitos, 31% de mejoras 41% de éxitos, 34% de mejoras 54% de éxitos, 19% de mejoras
Jarow y DeFranzo (1996)	Mixto	11	64% de éxitos, 27% de mejoras
Benet y col. (1997)	Mixto	36 (8 perdidos en el seguimiento)	46% de éxitos, 29% de mejoras
Sarramon y col. (1997)	Mixto	115	46% de éxitos, 14% de mejoras
Manning y col. (1998)	Mixto	62	34% de éxitos, 20% de mejoras

* Informado por Belker y Bennett (1988).

tan en el capítulo 46, Fisiopatología, evaluación y manejo no quirúrgico de la disfunción eréctil y el priapismo. Luego del traumatismo peniano se establece un priapismo con flujo arterial elevado en la arteriografía peniana y el radiólogo intervencionista suele tratar este problema con éxito en el momento del estudio diagnóstico por medio de embolización. Sin embargo, en casos raros, esto no es posible, y aquí se comentan los principios de este tipo de cirugía.

Cuando está indicado un procedimiento de derivación, el primer abordaje razonable es realizar una incisión que atraviesa el glande hasta el cuerpo cavernoso según técnica de Ebbehoj o de Winter ya sea con bisturí o con aguja de biopsia (Ebbehoj, 1974; Winter, 1976). El procedimiento de El-Ghorab, ilustrado en la figura 47-22, es una modificación quirúrgica a cielo abierto más agresiva de este tipo de maniobra de derivación (Ercole y col., 1981). En los casos raros en los que se necesitan cirugías más comprometidas, la mejor es la descrita por Sacher y col. (1972) a través de un abordaje perineal, como se observa en la figura 47-23. Se debe comentar una precaución sobre este abordaje. Las ventanas anastomóticas se deben colocar a diferentes alturas para evitar una estenosis uretral. El material de sutura empleado para este procedimiento es catgut crómico 2-0.

En los pacientes con priapismo traumático posarterial con alto flujo y flujo fistuloso en el tejido cavernoso, que el radiólogo intervencionista fue incapaz de embolizar, es necesario un abordaje quirúrgico cuidadoso para ligar el vaso arterial nutricio. Yo realicé este procedimiento en tres individuos con ecografía dúplex color intraoperatoria para ayudar a localizar el sitio de entrada en el cuerpo cavernoso y ubicar el vaso nutricio por encima del desgarro para su ligadura. La cirugía tuvo éxito y, después de 6 meses, todos los pacientes habían recuperado su potencia, es probable que por medio de la circulación colateral, porque se empleó material de sutura permanente para la ligadura. Todos los pacientes eran individuos jóvenes con algún traumatismo perineal prolongado.

En resumen, el paciente que padece DE tiene varias opciones terapéuticas quirúrgicas, que dependen de la causa de la impotencia, el estado de salud general y la edad del individuo. Todas las opciones no quirúrgicas conservadoras deben explicarse con cuidado y se debe insistir en intentar este abordaje en primer lugar. No obstante, el individuo joven con una lesión arterial focal específica, no fumador y en general sano se puede reàrterializar con éxito en el 50 al 70% de los casos por medio de procedimientos microscópicos cuidadosos. En general, pocos pacientes recibirán ayuda de la cirugía de disección y ligadura venosa, y las tasas de éxito a largo plazo oscilan entre el 40 y el 50%. En cambio, una prótesis peniana suele ser una solución aceptable para el 70 al 80% de los pacientes sometidos a esta cirugía. Los dispositivos modernos son confiables desde el punto de vista mecánico y con los dispositivos inflables complicados, la tasa de fracaso después de su uso durante 5 a 10 años es del 5%. La tasa de infección es de entre un 1 y un 9% y, si se presenta, suele indicar la eliminación completa del dispositivo.

ENFERMEDAD DE PEYRONIE

François Gigot de la Peyronie recibe el crédito por la primera descripción de la enfermedad de Peyronie en 1743 (Peyronie, 1743). **Sin embargo, Fallopius fue quien la informó por primera vez en 1561.** La enfer-

medad de Peyronie también se conoce como *induratio penis plastica*. **En la mayoría de los casos, tranquilizar al paciente es suficiente y una necesidad.** Para otros, el tratamiento médico es útil. Felizmente, solo una minoría tendrá una deformidad que le impida mantener relaciones sexuales. **La amplia mayoría de los pacientes con enfermedad de Peyronie no requiere cirugía. La operación, en el mejor de los casos, se puede considerar una paliación de los efectos mecánicos de la enfermedad de Peyronie, de la DE o de ambas.**

La literatura asocia la enfermedad de Peyronie con varios trastornos. Algunas de estas asociaciones han pasado la prueba del tiempo; en otros casos, la asociación no se puso sostener. En un estudio publicado por Nyberg y col., la enfermedad de Peyronie se asoció con contractura de Dupuytren. La contractura de Dupuytren tiene un patrón familiar que se sabe que se transmite en forma autosómica dominante. Entre el 30 y el 40% de los hombres con enfermedad de Peyronie también presenta contractura de Dupuytren (Nyberg y col., 1982; Ralph y col., 1997). Otras afecciones asociadas son la contractura de la fascia plantar (enfermedad de Lederhose) y la timpanoesclerosis. También se comunicó que la enfermedad de Peyronie se observa en pacientes con traumatismos externos en el pene, diabetes mellitus, gota, enfermedad de Paget, uso de betabloqueantes y de fenitoína e instrumentación uretral (Carrieri y col., 1998). Sin embargo, un ejemplo de una asociación que no pasó la prueba del tiempo es el de la fenitoína. En el estudio sobre este fármaco de fase IV (fase de comercialización) hubo pacientes que lo consumían y desarrollaron enfermedad de Peyronie. Como la fenitoína se asocia con un fenómeno de crecimiento de tejido hiperplásico, por extensión se asoció a la enfermedad de Peyronie con la fenitoína y esta supuesta asociación se publicó en *Physicians' Desk Reference*. No se ha publicado ningún informe sobre una relación causal y, en realidad, ningún informe que relacione el uso de fenitoína con la enfermedad de Peyronie.

Se calculó que la incidencia sintomática de enfermedad de Peyronie es del 1%. En hombres blancos, la edad promedio de comienzo de la enfermedad es de 53 años. Se calcula que la prevalencia asintomática oscila entre un 0,4 y un 1%. En otro estudio en 100 hombres sin enfermedad de Peyronie conocida, en la autopsia de 22 se hallaron lesiones fibrosas en la túnica albugínea compatibles con ella (Smith, 1969; Gelbard y col., 1990; Lindsay y col., 1991; Carson y col., 1999). Hay una sugerencia evidente de que la incidencia clínica de la enfermedad de Peyronie está en aumento. Sin embargo, este incremento se puede asociar o parece coincidir con el uso de fármacos que mejoran la erección.

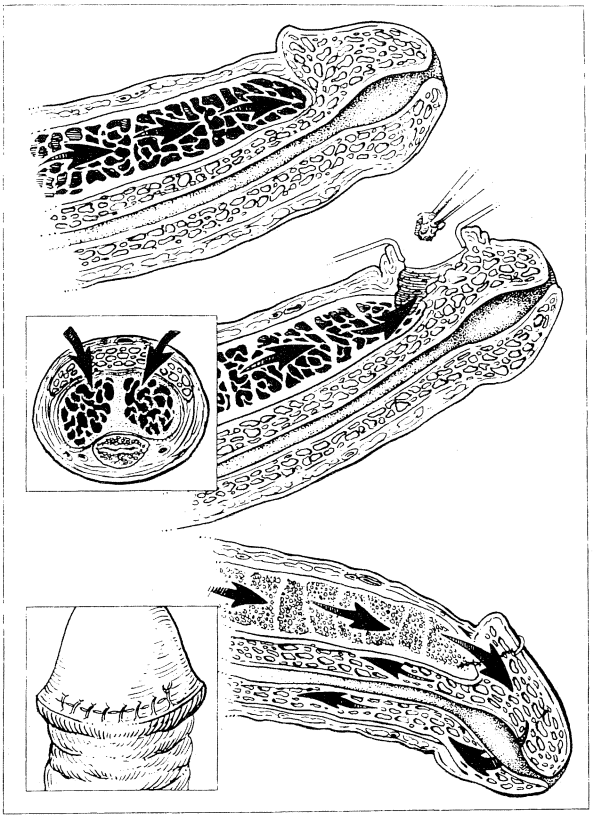


Fig. 47-22. Pasos para la formación de la derivación cavernosa más radical del procedimiento de El-Ghorab. (De Lewis RW. How to evaluate and treat priapism. Contemp Urol 1995;7:[5]:29-42.)

Al examinar la etiología de la enfermedad de Peyronie es importante revisar algunos hechos sobre la anatomía de los cuerpos cavernosos (fig. 47-24). La túnica albugínea es bilaminar en la mayor parte de su circunferencia;

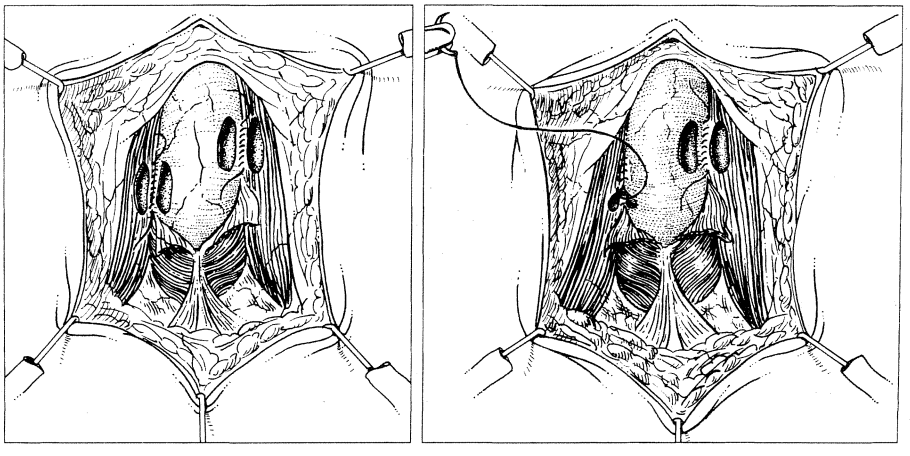


Fig. 47-23. Procedimiento de Sacher, en el que se realizan derivaciones cavernosas y esponjosas bilaterales. Esta ilustración muestra la colocación desigual de las derivaciones, de modo que no queden justo una frente a la otra; esta ubicación podría provocar una compresión de la uretra. (De Lewis RW. How to evaluate and treat priapism. Contemp Urol 1995;7:[5]:29-42.)

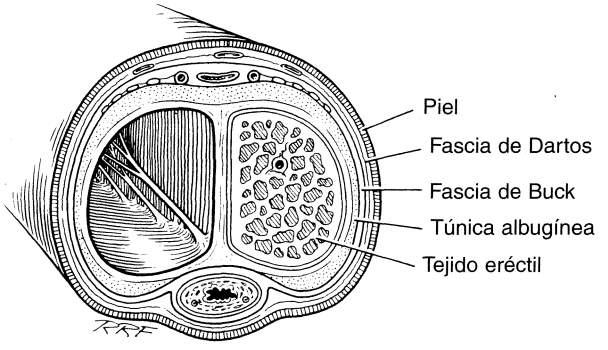


Fig. 47-24. Diagrama del pene. Las fibras del tabique están unidas a la capa interna de la túnica albugínea del cuerpo cavernoso a lo largo de las líneas medias dorsal y ventral. Las placas de la enfermedad de Peyronie aparecen en la túnica albugínea del lado de la inserción de las fibras septales.

está compuesta por una capa longitudinal externa y una circular interna. Los cuerpos cavernosos están separados por un tabique incompetente. En la porción colgante del pene hay fibras intracavernosas de sostén que anclan la capa interna de los cuerpos cavernosos en horas 2 y 6. La túnica albugínea tiene un espesor variable, que oscila entre 1,5 y 3 mm, según la posición de la circunferencia. La capa longitudinal externa se adelgaza en la línea media ventral y, en consecuencia, la túnica es monolaminar en ese punto. La capa longitudinal externa tiene un espesor máximo en la parte ventral adyacente al cuerpo esponjoso y en el dorso, y presenta una delgadez máxima en la cara externa. La mayoría de los pacientes con enfermedad de Peyronie revela lesiones dorsales. Como la túnica albugínea es bilaminar en el dorso, con traumatismos por doblamiento es posible que estas capas se deslaminen. Asimismo, en la parte ventral, como se mencionó, la capa longitudinal está ausente, lo que es probable que permita el doblamiento dorsal con mayor facilidad (Devine y Horton, 1988; Border y Ruoslahti, 1992; Brock y col., 1997; Devine y col., 1997; Jarow y Lowe, 1997).

Somers y Dawson (1997) demostraron que era más probable que la enfermedad de Peyronie comience con un traumatismo por doblamiento que provoca una lesión en la inserción septal de la túnica albugínea. Se produce entrada de sangre con activación del fibrinógeno (fig. 47-25). El cuerpo responde a los efectos del traumatismo y migran macrófagos al área. Asimismo migran neutrófilos y mastocitos. Hay plaquetas debido a la entrada de sangre, y la fibrina queda incarcerada en el proceso de curación. Tanto las plaquetas como los neutrófilos y los mastocitos secretan citocinas, autocoides y factores vasoactivos, muchos de los cuales están comprometidos en la creación de fibrosis. Las plaquetas liberan serotonina y factores de crecimiento derivados de las plaquetas, además de factores de crecimiento transformado-

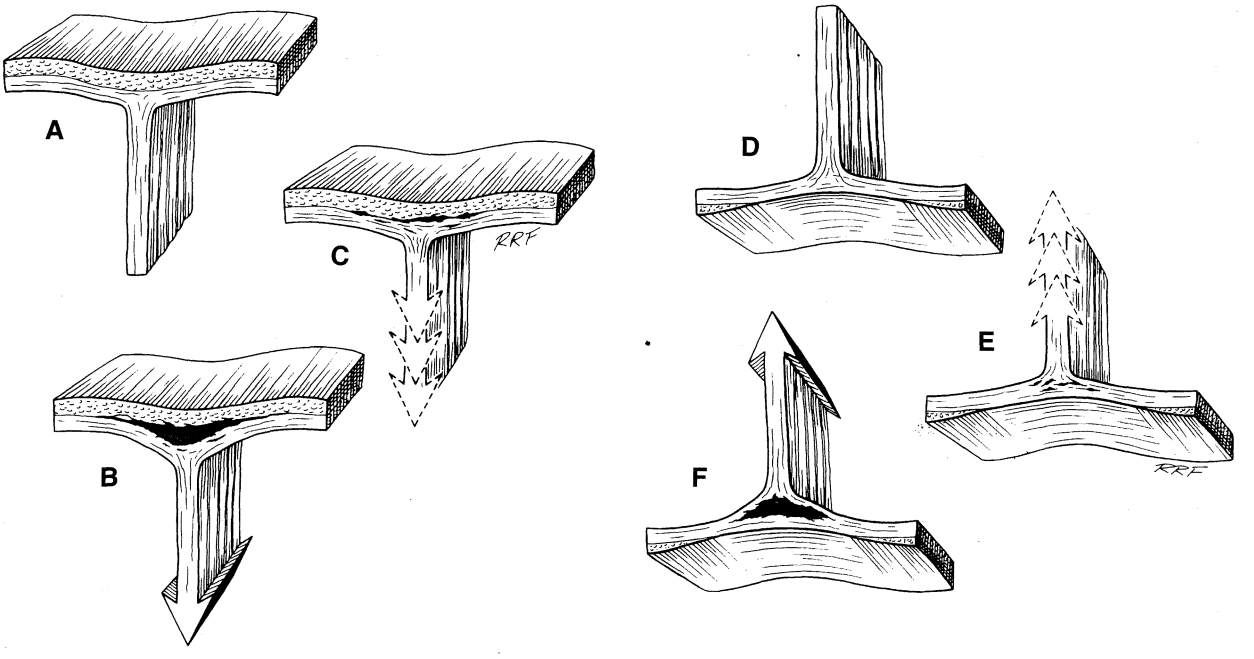


Fig. 47-25. Mecanismo por lo que se producen las lesiones por doblamiento del pene. **A**. Las fibras de los grupos septales se diseminan en sentido dorsal y se entrelazan con las fibras de la lámina circular interna de la túnica albugínea. La lámina externa está compuesta por fibras longitudinales. **B**. La forma aguda de la enfermedad de Peyronie, que dobla el pene erecto fuera de la columna, produce tensión sobre las fibras del tabique y deslamina las capas de la túnica albugínea. Se produce sangrado que rellena el espacio con un coágulo. La cicatriz generada por la respuesta del tejido ante este proceso se convierte en la placa de la enfermedad de Peyronie. **C**. En la forma crónica de la enfermedad de Peyronie, erecciones menos turgentes permiten la flexión del pene durante el coito y producen fatiga del tejido elástico, para reducir aun más la elasticidad del tejido y desencadenar numerosas rupturas más pequeñas de las fibras de la túnica, con acumulaciones menores de sangre, que es posible que produzcan varias cictrices. **D**. Ilustración de la situación sobre el vientre del pene, donde la disposición bilaminar de la túnica albugínea se adelgaza, con la línea media monolaminar. Las fibras del grupo septal se diseminan y entrelazan con la capa circular interna. No hay capa circular externa. **E**. En la forma crónica de la enfermedad de Peyronie, erecciones menos turgentes permiten que el pene se doble como en **C**. **F**. En la forma aguda de la enfermedad de Peyronie, el doblamiento del pene fuera de la columna produce tensión en las fibras del tabique y causa su desgarro.

res. La formación del trombo desencadena el depósito de fibronectina, que liga varios factores de crecimiento y los mantiene localizados en las áreas lesionadas. La pérdida de fibrinógeno conduce al depósito y la incarceración de la fibrina.

Se propuso que la naturaleza avascular de la túnica albugínea puede impedir la eliminación de muchos de estos factores de crecimiento. Los factores de crecimiento transformadores, en particular el factor de crecimiento transformador-β (TGF-β), son capaces de autoinducirse. Por lo tanto, la acumulación de TGF-β1 puede inducir mayor acumulación. Es posible que la presencia de TGF-β, que estimula la mayor liberación de TGF-β1, pueda desencadenar un proceso inflamatorio en curso y latente, que finaliza con una cicatrización desordenada. Hay buenas razones para sospechar que el TGF-β1 podría estar comprometido en la formación de la placa de Peyronie, porque dicho factor ha sido implicado en muchas fibrosis de los tejidos blandos, así como en la DE (Border y Ruoslahti, 1992; Border y Noble, 1994; Davis, 1997; Diegelmann, 1997; Van De Water, 1997; Moreland, 1998).

Muchas células sintetizan el TGF-β1 como péptido latente; las que importan en este comentario son las plaquetas, los macrófagos y los fibroblastos. Al activarse, el TGF-β1 se une a receptores en la superficie celular y, en definitiva, genera la síntesis de tejidos conectivos con inhibición de las colagenasas (El-Sakka y col., 1997a, 1997b, 1998). El resultado final de este traumatismo con cicatrización desordenada es la formación de placas que parecen cicatrices e impiden la expansión de la túnica albugínea durante la erección, lo que produce curvarura, indentación y acortamiento anterior (fig. 47-26).

Dos estudios examinaron la evolución natural de la enfermedad de Peyronie. **En la mayoría de los casos hay dos fases. La primera es activa y se asocia con frecuencia con erecciones dolorosas y deformidad cambiante del pene. Luego se produce una fase latente secundaria, que se caracteriza por la estabilización de la deformidad, con desaparición de las erecciones dolorosas, si existieran, y en general detención del proceso. Sin embargo, hasta un tercio de los pacientes presenta lo que parece un desarrollo súbito de una deformidad indolora.** Se dice que la enfermedad de Peyronie se resuelve por completo en algunos sujetos. Es probable que esto sea una expresión errónea. Es evidente que hay algunos individuos en los que se produce un traumatismo de pene y luego se desarrolla una curvatura secundaria al proceso inflamatorio y a la falta de distensibilidad asociada. Hay casos en los que la inflamación desaparece y no parece que ingresaran en la fase de inflamación con doblamiento que finaliza con la cicatrización desordenada y la formación de cicatrices. En consecuencia, en estos sujetos el proceso se resuelve. Sin embargo, desde el punto de vista semántico, es probable que no se pueda decir que en estos pacientes se resolvió la enfermedad de Peyronie; en todo caso, resolvieron el traumatismo sin desarrollar enfermedad de Peyronie.

Cuando el urólogo se enfrenta al paciente con enfermedad de Peyronie, es indispensable que comprenda su estado de ánimo y el de su pareja. Se demostró que las parejas en las que los hombres tienen enfermedad de Peyronie, cuando se comparan con adultos de la misma edad, parecen tener relaciones sexuales más frecuentes, enérgicas y con frecuencia usan posiciones de coito que pueden traumatizar el pene. Estas parejas parecen relacionarse por medio del coito. Se podría decir que **la enfermedad de Peyronie es una enfermedad del tejido que envejece en un paciente con una libido joven** (Williams y Thomas, 1970; Gelbard y col., 1990; Jordan, 1998).

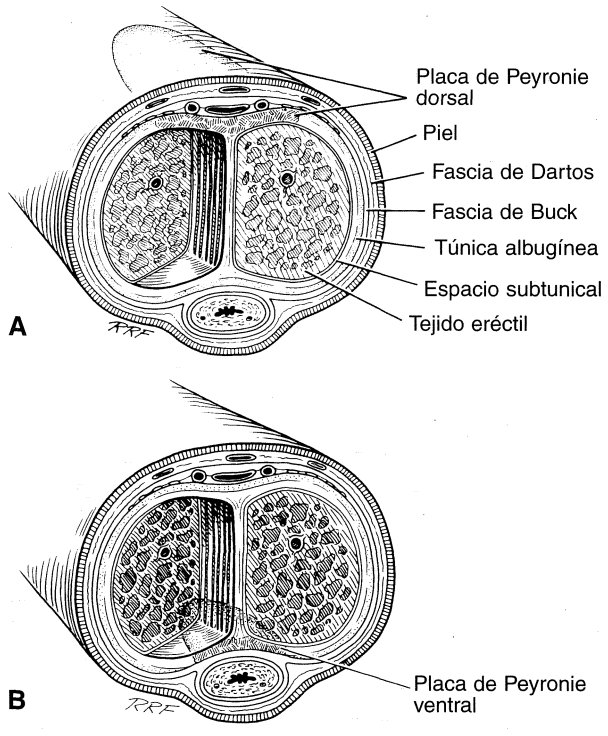


Fig. 47-26. A y **B**. Bajo la influencia de la inflamación y las citocinas, la enfermedad progresa de una fase activa o inmadura, durante la que parece haber cicatrización desordenada, que, en definitiva, genera una cicatriz, casi siempre asociada con las fibras septales.

La relación de la DE con la enfermedad de Peyronie es muy difícil de evaluar. La mención de la DE después de la cirugía comienza con el primer informe sobre cirugía para la enfermedad de Peyronie (Lowsley y Boyce, 1950), que empleaba la resección y el injerto. En esta serie, la DE posquirúrgica fue una fuente principal de fracaso. Es interesante destacar que en esa serie los pacientes con curvatura ventral tuvieron un riesgo especial. El mal pronóstico de este grupo parece persistir en las series actuales. Si se retoman los artículos sobre la evolución natural (Williams y Thomas, 1970; Gelbard y col., 1990), otra vez la DE se menciona en forma preponderante en ambos reportes. En el manuscrito de Gelbard y col. (1990), una gran cantidad de pacientes informó erecciones deficientes y DE. En ese análisis casi el 80% de los pacientes se quejó de los "efectos psicológicos" de la enfermedad de Peyronie. Se debe destacar que, de ese 80%, el 70% informó que sus molestias psicológicas no mejoraron, a pesar de que su enfermedad ingresó en un estado de latencia. Una falla principal en la literatura es que los pacientes no están estratificados de acuerdo con los

asuntos funcionales contra los orgánicos, de acuerdo a su relación con la DE.

Desde el análisis de Brock y Lue (1993) en la actualidad hay 9 o 10 informes que intentaron estratificar a los pacientes antes de la operación con pruebas funcionales. En estos artículos hay una amplia variedad de opiniones sobre la coexistencia de DE y enfermedad de Peyronie. Jordan y Angermeier (1993) demostraron DE en casi el 100% de los pacientes; Jarow y Lowe (1997) observaron que 76 de 95 pacientes eran impotentes en las pruebas, y Ralph y col. (1992) revelaron que, de 20 sujetos con DE evaluados con ecografía dúplex, el 90% presentó molestias de DE debido a causas funcionales y no orgánicas. Por lo tanto, **no está claro lo que hay en la literatura médica, excepto que muchos pacientes antes de la cirugía se quejan del impacto psicológico de su enfermedad de Peyronie y que estos aspectos psicológicos luego alteran los buenos resultados quirúrgicos.**

Jones (1997) es quien maneja mejor los temas de asesoramiento de los hombres con disfunción sexual. Sus comentarios se basan en entrevistas a más de 1.500 hombres con enfermedad de Peyronie. **El autor describe el asesoramiento a un paciente con enfermedad de Peyronie como bastante similar al de una persona que sufrió la muerte de un allegado y está en duelo.** Al igual que con la muerte, el luto se complica con negación, ambivalencia, ansiedad, depresión, vergüenza, perturbación y, en el caso particular de este grupo de pacientes, autoaversión. La mayoría de estos sujetos no habla mucho. Jones (1997) sugirió que estos individuos tienden a no hablar de sus problemas con sus esposas y en muchos casos desprecian el consejo.

Jones (1997) estableció que en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Peyronie es fundamental evitar/limitar los factores emocionales; los pacientes y sus parejas necesitan escuchar la sugerencia de que deben "mantener la expresión sexual viva, estar activos en el grado posible en cada fase de progresión o regresión en el curso de la enfermedad". La comprensión de los pacientes de la enfermedad de Peyronie empeora muchas veces ante los comentarios de urólogos y médicos de atención primaria que a veces no entienden la enfermedad. A muchos sujetos les dijeron que es probable que la enfermedad de Peyronie sea el fin de sus vidas sexuales. Muchas de estas parejas confiaban en que "el sexo era el coito". Por lo tanto, cuando el coito es imposible, evitan toda actividad sexual. La mayoría de los hombres con enfermedad de Peyronie ignoró, en algún punto, el ruego de sus parejas, que les solicitaban intimidad sin importar el coito. Como se mencionó, la relación entre los aspectos funcionales y los orgánicos permanece oscura. Para definir estos aspectos, debe haber uniformidad en la anamnesis; asimismo, en los fracasos, debe haber uniformidad en la evaluación posquirúrgica con respecto a la DE.

Los síntomas de presentación de la enfermedad de Peyronie son: 1) en muchos pacientes, dolor peniano durante la erección; 2) deformidad peniana; 3) acortamiento durante la erección y fuera de ella; 4) observación de una placa o un área indurada en el pene, y 5) en muchos pacientes, DE. En el examen físico casi todos los pacientes tienen una placa bien definida o un área indurada palpable. La placa suele estar ubicada en la superficie dorsal del pene, asociada íntimamente con la inserción de las fibras septales. Con frecuencia los pacientes pueden tolerar una curvatura dorsal bastante significativa (de hasta 45°). Los sujetos con componentes laterales o enfermedad de Peyronie ventral toleran la deformidad bastante menos.

El dolor puede ser persistente en el estadio inflamatorio de la enfermedad; no suele ser severo, pero puede interferir con la función sexual. Algunos pacientes también informan que a la mañana se despiertan con dolor durante la erección. **El dolor casi siempre mejora en forma espontánea a medida que la inflamación desaparece.** Un pequeño grupo de pacientes con enfermedad extensa tendrá "placas circunferenciales" y, debido al efecto bisagra resultante, un pene inestable. Sin embargo, la mayoría se queja de flaccidez distal. En los estudios de CCDI se observó que las presiones eran iguales en el sector proximal y distal con respecto a la placa (Jordan y Angermeier, 1993). A pesar de ello, hay una variedad de opiniones respecto de la causa de la flaccidez en la punta distal, con un estudio ecográfico que pareció demostrar fibrosis cavernosa que podía interferir en forma evidente con la perfusión distal del cuerpo cavernoso (Ralph y col., 1992). No obstante, este estudio proviene de un centro que, en el momento de publicarlo, manejaba la enfermedad de Peyronie solo con técnicas de plicatura. En consecuencia, de acuerdo con nuestros conocimientos no se corroboró el hallazgo de fibrosis cavernosa difusa cuando estos pacientes se llevaron al quirófano (Ralph y col., 1996).

Cuando el urólogo se enfrenta al paciente con enfermedad de Peyronie, la anamnesis debe incluir el modo y el momento de inicio (súbito o gradual). La evolución de la enfermedad es útil para la determinar la fase en la que se encuentra el paciente. Se deben incluir los antecedentes de cirugía peniana, instrumentación uretral o traumatismos externos, fármacos o abuso de drogas y antecedentes de fibromatosis, incluidas las de Dupuytren, Lederhose y, por supuesto, enfermedad de Peyronie. Debe tomarse en cuenta la historia familiar de otras fibromatosis. **Como la mayor parte de los pacientes con enfermedad de Peyronie tiene un elemento, o por lo menos el aura, de DE, también se deben investigar los factores de riesgo para la DE. Es indispensable hacer una anamnesis psicosexual.** Las fotografías del pene erecto del paciente son muy útiles para identificar la dirección y el grado de curvatura y aportan algo de información con respecto a la función eréctil del paciente.

Se debe examinar el pene en estiramiento. Esto ayuda a identificar la ubicación y el tamaño de la placa, así como a definir su consistencia (p. ej., blanda, indurada). Se deben evaluar las manos y los pies; en algunos pacientes el examen del oído revelará una timpanoesclerosis. Aunque muchos pacientes tendrán un engrosamiento del área palmar en la mano dominante (excepto en trabajadores manuales) la formación de callos en el área palmar de la mano no dominante indica una contractura de Dupuytren. Es útil realizar un esquema del pene, incluida la longitud del pene estirado, para mantener un registro.

El sitio donde se debe efectuar la evaluación vascular no está bien definido. En la actualidad el uso de pruebas vasculares es variable. Algunos centros realizan pruebas Doppler dúplex en todos los pacientes con enfermedad de Peyronie; otros no efectúan pruebas vasculares nunca, a pesar de que los pacientes con enfermedad de Peyronie se operan en forma sistemática y, en ciertos casos, reciben prótesis como opción terapéutica primaria. En nuestro centro se efectúan evaluaciones vasculares en todos los pacientes que se consideran candidatos para cirugía y están motivados hacia esa opción. En principio se examina a estos pacientes con ecografía Doppler dúplex. Si el pico de velocidad sistólica, la velocidad de fin de diástole y el índice de resistencia son normales, no se efectúan más pruebas. Si la velocidad de fin de diástole o el índice de resistencia no son normales, los pacientes se evalúan con CCDI. Nuestros informes revelan que hay una asociación lineal entre la función eréctil prequirúrgica y los resultados posquirúrgicos (Jordan y Angermeier, 1993). Por lo tanto, nos apoyamos en estos resultados cuando se discuten las opciones de manejo quirúrgico. Un grupo de pacientes, cuyos resultados son claramente diferentes, son los que presentan enfermedad de Peyronie ventral. Como se mencionó, en mi experiencia y la de muchos otros, los pacientes con enfermedad de Peyronie ventral no evolucionan bien con cirugía que implique injertos.

La literatura médica está llena de protocolos terapéuticos. Es indispensable comprender que éstos solo se deben emplear como pautas. Es esencial individualizar a los pacientes de acuerdo con sus necesidades (hallazgos y evaluaciones). Esta individualización permitirá determinar qué pacientes solo requieren tranquilizarse, cuáles necesitan investigación extensa, cuáles son apropiados para un manejo médico y qué cantidad escasa es apropiada para un tratamiento quirúrgico.

Manejo médico

Toda sección que trate sobre el manejo médico de la enfermedad de Peyronie debe comenzar con la aclaración de que muy pocos métodos para su manejo médico han sido sometidos a evaluación con un diseño doble ciego. Scardino y Scott (1949) propusieron el uso de vitamina E, que es un tocoferol y funciona como antioxidante. No hay estudios ciegos o controlados que hayan examinado el uso de vitamina E. No obstante, **esta es económica, segura y es posible que sea efectiva**. Se recomienda su administración en dosis divididas de 800 a 1.000 unidades/día. Zarafonetis y Horrax (1953) publicaron un artículo sobre la utilización del aminobenzoato de potasio (Potaba®). En un pequeño estudio ciego se evaluó este fármaco y se demostró su eficacia (Hasche-Klunder, 1978). La dosis de Potaba es de 12 g/día en 4 a 6 tomas. **Algunos pacientes toleran mal el Potaba y el producto es relativamente costoso.** Su uso no se impulsa demasiado. Jordan (experiencia personal) empleó terfenadina (Seldane®) y, en la actualidad, fexofenadina (Allegra®). Es evidente que su empleo es anecdótico y funciona como un antihistamínico inespecífico, utilizado en pacientes con una evolución dolorosa inusualmente prolongada. El fármaco es costoso; se tolera bien y, si se usa, las dosis deben ser de 60 mg dos veces por día. Ralph y col. (1992) sugirieron el empleo de tamoxifeno por vía oral. Se cree que facilita la liberación de TGF-β a partir de los fibroblastos. **En un pequeño informe controlado, Teloken (1999) empleó tamoxifeno o placebo y no demostró una ventaja terapéutica.** Si se desea prescribir tamoxifeno, éste se emplea en dosis de 20 mg dos veces por día. Gelbard propuso en un principio el uso de colchicina (comunicación personal, 1995). No hay estudios ciegos o controlados en los que se examine el uso de colchicina (Akkus y col., 1994). Se le atribuyen cuatro acciones. Se une a la tubulina y causa su despolimerización, por lo que inhibe la movilidad y la adhesión de los leucocitos; inhibe la mitosis celular mediante la ruptura de las fibras celulares ahusadas, o sea, que funciona como un agente antiinflamatorio potente; bloquea la vía de la lipooxigenasa en el metabolismo del ácido araquidónico, lo que potencia su efecto antiinflamatorio e interfiere con el movimiento transcelular del protocolágeno. **La colchicina se tolera razonablemente bien. Sin embargo, alrededor de un tercio de los pacientes tendrá diarrea. No es cara.** Si se emplea, la dosis debe ser de 0,6 mg tres veces por día con las comidas. **Se emplearon fármacos antiinflamatorios no esteroides y corticoides en forma anecdótica,** sobre la base de la creencia de que la inflamación era un elemento integral del desarrollo de la enfermedad de Peyronie. **No hay estudios que apoyen una indicación para emplear estos fármacos.**

Se examinaron varios protocolos intralesionales. Teasley informó el uso de corticoides intralesionales, al igual que varios otros estudios (Bodner y col., 1954). **El comité del consenso sobre curvaturas penianas recomienda eliminar los corticoides intralesionales o, por lo menos, iniciarlos con precaución extrema debido a los efectos colaterales locales bastante significativos, el patrón inconstante de mejora en la curvatura bien establecida, la falta de estudios que demuestren una eficacia comprobada** y los informes de pacientes que consideran que su patología empeoró después de las inyecciones (Jardin y col., 1999).

El antagonista del calcio verapamilo se empleó en primer lugar como terapia intralesional y Levine y col. (1994) comunciaron los resultados. En varios estudios no ciegos se sugirió la eficacia del uso del verapamilo intralesional. **No hay estudios ciegos que sugieran que el empleo de verapamilo como agente intralesional sea eficaz.** Se comentaron varios protocolos inyectables. Un "curso completo" podría ser 12 inyecciones (10 mg/10 mL) administradas una vez cada 2 a 4 semanas. En la práctica, hasta esa dosis total, las inyecciones se suspenden cuando se observan mejoras satisfactorias.

Gelbard y col. fueron los primeros en evaluar in vitro el uso de colagenasas purificadas de clostridios (Gelbard y col., 1982, 1983). Desde entonces las colagenasas se sometieron a dos estudios doble ciego (Gelbard, 1993; Jordan, en preparación). **La colagenasa intralesional solo está disponible en protocolos experimentales.** Tanto en los estudios doble ciego como en uno abierto se sugirió cierta eficacia.

En 1991 Duncan y col. informaron el uso de interferones como terapia intralesional para la enfermedad de Peyronie. **El mecanismo de acción del interferón es muy similar al propuesto para el verapamilo.**

Es bien tolerado. Las complicaciones solo se asocian con el procedimiento inyectable en sí y son mínimas. Casi todos los pacientes que reciben inyecciones de interferón desarrollan un "síndrome seudogripal". Es costoso y, debido a la falta de estudios ciegos, no se puede recomendar su empleo. En la actualidad hay entusiasmo con respecto al uso tópico de verapamilo, pero no se efectuaron estudios ciegos para demostrar su eficacia. Se emplearon corticoides asociados con ultrasonido (iontoforesis). De nuevo, no hay estudios ciegos que demuestren su eficacia. En el presente los protocolos evalúan el empleo del ultrasonido con verapamilo por vía tópica.

Tratamiento quirúrgico

Para que un paciente sea candidato a la cirugía, debe tener una enfermedad estable y madura. En la revisión los signos de estabilidad (inactividad) de la enfermedad son la resolución del dolor y la estabilización de la curvatura u otra deformidad. Asimismo, el examinador con experiencia reconocerá los hallazgos palpables de una placa madura. La mayoría de los investigadores estableció en forma arbitraria un período de entre 12 y 18 meses desde el comienzo de la enfermedad. Además, la mayoría sugirió un período de por lo menos 6 meses de estabilidad de la enfermedad (esto es deformidad estable). Las indicaciones para la cirugía son deformidad que impida el coito, DE que impida el coito o ambas situaciones.

Corrección quirúrgica de la enfermedad de Peyronie

Se emplearon varios procedimientos quirúrgicos para la rectificación de la deformidad de Peyronie. Pryor y Fitzpatrick (1979) describieron un procedimiento de resección y plicatura de la cara opuesta a la lesión de Peyronie. Este procedimiento contrarrestaba los efectos de la lesión inelástica al acortar la cara opuesta más distensible del cuerpo cavernoso.

Lue (Akkus y col., 1997; Gholami y Lue, aceptado para su publicación) realizó una corrección en la que omitió la exéresis de la túnica albugínea y tan solo plicó la cara opuesta del cuerpo cavernoso. Aunque con el tiempo esta técnica no mostró resultados duraderos en pacientes con curvatura congénita, en el individuo con enfermedad de Peyronie, en el que es probable que las presiones intracavernosas acumuladas sean menores, se podría esperar que sea más efectiva. Lue destacó el empleo de material de sutura permanente, "anudada floja" para corregir la deformidad. Aunque las técnicas de Pryor y Fitzpatrick (1979) y de Lue son válidas en algunos sujetos, muchos todavía están preocupados por el acortamiento del pene como consecuencia de la enfermedad de Peyronie y, en consecuencia, la cirugía en la que se sugiere un mayor acortamiento les resulta inaceptable. Asimismo, algunos no aceptan bien el uso de material de sutura permanente, como describió Lue. El procedimiento comentado por Yachia (1993) y explicado en el capítulo 110 bajo el título Corrección de las curvaturas congénitas, representa una técnica de corporoplastia, que puede emplearse con mucha efectividad para las curvaturas asociadas con enfermedad de Peyronie. Las técnicas de plicatura y corporoplastia parecen útiles en particular para pacientes con DE asociada, en los que se podría esperar que los procedimientos con injertos causen mayor deterioro de la función eréctil.

Gelbard (1989) describió una técnica quirúrgica que implicaba la incisión de la placa de la enfermedad de Peyronie, e informó una serie de pacientes sometidos a incisiones en la placa y en los que se utilizaron injertos de fascia temporal para rellenar las soluciones de continuidad. Su técnica se basó en la teoría de que mediante la creación de una cantidad de incisiones, con las que se expandía la cicatriz, y luego el relleno de las incisiones con material distensible, se podía lograr una corrección más regular de la curvatura. El autor comunicó buenos resultados con este procedimiento.

Das y Amar (1982) describieron un procedimiento en el que se resecaba la placa y se rellenaba la solución de continuidad de la corporotomía con un injerto de túnica vaginal. Los autores consideraban que ésta era un sitio donante sencillo para el urólogo y que ofrecía los mismos resultados que el injerto dérmico. Nuestra experiencia nos demostró que la túnica vaginal es un sustituto adecuado para la dermis en pacientes determinados bien definidos, con lesiones pequeñas. Sin embargo, en los que presentan grandes soluciones de continuidad de la corporotomía no obtuvimos buenos resultados con el uso de la túnica vaginal.

Lockhart (1991) empleó un procedimiento en el que se resecaba la placa y se cerraba la solución de continuidad de la corporotomía con túnica vaginal como una isla con base en la fascia del dartos y un colgajo cremasteriano. Observó que sus resultados eran mejores con la mejoría de la vascularización de la túnica vaginal traspuesta como una placa sobre un colgajo.

Buncke (citado en Stefanovic y col., 1994) informó una serie experimental en animales, en la que se resecó la lesión y se reemplazó la solución de continuidad de la corporotomía con fascia temporalis, para transferirla al área del pene como un colgajo libre microvascular. Hasta el presente este procedimiento no se informó en seres humanos.

Lue y El-Sakka (1998) también describieron un procedimiento con incisiones pero empleando parches para cubrir las soluciones de continuidad de la corporotomía con injertos venosos. En un primer momento creyeron que la vena dorsal profunda resecada era un sitio donante adecuado para injertos venosos. Sin embargo, con el tiempo, hallaron que el sitio donante ofrecía cantidades inadecuadas de tejido y en el presente resecan vena safena para crear sus parches de injertos venosos. Lue considera que el espacio intracorpóreo es un gran vaso y, en consecuencia, un parche de pared venosa es un procedimiento fisiológico; comunicó buenos resultados con este procedimiento.

Krishnamurti (1995) informó sobre el empleo de piel peniana desepitelizada empleada como una isla transferi-

da sobre la fascia del dartos, y observó una mayor confiabilidad de los colgajos, algo que no fue validado totalmente en la literatura médica. Nosotros intentamos "desepitelizar" la piel del pene con un "extractor dérmico" (Dermabrader®), como lo describió Krishnamurti. Sin embargo, la histología de estas "islas desepitelizadas" en realidad muestra muchas áreas donde se eliminó todo el espesor de la piel. En consecuencia, no tenemos clara la composición histológica precisa de las "islas epitelizadas" de Krishnamurti.

Hellstrom (1994) informó el uso de muchos injertos no autólogos. En época reciente, Hellstrom y Reddy (2000) informaron sobre el empleo de pericardio cadavérico en una serie pequeña y en el presente hay centros que examinan el uso de parches de matriz de colágeno inerte. Nuestra experiencia es que los "injertos" no autólogos (p. ej., Silastic®, Gore-Tex®, Dacron®), en ausencia de un implante protésico simultáneo, aportan malos resultados en forma inevitable.

Devine y Horton (1974) describieron un procedimiento para corregir la deformidad de la enfermedad de Peyronie, en el que se resecaba la placa y se reemplazaba por un injerto dérmico. Nosotros usamos este procedimiento en forma selectiva en nuestro centro. Por lo tanto hoy también acumulamos una serie grande de pacientes tratados con incisiones de la placa y colocación de parches de dermis que cubren las soluciones de continuidad de la corporotomía. Excepto los pacientes con placas muy calcificadas, en los últimos años nosotros preferimos emplear la técnica de incisión con injerto dérmico y los resultados iniciales indican que la técnica de incisión de la placa es, por lo menos, tan exitosa como la técnica de la exéresis de la placa; no obstante, aún no se determinó si hay diferencias entre las técnicas con respecto a la preservación de la DE o la limitación de la aparición de disfunción venooclusiva inducida por el injerto.

La incisión cutánea inicial depende de la ubicación de la lesión. Las placas ventrales se pueden abordar a través de la línea media de la cara ventral del pene y las dorsales se abordan en forma más efectiva mediante una incisión circunferencial. En el paciente previamente circuncidado, la incisión se debe ubicar en el área original de la circuncisión (fig. 47-27). En muchos pacientes la cicatriz de la circuncisión puede estar desplazada hacia abajo en el cuerpo del pene. Sin embargo, nosotros no hallamos problemas al reabordar el pene a través de la incisión de la circuncisión, incluso aunque se produzca dicho desplazamiento.

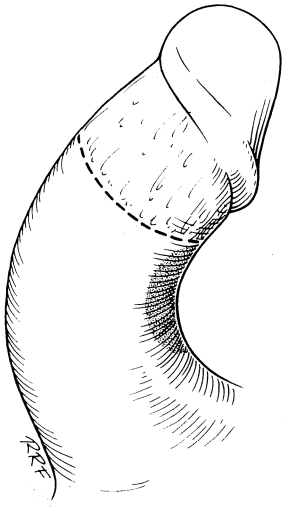


Fig. 47-27. Una erección muestra la curvatura dorsal del pene causada por el tejido cicatrizal inelástico en una placa dorsal de la enfermedad de Peyronie. Se marcó la incisión que se va a realizar en la cicatriz de la circuncisión previa.

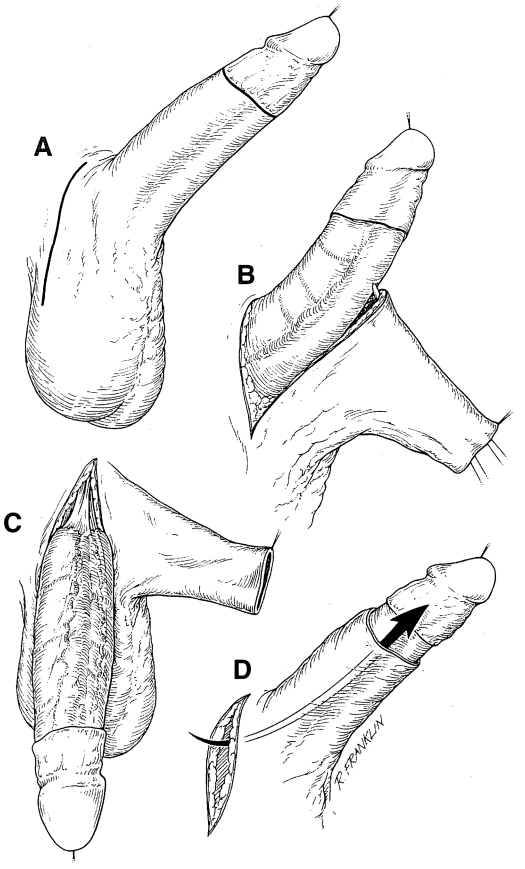


Fig. 47-28. A. Cuando es necesario exponer toda la longitud del cuerpo del pene, se marcan dos incisiones: una en la cicatriz de la circuncisión previa y la otra por fuera de la base del pene, que baja hasta el escroto. **B**. Se completan las dos incisiones y se libera el cuerpo del pene mediante una disección que lo desnuda. Se introduce el cuerpo del pene en la incisión escrotal. **C**. La separación del pene expone toda la longitud del cuerpo y, con disección mínima, se pueden observar los ligamentos suspensorios. Con mayor disección se puede lograr una resección completa de la vena dorsal. **D**. Al finalizar el procedimiento quirúrgico se vuelve a ubicar el eje del pene dentro de la manga de piel relativamente no traumatizada.

Luego se desnuda el cuerpo del pene hasta su base. Esta maniobra ofrece una buena exposición para las lesiones en la mitad del cuerpo y para las distales. Para las placas proximales o en pacientes con prepucios relativamente redundantes, se efectúa una segunda incisión en el escroto, al costado de la base del pene (fig. 47-28). Después de desnudar el cuerpo del pene éste se exterioriza a través de la incisión escrotal, dejando la piel del cuerpo a un lado y cubriéndola con una gasa tibia. Esto protege la piel del pene de traumatismos hasta el final del procedi-

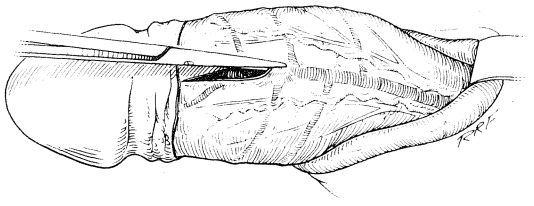


Fig. 47-29. La piel fue desnudada hasta la base del pene mediante la disección de la capa justo superficial con respecto a la fascia de Buck. Una incisión en la línea media dorsal de la fascia de Buck expone la vena dorsal profunda. Se observan las arterias dorsales enrolladas y las venas circunflejas.

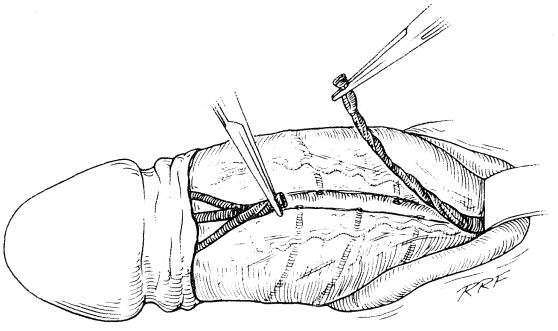


Fig. 47-31. Después de seccionar la vena dorsal profunda se diseca en sentido proximal y se seccionan y ligan las venas emisarias. Las venas subcoronales y la vena dorsal se ligan con un punto proximal.

miento cuando se reenfunda el cuerpo. Una opción es realizar una contraincisión en la unión penoescrotal en el rafe del escroto.

Se eleva el ramo neurovascular dorsal junto con la fascia de Buck. Esto se puede lograr mediante varias técnicas. Se pueden efectuar incisiones justo por fuera del cuerpo esponjoso, disecando y separando la fascia de Buck y el ramo neurovascular dorsal de las caras lateral y dorsal de los cuerpos cavernosos. Como alternativa, en la actualidad abordamos las placas dorsales disecando a tijera a través del lecho de la vena dorsal profunda y realizamos una disección venosa modificada (figs. 47-29 a 47-31). En un principio empleábamos este abordaje para investigar el efecto de una disección venosa modificada sobre la disfunción venooclusiva inducida por el injerto. Aunque los efectos beneficiosos de este procedimiento aún no se determinaron, el abordaje de la placa dorsal a través del lecho de la vena dorsal parece superior desde el punto de vista técnico.

En el pasado, si la evaluación preoperatoria sugería disfunción venooclusiva, procedemos a realizar una disección venosa formal, con ligadura y exéresis. Sin embargo, la experiencia más reciente demostró que la disección venosa no ofrece resultados duraderos en pacientes con enfermedad de Peyronie, y en la actualidad se considera que los pacientes que revelan una disfunción venooclusiva grave se tratan mejor con un abordaje quirúrgico que rectifique el pene y con el implante de una prótesis para la DE. En el mejor de los casos, algunos pacientes podrían evolucionar bien con una técnica de plicatura o corporoplastia y con el manejo posoperatorio de la DE con fármacos.

Después de exponer la túnica en el sector dorsal (fig. 47-32) se hace evidente la falta de elasticidad de la placa y se puede delimitar su extensión mediante la palpación de la superficie de la túnica albugínea. Una erección artificial define la curvatura con exactitud. Luego se planean las incisiones para incidir o resecar la placa. Nosotros usamos Prolene® para colocar puntos provisorios en la línea media, en sentido proximal y distal con respecto a la placa y señalamos las incisiones planeadas. Según la técnica elegida, se puede resecar o incidir la placa (figs. 47-33 y 47-34). Si se emplea una técnica excisional, se utilizan las incisiones laterales en la túnica para convertir la solución de continuidad de la corporotomía de la forma ovoide a la estrellada (fig. 47-35). Esto sirve para liberar la tensión de los bordes de la solución de continuidad y agrandar las áreas de la corporotomía alrededor de 1,5 a 2 veces el tamaño de la placa que se resecó. No aconsejamos el uso de un torniquete para controlar el sangrado o inducir una erección artificial, porque los torniquetes pueden ocultar curvaturas proximales.

Una vez resecada la placa o creadas las incisiones se mide la solución de continuidad estirando el pene para asegurar una cobertura precisa. Luego se delimita el injerto dérmico sobre el sitio donante (fig. 47-36). Preferimos usar la piel del abdomen justo por encima de la cresta ilíaca, por fuera de la línea del vello. Se desepiteliza el sitio del injerto, ya sea en forma manual o con un dermatomo. Nosotros descartamos la epidermis y recogemos el injerto dérmico, del que retiramos la grasa en forma meticulosa. Se cierra el sitio donante con puntos subdérmi-

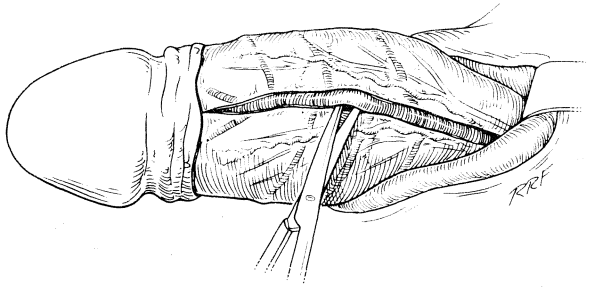


Fig. 47-30. Se moviliza la vena dorsal profunda.

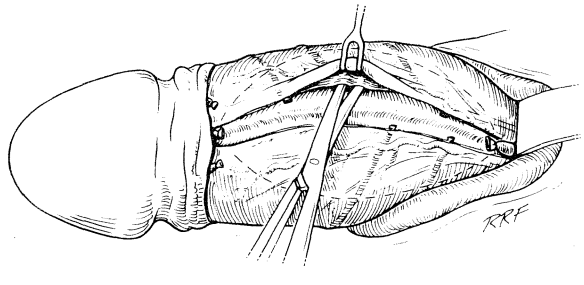


Fig. 47-32. Se eleva la fascia de Buck de la placa de Peyronie. Se destaca el área de disección con una *línea de puntos,* que continúa bastante lejos en sentido proximal, distal y lateral para permitir la exéresis de la placa sin separar ni estirar los nervios en la fascia de Buck.

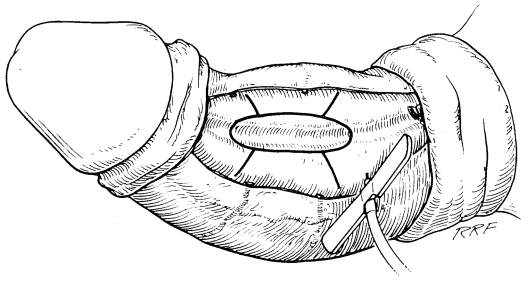


Fig. 47-33. Una erección artificial muestra la curvatura causada por la placa inelástica, que se marcó sobre la túnica. Se delimitaron las incisiones estrelladas liberadoras.

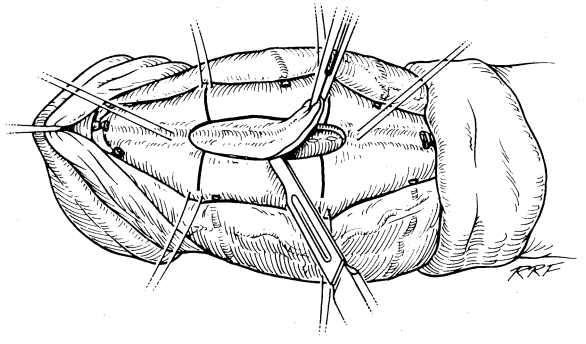


Fig. 47-34. Se colocaron puntos de Prolene® en sectores distales y proximales a la placa y en la punta de cada incisión liberadora. Se efectuó una incisión para delimitar la placa y se resecó. Se incidieron las fibras del tabique, que se observan en la línea media de la solución de continuidad.

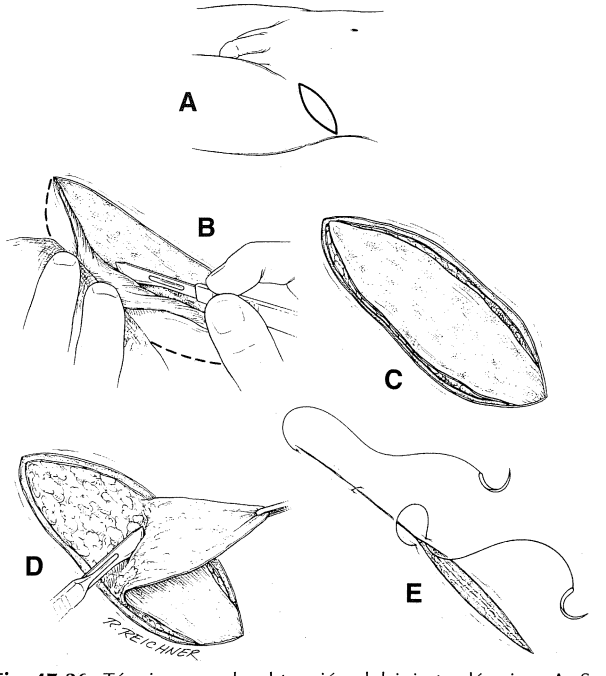


Fig. 47-36. Técnica para la obtención del injerto dérmico. **A**. Se identifica el área de piel sin vello justo por encima de la cresta ilíaca. Se delimita el injerto dérmico, diseñado para ser alrededor de un 30% más grande en todas las dimensiones que la solución de continuidad de la corporotomía. **B**. Se desepiteliza el injerto dérmico en forma meticulosa. **C**. Luego de completar la desepitelización, se efectúa la incisión en el tejido adiposo subdérmico. **D**. Se obtiene el injerto mediante la eliminación cuidadosa de la grasa de la cara profunda. **E**. Se cierra el sitio donante del injerto dérmico por primera.

cos, ya sea con puntos convencionales que luego deben retirarse o usando los nuevos monofilamentos reabsorbibles de acción prolongada.

Luego medimos el injerto con cuidado para que sea un 30% más grande que la solución de continuidad de la corporotomía y se coloca en la solución de continuidad incisional o excisional. Una vez liberado el injerto de la tensión intrínseca del tejido en el sitio donante, se "contrae" alrededor de un 30%. Esto no se debe confundir con la contracción del injerto durante la "toma". Después de completar el cierre con un material de sutura de PDS, generamos otra erección artificial para demostrar que el pene está recto y que los puntos son impermeables (fig. 47-37). Si se observan filtraciones, se colocan puntos para cerrarlas. Si el pene no está derecho durante la cirugía, no se rectificará luego de la operación. Si la curvatura persiste es necesario realizar más modificaciones por medio de incisiones e injertos, o plicaturas "de corrección".

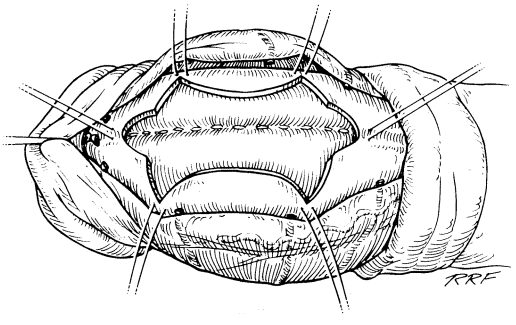


Fig. 47-35. Se resecó la placa. Esta solución de continuidad ahora debe rellenarse con un injerto dérmico. Para determinar el tamaño del parche, los autores miden la solución de continuidad en la túnica mientras primero la estiran en sentido longitudinal y, luego, lateral.

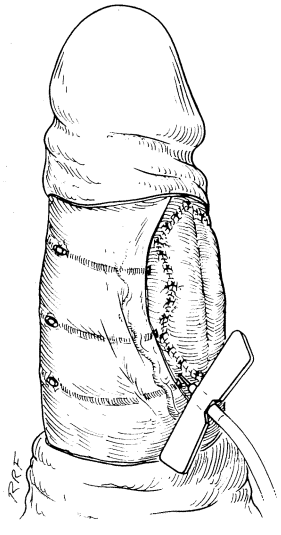


Fig. 47-37. Se obtuvo el injerto dérmico y se apoyó en la solución de continuidad. Una erección artificial muestra el pene recto. Si hay filtraciones en la línea de puntos, se suturan.

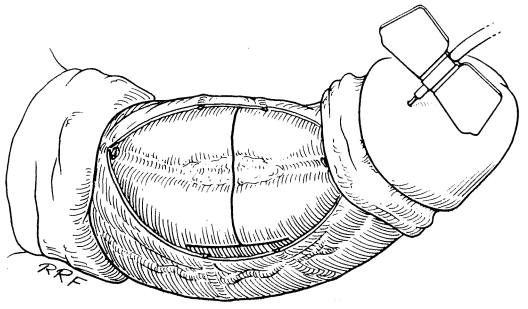


Fig. 47-38. Ilustración de la técnica de incisión en "H deslizante". Se exponen la túnica dorsal y la placa como ya se describió. Se delínea una incisión en forma de H en el sitio de máxima curvatura.

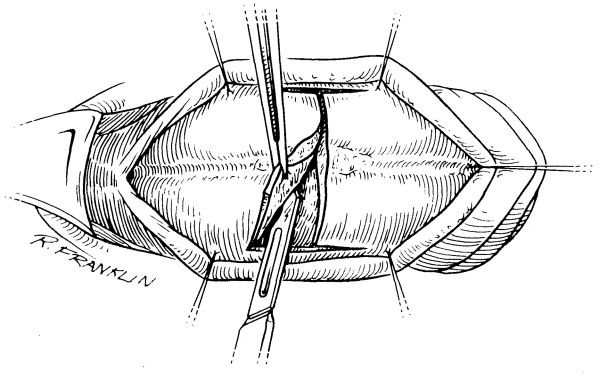


Fig. 47-39. Se inciden los "colgajos" de la H y se elevan del tejido eréctil subyacente. Se seccionan las fibras septales.

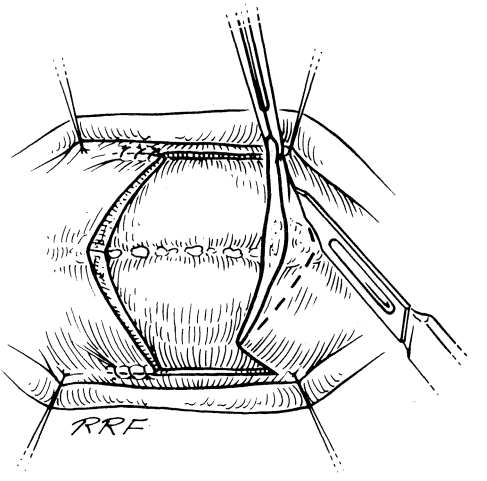


Fig. 47-41. Se suturan los colgajos en su sitio, lo que deja una solución de continuidad de corporotomía cuadrada.

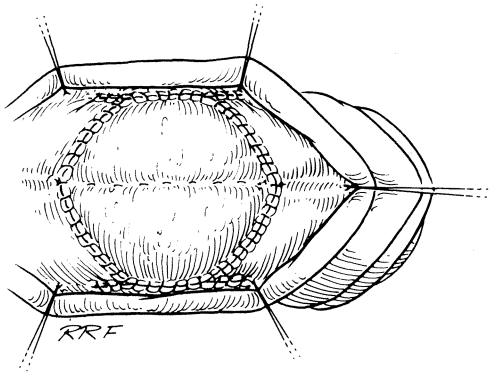


Fig. 47-42. Se sutura el injerto dérmico en su sitio.

Después de completar la inserción del injerto dérmico se cierra el pene en forma anatómica. Se reaproxima la fascia de Buck con material PDS y se colocan pequeños drenajes aspiradores por encima de la fascia de Buck pero por debajo de la capa del dartos. Luego se afrontan los bordes de piel con punto de catgut crómico o Vycril® delicado. Si se usó una incisión mediana ventral que cruza la unión penoescrotal, se debe emplear una Z-plastia para evitar el tironeamiento penoescrotal.

En 1998 en pacientes adecuados modificamos aún más la técnica de la incisión de la placa. Lue describió la técnica para la incisión. En esta técnica se expone la placa como ya se ilustró y comentó. Se utiliza una erección artificial para identificar la curvatura y el punto de curvatura máxima (fig. 47-38). En este momento se efectúa una incisión en forma de H y se permite que se deslicen los colgajos (figs. 47-39 a 47-41). Luego se suturan, quedando un defecto con una forma más o menos cuadrada. Si hay una indentación, se mueven los colgajos para permitir su expansión. Entonces se sutura un injerto en la solución de continuidad (figs. 47-42 y 47-43). Está claro que

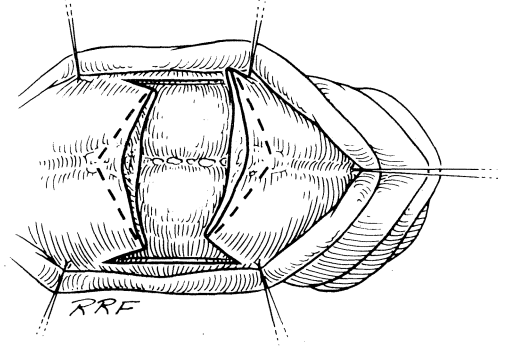


Fig. 47-40. Se elevan los colgajos y se marcan incisiones tipo en flecha para permitir cierta expansión de la solución de continuidad en sentido circunferencial.

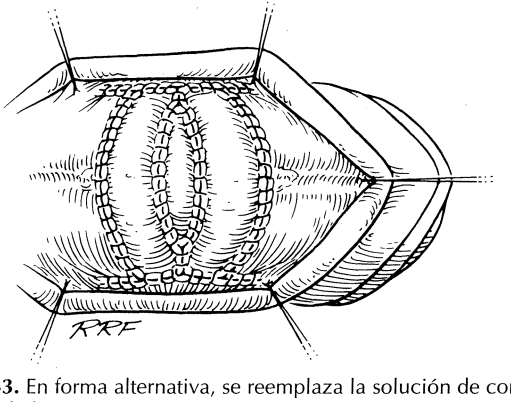


Fig. 47-43. En forma alternativa, se reemplaza la solución de continuidad de la corporotomía por un injerto venoso.

el pene se puede rectificar a la perfección con esta incisión y la técnica del injerto en forma aislada en alrededor del 70% de los pacientes. Un 30% requerirá plicaturas de corrección o corporoplastia. También está claro que el tamaño del injerto es limitado, ya sea que corresponda a dermis o a vena. No se confirmó que esta técnica sea más confiable o efectiva con respecto a la preservación de la función eréctil.

Se cubre el pene con un vendaje Bioclusive®, aplicado en forma holgada y que se extiende desde la base hasta el nivel de la mitad del glande. Se coloca un vendaje Kling levemente compresivo sobre el vendaje Bioclusive para limitar el edema y permitir un mejor colapso de los espacios quirúrgicos alrededor de los drenajes aspiradores. El vendaje Kling permanece en su sitio durante 4 horas y en este período se evalúa el glande cada 30 minutos. Se deja una sonda Foley 14 hasta que el paciente deambule la mañana siguiente a la cirugía. Se retiran los drenajes aspiradores el día siguiente a la operación y, por lo general, el alta se da ese día. Suprimimos las erecciones con diazepam y nitrito de amilo.

Los injertos dérmicos maduran igual que otros: primero se nutren por imbibición de los líquidos tisulares mientras se produce la inosculación a partir de los vasos sanguíneos adyacentes. Durante la fase tardía de la maduración, se produce la remodelación y el injerto tiende a primero a contraerse, para luego volverse distensible. Durante los primeros 3 meses el injerto puede contactar lo suficiente como para recrear parte de la curvatura pero, a medida que el injerto se ablanda, se produce la rectificación. Esto se observa en pacientes sometidos a incisiones en lugar de exéresis. Esta secuencia de acontecimientos se debe explicar por adelantado para evitar la ansiedad desmedida.

Después de las primeras 2 semanas estimulamos a los pacientes a tener erecciones pero les desaconsejamos el coito. En este período, es preferible que el pene se manipule de modo que la piel no se adhiera a sus capas más profundas. Asimismo, las erecciones estiran el injerto y ayudan en las fases de maduración del injerto. En algunos pacientes aconsejamos usar dispositivos de erección al vacío sin el anillo constrictor como medio para distender y estirar el injerto.

Aunque hay un espacio para el implante de prótesis en el tratamiento de la DE asociada con la enfermedad de Peyronie, en nuestra experiencia la mayoría de los pacientes no requiere colocación de prótesis. Sin embargo, los sujetos que revelan una función eréctil deficiente antes de contemplar la cirugía se tratan en forma apropiada con prótesis y un procedimiento asociado para rectificar el pene. Las técnicas protésicas se abordaron antes en este capítulo.

BIBLIOGRAFÍA

Antecedentes de la cirugía para la disfunción eréctil

Beheri GE: Surgical treatment of impotence. Plast Reconstr Surg 1966;38: 92-97.

Das S: Early history of venogenic impotence. Int J Impot Res 1994;4: 183-189.

Ebbehoj J, Wagner G: Insufficient penile erection due to abnormal drainage of cavernous bodies. Urology 1979;13:507-509.

Gee WF: A history of surgical treatment of impotence. Urology 1975;5: 401-405.

Kim IH, Carson CC: History of urologic prostheses for impotence. Probl Urol 1993;7:283-288.

Lewis RW: Venous ligation surgery for venous leakage. Int J Impot Res 1990;2:1-19.

Lowsley OS, Reuda EA: Further experience with an operation for the cure of certain types of impotence. J Int Coll Surg 1953;19:69-77.

Mikal V: Revascularization procedures of the cavernous bodies in vasculogenic impotence. In Zorgniotti A, Rossi G (eds): Proceedings of First International Conference of Corpus Cavernosum Revascularization. Springfield, III, Charles C Thomas, 1980, pp 239-255.

Pearman RO: Insertion of a Silastic penile prosthesis for the treatment of organic sexual impotence. J Urol 1972;107:802-806.

Scott FB, Bradley WE, Timm GW: Management of erectile impotence–use of implantable inflatable prosthesis. Urology 1973;2:80-82.

Virag R: Revascularization of the penis. In Bennett AH (ed): Management of Male Impotence. Baltimore, Williams & Wilkins, 1982, pp 219-233.

Prótesis penianas

Alter GJ, Greisman J, Werthman PE, et al: Use of a prefabricated tunica vaginalis fascia flap to reconstruct the tunica albuginea after recurrent penile prosthesis extrusion. J Urol 1998;159:128-132.

Anafarta K, Yaman O, Aydos K: Clinical experience with Dynaflex penile prostheses in 120 patients. Utology 1998;52: 1098-1100.

Ball TP: Surgical repair of "SST" deformity. Urol 1980;15:603-604.

Benson RC Jr, Knoll LD, Furlow WL: Penile prostheses and Peyronie's disease. Probl Urol 1993;7:342-349.

Benson RC Jr, Patterson DE, Barrett DM: Long-term results with the Jonas maileable penile prosthesis. J Urol 1985;134:899-901.

Bishop JR, Moul JW, Sihelnik SA, et al: Use of glycosylated hemoglobin to identify diabetics at high risk for penile periprosthetic infections. J Urol 1992;147:386-388.

Brant MD, Ludlow JK, Mulcahy JJ: The prosthesis salvage operation: Immediate replacement of the infected penile prosthesis. J Urol 1996; 155:155-157.

Carbone Dl Jr, Daitch JA, Angermeier KW, et al: Management of severe corporeal fibrosis with implantation of prosthesis via a transverse scrotal approach. J Urol 1998;159:125-127.

Carson CC: Infections in genitourinary prostheses. Urol Clin North Am 1989;16:139-147.

Carson CC: Management of penile prosthesis infection. Probl Urol 1993;7:368-380.

Carson CC: Inflatable penile prosthesis. In Carson CC, Kirby R, Goldstein I (eds): Textbook of Erectile Dysfunction. Oxford, United Kingdom, Isis Medical Media, 1999, pp 423-433.

Carson CC, Robertson CN: Late hematogenous infection of penile prostheses. J Urol 1988;139:50-52.

Daitch JA, Angenneier KW, Lakin MM, et al: Long-term mechanical reliability of AMS 700 series inflatable penile prostheses: Comparison of CX/CXM and Ultrex cylinders. J Urol 1997;158:1400-1402.

Dorflinger T, Bruskewitz R: AMS malleable penile prosthesis. Urology 1986;38:480-485.

Dubocq FM, Bianco FJ Jr, Maralani SJ, et al: Outcome analysis of penile implant surgery after external beam radiation for prostate cancer. J Urol 1997;158:1787-1790.

Dubocq FM, Tefilli MV, Gheiler EL, et al: Long-term mechanical reliability of multicomponent inflatable penile prosthesis: Comparison of device survival. Urology 1998;52:277-281.

Failon B, Ghanem H: Sexual performance and satisfaction with penile prostheses in impotence of various etiologies. Int J Impot Res 1990;2: 35-42.

Fein RL: The G.F.S: Mark II inflatable penile prosthesis. J Urol 1992; 147:66-68.

Fishman IJ: Corporeal reconstruction procedures for complicated penile implants. Urol Clin North Am 1989;16:73-90.

Fishman IJ: Corporeal reconstruction of penile prosthesis implantation. Probl Urol 1993;7:350-367.

Fishman IJ, Scott FB, Light JK: Experience with inflatable penile prosthesis. Urology 1984;23(Suppl 5):86-92.

Furlow WL, Goldwasser B: Salvage of the eroded inflatable penile prosthesis: New concept. J Urol 1987;138:312-314.
Furlow WL, Goldwasser B, Gundian JC: Implantation of Model AMS 700 penile prosthesis: Long-term results. J Urol 1988;139:741-742.
Garber BB, Marcus SM: Does surgical approach affect the incidence of inflatable penile prosthesis infection? Urology 1998;52:291-293.
Gerstenberger DL, Osborne D, Furlow WL: Inflatable penile prosthesis: Follow-up study of patient-partner satisfaction. Urology 1979;14: 583-587.
Ghanem HM, Fahmy I, El-Meliegy A: Malleable penile implants without plaque surgery in the treatment of Peyronie's disease. Int J Impot Res 1998;10:171-173.
Goldstein I, Bertero EB, Kaufman JM, et al: Early experience with the first pre-connected 3-piece inflatable penile prosthesis: The Mentor Alpha I. J Urol 1993;150:1814-1818.
Goldstein I, Geffin M: Mentor lock-out valve study group: Prevention of auto-inflation in the Mentor Alpha I three-piece unflatable penile prosthesis: Preliminary results of the lock-out valve study. (Abstract 1003.) J Urol 1999;161(4 Suppl):260.
Gross AJ, Sauerwein DH, Kutzenberger J, et al: Penile prostheses in paraplegic men. Br J Urol 1996;78:262-264.
Hackler RH: Mentor inflatable penile prosthesis: A reliable mechanical device. Urology 1986;28:489-491.
Hakim LD, Kulaksizoglu H, Hambill BK, et al: A guide to safe corporotomy incisions in the presence of underlying inflatable penile cylinders: Results of in vitro and in vivo studies. J Urol 1996;155:918-923.
Holloway FB, Farah RN: Intermediate term assessment of the reliabiliy, function and patient satisfaction with the AMS 700 Ultrex penile prosthesis. J Urol 1997;157:1687-1691.
Jarow JP: Risk factors for penile prosthetic infection. J Urol 1996;156: 402-404.
Kabalin JM, Kessler R: Infectious complications of penile prosthesis surgery. J Urol 1488;139:953-955.
Kabalin JN, Kuo JC: Long-term follow-up of and patient satisfaction with the Dynaflex self-contained inflatable penile prosthesis. J Urol 1997;158:456-459.
Kaufman JM, Kaufman JL, Borges FD: Immediate salvage procedure for infected penile prosthesis. J Urol 1998;158:816-818.
Kearse WS Jr, Sago AL, Peretsman SJ, et al: Report of a multicenter clinical evaluation of the Dura-II penile prosthesis. J Urol 1996;155: 1613-1616.
Knoll LD: Penile prosthetic infection: Management by delayed and immediate salvage techniques. Urology 1998;52:287-290.
Knoll LD, Furlow WI, Motley RC: Clinical experience implanting an inflatable penile prosthesis with controlled-expansion cylinder. Urology 1990;36:502-504.
Knoll LD, Fisher J, Benson RC Jr, et al: Treatment of penile fibrosis with prosthetic implantation and flap advancement with tissue debulking. J Urol 1996;156:394-397.
Kowalczyk JJ, Mulcahy JJ: Penile curvatures and aneurysmal defects with the Ultrex penile prosthesis corrected with insertion of the AMS 700 CX. J Urol 1996;156:398-401.
Krauss DJ, Lantinga LJ, Carey MP, et al: Use of the malleable penile prosthesis in the treatment of erectile dysfunction: A prospective study of postoperative adjustment. J Urol 1989;142:988-991.
Landman J, Bar-Chama N: Initial experience with processed human cadaveric allograft skin for reconstruction of the corpus cavernosum in repair of distal extrusion of a penile prosthesis. Urology 1999;53: 1222-1224.
Lewis RW: Long-term results of penile prosthetic implantations. Urol Clin North Am 1995;22:847-863.
Lewis RW, McLaren R: Reoperation for penile prosthesis implantation. Probl Urol 1993;7:381-401.
Lewis RW, Morgan WR: Failure of the penile prosthesis. In Cohen MS, Resnick Ml (eds): Reoperative Urology. Boston, Little, Brown, 1995, pp 235-243.
Lieberman SN, Gomella LG, Hirsch IH: Experience with the Ultrex and Ultrex Plus inflatable penile prosthesis: New implantation techniques and surgical outcome. Int J Impot Res 1998;10:175-179.
Maatman TJ, Montague DK: Intracorporeal drainage after removal of infected penile prosthesis. Urology 1984;23:184-185.
Marzi M, Zucchi A, Lombi R, et al: Implant surgery in Peyronie's disease. Urol Int 1997;58:113-116.
McLaren RH, Barrett DM: Patient and partner satisfaction with the AMS 700 penile prosthesis. J Urol 1992;147:62-65.
Merrill DC: Clinical experience with the Mentor inflatable penile prostheses in 301 patients. J Urol 1988;140:1424-1427.
Moncada I, Hernandez C, Jara J, et al: Buckling of cylinders may cause prolonged penile pain after prosthesis implantation: A case control study using magnetic resonance imaging of the penis. J Urol 1998; 160:67-71.
Montague DK: Penile prosthesis corporotomy closure: A new technique. J Urol 1993;150:924-925.
Montague DK, Lakin MM: Inflatable penile prostheses: The AMS experience. Probl Urol 1993;7:328-333.
Montorsi F, Guazzoni G, Bergamaschi F, et al: Patient-partner satisfaction with semirigid penile prosthesis for Peyronie's disease: A 5-year follow-up study. J Urol 1993;150:1819-1821.
Mooreville M, Addrian S, Delk JR II, et al: Implantation of inflatable penile prosthesis in patients with severe corporeal fibrosis: Introduction of a new penile cavernotome. J Urol 1999;162:2054-2057.
Mulcahy JJ: A technique of maintaining penile prosthesis position to prevent proximal migration. J Urol 1987;137:294-296.
Mulcahy JJ: Implantation of hydraulic penile prostheses. Urol Clin North Am 1993;1:71-92.
Mulcahy IJ: Overview of penile implants. In Mulcahy JJ (ed): Topics in Clinical Urology: Diagnosis and Management of Male Sexual Dysfunction. New York, Igaku-Shoin, 1997a, pp 218-230.
Mulcahy JJ: The complex penile prosthesis. In Hellstrom WJG (ed): Male Infertility and Sexual Dysfunction. New York, Springer-Verlag, 1997b, pp 549-562.
Mulcahy JJ: Distal corporoplasty for lateral extrusion of penile prosthesis cylinders. J Urol 1999;161:193-195.
Mulcahy JJ: Long-term experience with salvage of infected penile implants. J Urol 2000;163:481-482.
Pedersen B, Tiefer L, Ruiz M, Melman A: Evaluation of patients and partners 1 to 4 years after penile prosthesis surgery. J Urol 1988;139: 956-958.
Quesada ET, Light JK: The AMS 700 inflatable penile prosthesis: Long-term experience with the controlled expansion cylinder. J Urol 1993;149:46-48.
Radomski SB, Herschom S: Risk factors associated with penile prosthesis infection. J Urol 1992;147:383-385.
Rajpurkar A, Li H, Dhabuwala CB: Penile implant success in patients with corporeal fibrosis using multiple incision and minimal scar tissue excision. Urology 1999;54:145-147.
Rossier AB, Fam BA: Indicators and results of semirigid penile prosthesis in spinal cord injury patients: Long-term follow-up. J Urol 1984;131:59-61.
Smith CP, Kraus SR, Boone TB: Management of impending penile prosthesis erosion with a polytetrafluoroethylene distal wind sock graft. J Urol 1998;160:2037-2040.
Steinkohl WB, Leach GE: Mechanical complications associated with Mentor inflatable penile prosthesis. Urology 1991;38:32-34.
Wang R, Lewis RW: Penile implants–types and current implications. In Mulcahy JJ (ed): Current Clinical Urology Series on Male Sexual Function: A Guide to Clinical Management. Totowa, NJ, Humana, 2000a.
Wang R, Lewis RW: Reoperation for penile prosthesis implantation. In Carson CC (ed): Current Clinical Urology Series on Urologic Prostheses. Totowa, NJ, Humana, 2000b, pp 263-277.
Wilson SK: Penile prosthesis implantation: Pearls, pitfalls, and perils. In Hellstrom WJG (ed): Male Infertility and Sexual Dysfunction. New York, Springer-Verlag, 1997a, pp 529-548.
Wilson SK: Management of penile implant complications. In Mulcahy JJ (ed): Diagnosis and Management of Male Sexual Dysfunction. New York, Igaki-Shoin, 1997b, pp 231-253.
Wilson SK, Delk JR II: A new treatment for Peyronie's disease: Modelung the penis over an inflatable penile prosthesis. J Urol 1994; 152: 1121-1123.
Wilson SK, Delk JR II: Inflatable penile implant infection: Predisposing factors and treatment suggestions. J Urol 1995;153:659-661.
Wilson SK, Wahman GE, Lange JL: Eleven years of experience with inflatable penile prostheses. J Urol 1988;139:951-952.
Wilson SK, Cleves MA, Delk IR II: Ultrex cylinder: Problems with uncontrolled lengthening (the S-shaped deformity). J Urol 1996a;155: 135-137.
Wilson SK, Cleves MA, Delk IR II: Long-term results with Hydroflex and Dynaflex penile prostheses: Device survival comparison to multicomponent inflatables. J Urol 1996b;155:1621-1623.

Wilson SK, Carson CC, Cleves MA, Delk JR II: Quantifying risk of penile prosthesis infection with elevated glycosylated hemoglobin. J Urol 1998;159:1537-1540.
Wilson SK. Cleves MA, Delk JR II: Comparison of mechanical reliability of original and enhanced Mentor Alpha I penile prosthesis. J Urol 1999b;162:715-718.
Wilson SK, Delk JR II, Dhabuwala CB: Early results with new lockout valve to prevent auto inflation of Mentor Alpha I penile prosthesis. (Abstract 1002.) J Urol 1999a;161(4 Suppl):259.
Woodworth BE, Carson CC, Webster GD: Inflatable penile prosthesis: Effect of device modification on functional longevity. Urology 1991; 38:533-536.

Cirugía vascular para la disfunción eréctil

Balko A, Malhotra CM, Winize JP, et al: Deep penile vein arterialization for arterial and venous impotence. Arch Surg 1986;121:774-777.
Barada JH, Gennett AH: Penile revascularization: Where do we stand? Int J Impot Res 1990;2:79-86.
Belker AM, Bennett AH: Applications of microsurgery in urology. Surg Clin North Am 1988;68:1177-1178.
Benet A, Rehman J, Melman A: Penile revascularization. In Mulcahy JJ (ed): Diagnosis and Management of Male Sexual Dysfunction. New York, Igaku-Shoin, 1997, pp 127-147.
Bock D, Lewis RW: Treatment of vasculogenic impotence: Penile revascularization. Int J Impot Res 1992;4:223-230.
Bondil P, Schauvliege T, Nguyen Qui JL: Venocavernous leakage: Considerations in 60 operated cases. In Proceedings of Sixth Biennial Corpora Cavernosum Revascularization and Third Biennial World Meeting on Impotence. Boston, International Society of Impotence Research (ISIR), 1988, p 189.
Claes H, Baert L: Cavernosometry and penile vein resection in corporeal incompetence: An evaluation of short-term and long-term results. J Impot Res 1991;3:129.
DePalma RG: Vascular surgery for impotence: A review. Int J Impot Res 1997;9:61-67.
Donatucci CF, Lue TF: Venous surgery: Are we kidding ourselves? In Lue TF (ed): World Book of Impotence. London, Smith-Gordon, 1992, pp 221-227.
Freedman AL, Neto FC, Raifer J: Long-term results of penile vein ligation for impotence from venous leakage. J Urol 1993;149:1301-1303.
Furlow WL, Fisher J, Knoll LD, Benson Jr RC: Current status of penile revascularization with deep dorsal vein arterialization: Experience with 95 patients. Int J Impot Res 1990;2(Suppl 2):348-349.
Gilbert P, Sparwasser C, Beckert R, et al: Venous surgery in erectile dysfunction: The role of dorsal penile-vein ligators and spongiolysis for impotence. Urol Int 1992;49:40-47.
Goldstein I, Hatzichristou DG, Pescatori EG: Pelvic, perineal, and penile trauma-associated arteriogenic impotence: Pathophysiologic mechanisms and the role of microvascular arterial bypass surgery. In Bennett HA (ed): Impotence–Diagnosis and Management of Erectile Dysfunction. Philadelphia, WB Saunders, 1994, pp 213-228.
Hatzichristou D, Goldstein I: Penile microvascular and arterial bypass surgery. Urol Clin North Am 1993;1:39-60.
Hauri D: A new operative technique in vasculogenic erectile impotence. World J Urol 1986;4:237.
Janssen TH, Sarramon JP, Rischmann P, et al: Microsurgical arterioarterial and arteriovenous penile revascularization in patients with pure arteriogenic impotence. Br J Urol 1994;73:561-565.
Jarow JP, DeFranzo AJ: Long-term results of arterial bypass surgery for impotence secondary to sequential vascular disease. J Urol 1996;156: 982-985.
Knoll LD, Furlow WL, Benson RC: Penile venous ligation surgery for the management of cavernosal venous leakage. Urol Int 1992;49:33-39.
Kropman RF, Nijeholt AABL, Giespers AGM, Swarten J: Results of deep penile vein resection in impotence caused by venous leakage. Int J Impot Res 1990;2:29-34.
Lewis RW: Venous surgery for impotence. Urol Clin North Am 1988; 15:115-121.
Lewis RW: Vascular surgery in the management of erectile dysfunction. In Rous SN (ed): A Urology Annual. East Norwalk, Conn, Appleton & Lange, 1990a, pp 1-25.
Lewis RW: Venous ligation surgery for venous leakage. Int J Impot Res 1990b;2:1-19.
Lewis RW: Arteriovenous surgeries: Do they make any sense? In Lue TF (ed): World Book of Impotence. London, Smith-Gordon, 1992, p 199.
Lewis RW: Venous surgery in the patient with erectile dysfunction. Urol Clin North Am 1993;1:21-38.
Lewis RW: Venogenic impotence: Is there a future? Curr Opin Urol 1994;6:340-342.
Lewis RW: Venous surgery for impotence. In Hellstrom WJG (ed): Male Infertility and Sexual Dysfunction. New York, Springer-Verlag, 1997, pp 503-513.
Lizza E, Zorgniotti A: Penile revascularization for impotence: Comparison of the V-S and the Furlow operations. (Abstract 544.) J Urol 1988:139:29A.
Lizza E, Zorgnioni A: Experience with the long-term effect of microsurgical penile revascularization. Int J Impot Res 1994;6:145-152.
Lobelenz M, Judemann KP, Kohrmann KU, et al: Penile revascularization in non-responders to intracavernous injection using a modified microsurgical technique. Eur Urol 1992;21:120-125.
Lue TF: Treatment of venogenic impotence. In Tanagho EA, Lue TF, McClure RD (eds): Contemporary Management of Impotence and Infertility. Baltimore, Williams & Wilkins, 1988, pp 175-177.
Lunglmayr G, Nachtigall M, Gindl K: Long-term results of deep dorsal penile vein transection in venous impotence. Eur Urol 1988;15:209-212.
Manning M, Junemann KP, Scheepe JR, et al: Long-term following and election criteria for penile revascularization in erectile failure. J Urol 1998; 160: 1680.
Melman A, Riccardi R: The success of microsurgical penile revascularization in treating arteriogenic impotence. Int J Impot Res 1993;5: 47-52.
Metz P: Arteriogenic erectile impotence. Dan Med Bull 1986;33:134-150.
Michal V, Krysl I, Klika T, Fará P: Revascularizaton of the cavernous bodies. Presented at Biennial Meeting of the International Society for Impotence Research, Prague, June 1986.
Montague DK, Angermeier KW, Lakin M, Ifnaut CA: Penile venous ligation in 18 patients with 1 to 3 years of follow-up. J Urol 1993;149: 306-307.
Mulhall J, Lasalle MD, Goldstein I: Microvascular arterial bypass surgery for arteriogenic erectile dysfunction. In Carson C, Kirby R, Goldstein I (eds): Textbook of Erectile Dysfunction. Oxford, United Kingdom, Isis Medical Media, 1999, pp 393-412.
Rossman B, Mieza M, Melman A: Penile vein ligation for corporeal incompetence: An evaluation of short-term and long-term results. J Urol 1990;144:679-682.
Sarramon JP, Bertrand N, Malavaud B, et al: Microrevascularisation of the penis in vascular impotence. Int J Impot Res 1997;9:127-133.
Sasso F, Gulino G, DiPinto A, Alcimi E: Should venous surgery be still proposed or neglected? Int J Impot Res 1996;8:25-28.
Sasso F, Gulino G, Wein J, et al: Patient selection criteria in the surgical treatment of veno-occlusive dysfunction. J Urol 1999; 161:1145-1147.
Schramek P. Engelmann U, Kaufmann F: Microsurgical revascularization in the treatment of vasculogenic impotence. J Urol 1992;147: 1028-1031.
Schultheiss D, Truss MC, Becker AJ, et al: Long-term results following dorsal penile vein ligation in 126 patients with veno-occlusive dysfunction. Int J Impot Res 1997;9:205-209.
Sharlip ID: The role of vascular surgery in arteriographic and combined arteriographic and venous impotence. Semin Urol 1990;8:129-137.
Sharlip ID: Vasculogenic impotence secondary to atherosclerosis/dysplasia. In Bennett AH (ed): Impotence–Diagnosis and Management of Erectile Dysfunction. Philadelphia. WB Saunders, 1994, pp 205-212.
Sohn MH, Sikora RR, Bohndorf KK, et al: Objective follow-up after penile revascularization. Int J Impot Res 1992;4:73-84.
Stief CF, Djamilan M, Truss MC, et al: Prognostic factors for the postoperative outcome of penile venous surgery for venogenic erectile dysfunction. J Urol 1994;151:880-883.
Virag R: Revascularization of the penis. In Bennett AH (ed): Management of Male Impotence. Baltimore, Williams & Wilkins, 1982, pp 219-233.
Virag R, Bennen AH: Arterial and venous surgery for vasculogenic impotence: A combined French and American experience. Arch Ital Urol Nefrol Androl 1991;63:95-100.

Weidner W, Weiske WH, Rudnick J, et al: Venous surgery in venoocclusive dysfunction: Long-time results after deep dorsal vein resection. Urol Int 1992;49:24-28.
Wespes E, deGoes PM, Sattar AA, Schulman C: Objective criteria in the long-term evaluation of penile venous surgery. J Urol 1994;152: 888-890.
Wespes E, Delcour L, Prejzerowixc L, et al: Long-term follow-up of operations for venous leakage. In Proceedings of Sixth Biennial International Symposium for Corpora Cavernosum Revascularization and Third Biennial World Meeting on Impotence. Boston, International Society of Impotence Research (ISIR), 1988, p 193.
Wespes E, Sattar AA, Golzarian J. et al: Corporeal veno-occlusive dysfunction: Predominantly intracavernous muscular pathology. J Urol 1997;157:1678-1680.
Wespes E, Schulman C: Venous impotence: Pathophysiology, diagnosis and treatment. J Urol 1993;149:1238-1245.

Cirugía para el priapismo

Ebbehoj J: A new operation for priapism. Scand J Plast Reconstr Surg 1974;8:241-242.
Ercole CJ, Pontes JE, Pierce JM Jr: Changing surgical concepts in the treatment for priapism. J Urol 1981;125:210-211.
Lewis RW: How to evaluate and treat priapism. Contemp Urol 1995;7: 29-42.
Padma-Nathan H: Surgical management of priapism. Urol Clin North Am 1993;1:109-115.
Sacher EC, Sayegh E, Frensilli F, et al: Cavernospongiosum shunt in the treatment of priapism. J Urol 1972;108:97-100.
Winter CC: Cure of idiopathic priapism: New procedure for creating fistula between glans penis and corpora cavernosa. Urology 1976;8: 389-391.

Enfermedad de Peyronie

Akkus E, Carrier S, Baba K, et al: Structural alterations in the tunica albuginea of the penis: Impact of Peyronie's disease, ageing and impotence. Br J Urol 1997;80(1):190.
Akkus E, Carrier S, Rehman J, et al: Is colchicine effective in Peyronie's disease? A pilot study. Urology 1994;44:291-295.
Bodner H, Howard AH, Kaplan JH: Peyronie's disease: Cortisone-hyaluronidase-hydrocortisone therapy. J Urol 1954;72:400-403.
Border WA, Noble NA: Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. N Engl J Med 1994;331:1286-1292.
Border WA, Ruoslahti E: Transforming growth factor-beta in disease: The dark side of tissue repair. J Clin Invest 1992;90:1-7.
Brannigan RE, Kim ED, Oyasu R, McVary KT: Comparisons of tunica albuginea substitutes for the treatment of Peyronie's disease. J Urol 1998;159:1064-1068.
Brock G, Hsu GL, Nunes L, et al: The anatomy of the tunica albuginea in the normal penis and Peyronie's disease. J Urol 1997;157:276-281.
Brock G, Lue TF: Peyronie's disease, a modified treatment. Urology 1993;42:300-304.
Brock G, Nunes L, Burkhard VH, et al: Can a venous patch graft be a substitute for the tunica albuginea of the penis? J Urol 1993;150: 1306-1309.
Carrieri MP, Serraino D, Palmiotto F. et al: A case-control study on risk factors for Peyronie's disease. J Clin Epidemiol 1998;51:511-515.
Carson CC, Jordan GH, Gelbard MK: Peyronie's disease: New concepts in etiology, diagnosis and treatment. Contemp Urol 1999;11:44-64.
Das S, Amar AD: Peyronie's disease: Excision of the plaque and grafting with tunica vaginalis. Urol Clin North Am 9:1,1982.
Davis CJ Jr: The microscopic pathology of Peyronie's disease. J Urol 1997;157:282-284.
Devine CJ Jr: Introduction: International Conference on Peyronie's Disease Advances in Basic and Clinical Research, March 17-19, 1993. J Urol 1997;157:272-328.
Devine CJ Jr, Horton CE: The surgical treatment of Peyronie's disease with a dermal graft. J Urol 1974;111:44.
Devine CJ Jr, Horton CE: Peyronie's disease. Clin Plast Surg 1988;15: 405-409.
Devine CJ Jr, Somers KD, Jordan GH, Schlossberg SM: Proposal: Trauma as the cause of the Peyronie's lesion. J Urol 1997;157:285-290.
Diegelmann RF: Cellular and biochemical aspects of normal and abnormal wound healing: An overview. J Urol 1997;157:298-302.
Duncan MR, Berman B, Nseyo UO: Regulation of the proliferation and biosynthetic activities of cultured human Peyronie disease fibroblasts by interferons-alpha, -beta and -gamma. Scand J Urol Nephrol 1991; 25:89-94.
El-Sakka AI, Hassan MU, Nunes L, et al: Histological and ultrastructural alterations in an animal model of Peyronie's disease. Br J Urol 1998;81:445-452.
El-Sakka AI, Hassoba HM, Chui RM, et al: An animal model of Peyronie's-like condition associated with an increase of transforming growth factor beta mRNA and protein expression. J Urol 1997;158: 2284-2290.
El-Sakka AI, Hassoba HM, Pillarisetty RJ, et al: Peyronie's disease is associated with an increase in transforming growth factor-β protein expression. J Urol 1997;158:1391-1394.
El-Sakka AI, Rashwan HM, Lue TF: Venous patch graft for Peyronie's disease: II. Outcome analysis. J Urol 1998;160:2050-2053. (Pub erratum J Urol 1999;162:809.)
Gelbard MK: Personal communication. At The Peyronie's Disease Conference, Norfolk. Virginia, October 14, 1989.
Gelbard MK: Personal communication, 1995.
Gelbard MK: Collagenase versus placebo in the treatment of Peyronie´s disease: A double blind study. J Urol 1993;149:56-58.
Gelbard MK, Dorsey F, James K: The natural history of Peyronie´s disease. J Urol 1990;144:1376-1379.
Gelbard MK, Lindner A, Chavapil M, Kaufman J: Topical beta-aminopropionitrile in the treatment of Peyronie's disease. J Urol 1983;129: 746-748.
Gelbard MK, Walsh R, Kaufman J: Collagenase for Peyronie's disease. Urol Res 1982;10:135-140.
Gholami SS, Lue TF: Correction of penile curvature using the 16 dot technique: A review of 132 patients. J Urol (accepted for publication).
Hasche-Klunder R: Treatment of Peyronie's disease with para-aminobenzoacidic potassium (Potaba). Urology 1978;17:224-227.
Hellstrom WJG: The use of prosthetic materials in the surgical management of Peyronie's disease. Int J Impot Res 1994;6(Suppl 2):D32.
Hellstrom WJG, Reddy S: Application of pericardial graft in the surgical management of Peyronie's disease. J Urol 2000;163:1445-1447.
Jardin A, Wagner G, Khoury S, et al: Erectile Dysfunction. First International Consultation on Erectile Dysfunction. Co-sponsored by World Health Organization, International Society for Impotence Research, and Société Internationale d'Urologie, Paris, July 1-3, 1999.
Jarow JP, Lowe FC: Penile trauma: An etiologic factor in Peyronie's disease and erectile dysfunction. J Urol 1997;158:1388-1390.
Jones WJ: Counseling men with sexual dysfunction. AUA Update Series 1997:XVI(Lesson 23):178-184.
Jordan GH: Anterior urethral reconstruction: Concepts and concerns. Contemp Urol 1998;10(5):80-96.
Jordan GH, Angermeier K: Preoperative evaluation of erectile function with dynamic infusion cavernosometry/cavernosography in patients undergoing surgery of Peyronie's disease: Correlation with postoperative results. J Urol 1993;150:1138-1142.
Jordan GH, Gelbard MK: The use of clostridial collagenase as an intralesional injection agent for the treatment of curvature associated with Peyronie's disease. (In preparation.)
Krishnamurti S: Penile dermal flap for defect reconstruction in Peyronie's disease: Operative technique and four years' experience in 17 patients. Int J Impot Res 1995;4:195-208.
Levine L, Merrick P, Lee R: Intralesional verapamil injection for the treatment of Peyronie's disease. J Urol 1994;151:1522-1524.
Lindsay MB, Schain DM, Grambsch P, et al: The incidence of Peyronie's disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1984. J Urol 1991;146:1007-1009.
Lockhart JL: Personal communication. Department of Urology, University of Southern Florida, Tampa, 1991.
Lowsley OS, Boyce WH: Further experiences with an operation for the cure of Peyronie's disease. J Urol 1950;63:888-898.
Lue TF, El-Sakka AI: Venous patch graft for Peyronie's disease: I. Technique. J Urol 1998;160:2047-2049.
Lue TF, El-Sakka AI: Lengthening shortened penis caused by Peyronie's disease using circular venous grafting and daily stretching with a vacuum erection device. J Urol 1999;161:1141-1144.
Moreland RB: Is there a role of hypoxemia in penile fibrosis: A viewpoint presented to the Society for the Study of Impotence. Int J Impot Res 1998;10:113-120.

Nyberg LM Ir, Bias WB, Hochberl MC, Walsh PC: Identification of an inherited form of Peyronie's disease with autosomal dominant inheritance and association with Dupuytren's contracture and histocompatibility B7 cross-reactung antigens. J Urol 1982;128:48-51.

Peyronie F: Sur quelques obstacles qui s'opposent a l'éjaculation naturelle de la semence. Memoire Acad Chir 1743;1:318.

Pryor JP, Fitzpatrick JM: A new approach to the correction of the penile deformity in Peyronie's disease. J Urol 1979;122:622.

Ralph DJ, Hughes T, Lees WR, Pryor JP: Pre-operative assessment of Peyronie's disease using color Doppler sonography. Br J Urol 1992; 69:629-632.

Ralph DJ, Mirakian R, Pryor JP, Bottazzo GF: The immunological features of Peyronie's disease. J Urol 1996;155:159-162.

Ralph DJ, Schwartz G, Moore W, et al: The genetic and bacteriological aspects of Peyronie's disease. J Urol 1997;157:291-294.

Scardino PL, Scott WW: The use of tocopherols in the treatment of Peyronie's disease. Ann N Y Acad Sci 1949;52:390.

Somers KD, Dawson DM: Fibrin deposition in Peyronie's disease plaque. J Urol 1997;157:311-315.

Smith BH: Subclinical Peyronie's disease. Am J Clin Pathol 1969;52: 385.

Stefanovic KB, Clark SA, Buncke HJ: Microvascular vascularized free temporoparietal fascia transfer for Peyronie's disease: An experimental study. J Reconstr Microsurg 1994;10:39-45.

Teasley G: Peyronie's disease: The new approach. J Urol 1954;105: 523.

Teloken C, Rhoden EL, Grazziotin TM, et al: Tamoxifen versus placebo in the treatment of Peyronie's disease. J Urol 1999;162:2003-2005.

Teloken C, Vaccraro F, DaRos C, et al: Objective evaluation of nonsurgical approach for Peyronie's disease. J Urol 1996;155:633A.

Van De Water L: Mechanisms by which fibrin and fibronectin appear in healing wounds: Implications for Peyronie's disease. J Urol 1997; 157:306-310.

Williams J, Thomas G: The natural history of Peyronie's disease. J Urol 1970;103:75.

Yachia D: Corporeal plication for surgical correction of Peyronie's disease. J Urol 1993;149:869.

Zarafonetis CJD, Horrax TM: Treatment of Peyronie's disease with potassium para-aminobenzoate (Potaba). J Urol 1953;81:770-772.

48
FUNCIÓN Y DISFUNCIÓN SEXUAL FEMENINA

Ridwan Shabsigh

Anatomía y fisiología sexual femenina
Anatomía y fisiología genital
Sistemas nerviosos central y periférico
Sistema endocrino y conducta sexual
Factores psicológicos, conductuales y sociales
Fases de la vida sexual femenina
Respuesta sexual femenina

Disfunción sexual femenina
Definiciones y clasificación
Etiología
Epidemiología
Valoración
Tratamiento
Tendencias actuales y futuras, y desafíos en la investigación
Consideraciones éticas

Resumen

En los últimos años la disfunción sexual femenina (DSF) atrajo una atención significativa. La razón principal fue la introducción exitosa de la farmacoterapia por vía oral para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. Esto generó dudas sobre si una medicación vascular como el citrato de sildenafil (Viagra®) sería eficaz para la DSF. Junto con esto se realizó cierta investigación básica en varias instituciones, donde los investigadores descubrieron que la respuesta genital a la excitación en la mujer incluía episodios neurohemodinámicos semejantes a los de la fisiología eréctil masculina. Una vez iniciada, la investigación sobre la DSF avanzó aún más y generó más dudas. **Los problemas sexuales en las mujeres tienen una prevalencia elevada y ejercen efectos profundos sobre el estado de ánimo, la autoestima, la calidad de vida y las relaciones interpersonales.** De acuerdo al National Health and Social Life Survey (NHSLS) (Laumann y col., 1999), un tercio de las mujeres informa falta de interés sexual y casi un cuarto no experimenta orgasmos. Alrededor del 20% de las mujeres tiene dificultades de lubricación y el mismo porcentaje encuentra que el sexo no es placentero. Para muchas mujeres, la DSF ha sido desconcertante desde el punto de vista físico, estresante desde el punto de vista psicológico y alterador desde el punto de vista social.

Los subespecialistas en urología lograron una experiencia sustancial con las disfunciones sexuales masculinas (p. ej., disfunción eréctil, enfermedad de Peyronie, eyaculación prematura, disfunción orgásmica). En consecuencia, se volvió natural, en especial para los urólogos comprometidos con la investigación básica y clínica, que tomaran su caudal de conocimientos y lo utilizaran para la investigación de la DSF. Sin embargo, la magnitud de los tejidos comprometidos requiere un equipo multidisciplinario, en el que cada miembro complementa a los demás. Se necesitan expertos en disfunción sexual, urología, ginecología, psiquiatría y endocrinología para realizar una investigación completa y una práctica equilibrada. En el corto plazo los urólogos ocuparán un papel importante, en especial si la urología como especialidad ocupa la posición estratégica de investigar y liderar en este campo. A largo plazo, por lo menos con respecto a la investigación, será una subespecialidad compartida. Una vez que se aclaren y establezcan los algoritmos terapéuticos estándar y se aprueben los tratamientos, este campo se volverá parecido al de la disfunción eréctil, que en la actualidad está principalmente en manos de los médicos de atención primaria (de cabecera). Para las mujeres los ginecólogos con frecuencia actúan como médicos de cabecera.

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA SEXUAL FEMENINA

Anatomía y fisiología genital

La anatomía sexual genital femenina está formada por el periné, los genitales externos y la vagina. El periné es el límite inferior de la pelvis y se extiende hasta la sínfi-

sis pubiana y los bordes inferiores del hueso púbico. Parte del periné, el diafragma urogenital, es una lámina fibromuscular que se extiende a lo largo del arco del pubis. La vagina es un conducto que se extiende desde el cuello uterino hasta el exterior del cuerpo. La mucosa que tapiza las paredes vaginales tiene una capa protectora de epitelio plano estratificado y cerca de la entrada de la vagina esta mucosa forma un pliegue llamado *himen*. La luz de la vagina suele ser pequeña, con las paredes que la rodean por lo general en contacto entre sí. El conducto vaginal es capaz de estirarse durante el coito, así como durante el parto.

Los genitales externos de la mujer se conocen como *vulva*. Ésta incluye el monte de Venus, los labios mayores, los menores, el clítoris, las glándulas vulvovaginales y la horquilla (Hacker y Moore, 1998). Las características más prominentes de la vulva, los labios mayores, son grandes pliegues de piel cubiertos de vello, que contienen glándulas sebáceas y se ubican a ambos lados del introito. La superficie interna de los labios mayores es húmeda debido a la presencia de estas glándulas grandes.

Los labios menores son dos pliegues más pequeños, ubicados por dentro de los labios mayores y por delante, alrededor del clítoris. Estos labios menores carecen de vello pero tienen abundante cantidad de senos venosos, glándulas sebáceas y nervios; pueden ser desde estructuras poco notables hasta colgajos parecidos a hojas de hasta 3 cm de longitud. Por delante, se dividen en dos pliegues y el par de pliegues posterior se une a la superficie inferior del clítoris. Los labios menores rodean un espacio llamado *vestíbulo* en el que desembocan la vagina y la uretra.

Hay muchas glándulas que desembocan en el vestíbulo. Los conductos de las glándulas vestibulares mayores desembocan en el vestíbulo a cada lado de la vagina, y a cada lado del orificio uretral externo se encuentra la desembocadura de las glándulas vestibulares menores. Estas glándulas lubrican el vestíbulo. El clítoris es una estructura alargada ubicada por delante de la uretra en la unión anterior de los labios menores y está compuesto por el glande, el cuerpo y los pilares. El glande es la única parte externa visible del clítoris. El cuerpo contiene un par de cuerpos cavernosos y se extiende hacia arriba a lo largo de varios centímetros, para dividirse en dos pilares unidos a la superficie inferior de cada rama púbica inferior. Durante la excitación sexual, el clítoris se ingurgita con sangre y queda erecto.

En un sector más profundo que los labios hay dos masas de tejido eréctil llamadas el *bulbo* del vestíbulo. Cada bulbo está unido a la superficie inferior de la membrana perineal y está cubierto por el músculo bulbocavernoso (Smout y col., 1969). Estos músculos ayudan a comprimir el aporte venoso de los bulbos vestibulares eréctiles. Los bulbos se encuentran a cada lado del orificio vaginal y se ingurgitan con sangre durante la excitación sexual. Estrechan la desembocadura vaginal y se comprimen contra el pene durante el acto sexual (fig. 48-1).

En un estudio reciente sobre la microvasculatura de los órganos genitales de la rata se utilizaron moldes de corrosión vascular de los genitales externos, la vagina y la vulva (Shabsigh y col., 1999). El microscopio electrónico de barrido permitió una descripción del sistema vascular y microvascular de los genitales femeninos de la rata que no se encontraban en estro. Se hallaron vasos nutricios principales por fuera de las capas musculares y serosas de la vagina, con un sistema complejo de colaterales interanastomosadas. En este modelo la región subepitelial de la pared vaginal contenía una red densa de capilares que perfundían el epitelio. Estos hallazgos sugieren que la vagina y el clítoris están irrigados por una red de vasos muy rica y densa. **Esta vascularización genital parece representar un sistema de distribución rápido** (fig. 48-2).

Grafenberg (1950) describió que la fricción de la pared anterior de la vagina a lo largo de la uretra, principalmente en la región de la base de la vejiga, causaba la excitación sexual en una pequeña cantidad de mujeres. En ellas, el área aumentaba de tamaño y se proyectaba en la luz. Al principio, pocos investigadores tomaron en cuenta el informe, pero el área se redescubrió y se denominó *punto G* en honor a Grafenberg. En investigaciones posteriores no se pudo ubicar un "punto" exacto, pero se encontró un área excitable en general en la pared anterior de la vagina que inducía la excitación sexual en forma inmediata al estimularla. La investigación de Alzate y Londono (1984) ubicaron el área erótica en relación con la base de la vejiga, mientras que Lenck y col. (1992) determinaron la estructura subyacente en la pared vaginal anterior como el esfínter uretral. Otros investigadores llegaron a la conclusión de que esta área/punto G en realidad es parte de la uretra que contiene el tejido periglandular, el equivalente femenino de la próstata.

Sistemas nerviosos central y periférico

Las vísceras pelvianas están inervadas sobre todo por el sistema nervioso autónomo, pero las vías somáticas sensitivas y motoras también inervan la piel y los músculos del periné.

En el retroperitoneo se encuentra el plexo aórtico delante de la aorta, una red de fibras simpáticas. A ambos lados del plexo hay dos cadenas de tejido nervioso derivado de los ganglios simpáticos lumbares. Éstos se unen con el plexo aórtico frente a la quinta vértebra lumbar para formar el plexo hipogástrico superior, a partir del que surge el nervio presacro. Frente a la parte superior del sacro, el nervio hipogástrico se divide en dos partes alrededor del recto, donde se denomina *plexo hipogástrico inferior*, desde donde pasa hacia adelante en el ligamento uterosacro y se denomina *plexo pelviano*. El nervio hipogástrico, que aporta inervación simpática a la uretra, se une al nervio pelviano, fuente de inervación parasimpática del detrusor, para formar el plexo pelviano (Fishman y col., 1986). El plexo pelviano está compuesto por fibras nerviosas entrelazadas que contienen gran cantidad de ganglios microscópicos y recibe fibras de los ganglios simpáticos sacros y fibras parasimpáticas de los nervios erectores. Estas últimas fibras provienen de las raíces anteriores del segundo, el tercero y el cuarto nervios sacros, que se fusionan para formar los nervios erectores. Los genitales externos reciben inervación parasimpática y simpática que proviene de las mismas fuentes que para los órganos pelvianos.

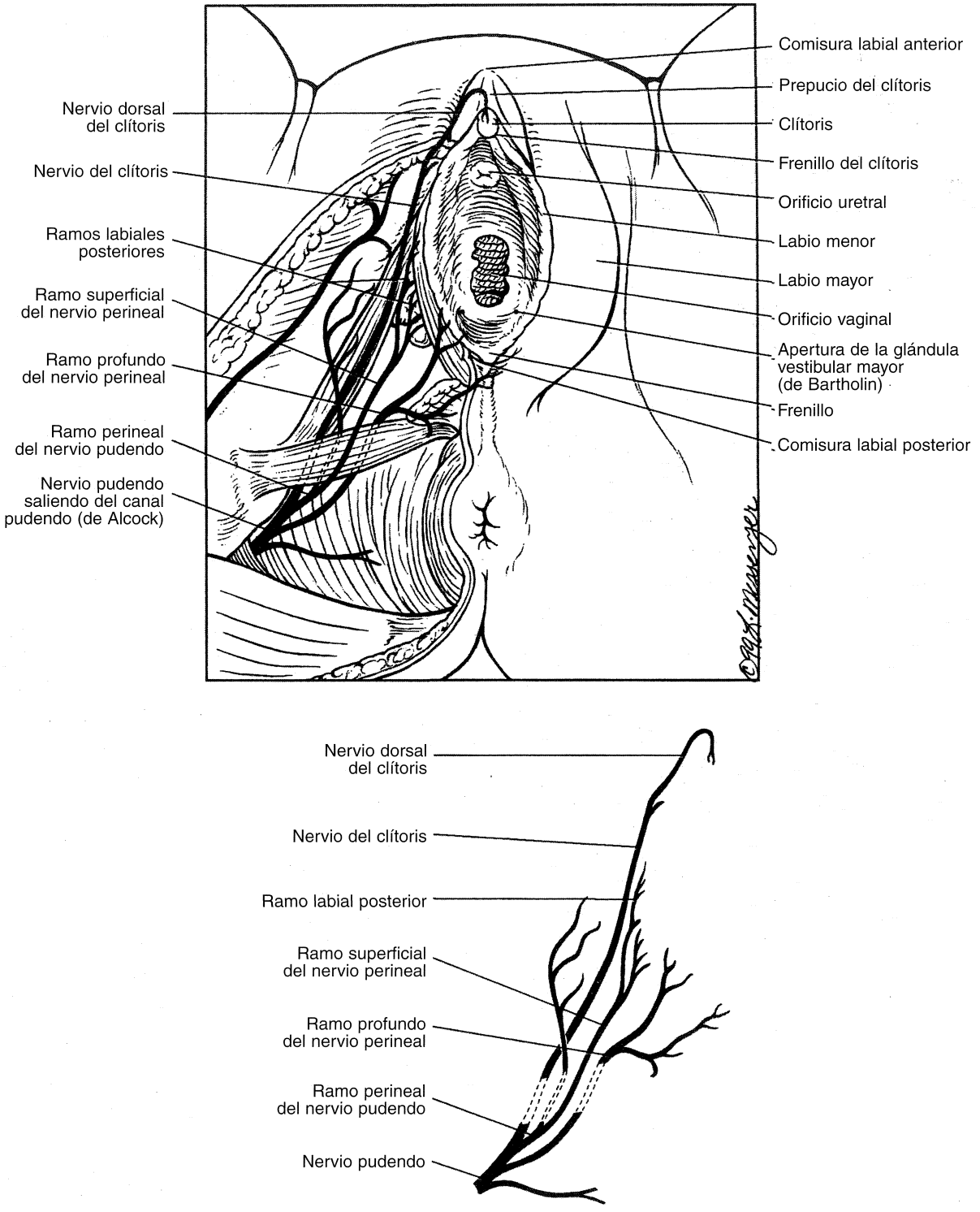


Fig. 48-1. Anatomía genital femenina en seres humanos. (De Goldstein I, Graziottin A, Heiman JR et al.: Female sexual dysfunction. En: Jardin A, Wagner G, Khoury S et al. [eds.] Erectile Dysfunction. Londres, Reino Unido, Plymbridge Distributors, 2000).

La inervación parasimpática dilata los vasos del tejido eréctil en el clítoris y el bulbo, y causa la contracción de los músculos bulbocavernosos e isquiocavernosos durante el orgasmo sexual. Las ramas somáticas sensitivas para la piel del periné, incluidas las partes de los genitales externos y las ramas motoras para los músculos del periné, provienen de los nervios pudendos e ilioinguinales (Schlossburg, 1997).

Durante la respuesta sexual humana la estimulación sensitiva conduce una señal al sistema nervioso central (SNC), que induce cambios en el flujo de sangre periférica. A través de los sistemas nerviosos periférico y cen-

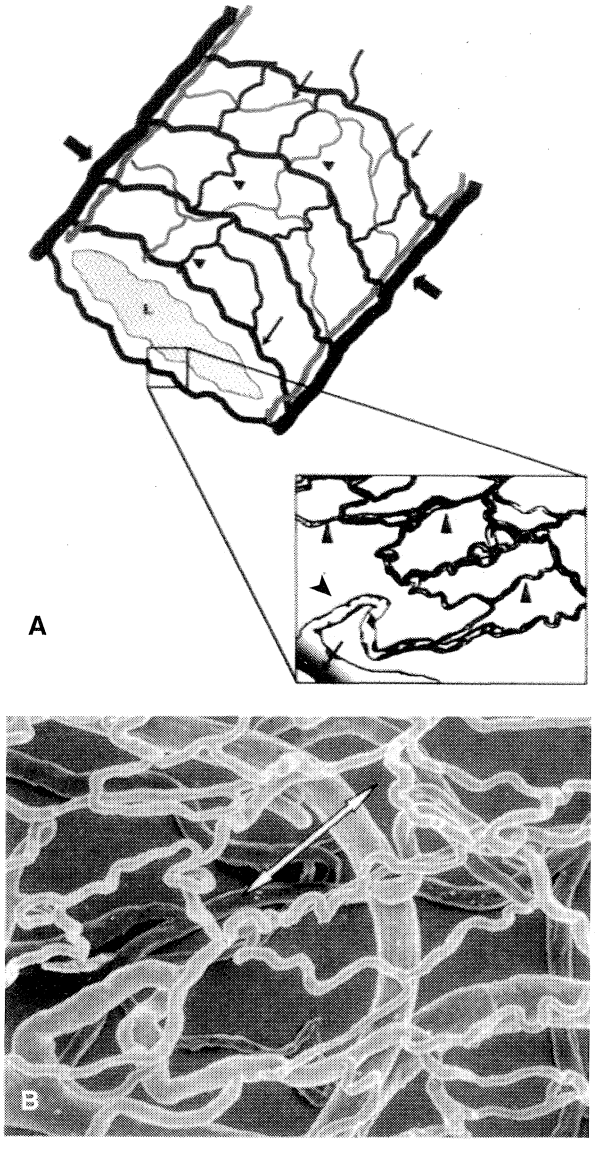


Fig. 48-2. A y **B.** Molde de corrosión vascular en la vagina de la rata, que muestra la vagina irrigada por una red de vasos muy rica y densa. Esta vascularización genital parece representar un sistema de distribución rápido. (L, luz vaginal; ▲, longitudinal; ↑, perpendicular; ➤, radial; ▲, los vasos principales a los costados de la vagina). En **B** la *flecha* muestra el diámetro máximo de una unidad. (**A** y **B**, de Shabsigh A, Buttyan R, Burchardt T et al. The microvascular architecture of the rat vagina revealed by image analysis of vascular corrosion casts. Int J Impot Res 1999;11:23-30).

tral se identificaron células sensibles a los estrógenos. Mientras la estimulación sensitiva se conduce hacia y a través de la médula espinal y dentro del sistema límbico del cerebro, la secuencia de acontecimientos en la respuesta sexual implica una cadena de células sensibles al estrógeno. Los neurorreceptores responden a las hormonas circulantes, que pueden aumentar o disminuir la secreción de neurotransmisores. Estas hormonas muestran actividad presináptica y postsináptica, además de recibir influencias indirectas que alteran la función de las neuronas. El trabajo realizado por Sarrel (1990) demostró que el estradiol aumentaba las zonas con receptores táctiles en la piel de las ratas a lo largo de la vía de distribución del nervio pudendo. El autor también comparó mujeres pareadas de acuerdo a la edad que tenían una función ovárica adecuada, con mujeres posmenopáusicas, y hallaron una variación significativa en la sensibilidad vibratoria. **La reposición de estradiol podría restaurar la sensibilidad vibratoria en mujeres posmenopáusicas.**

Vías del sistema nervioso central

Se sabe poco acerca de las vías del SNC que controlan la función sexual femenina humana porque no se pudo localizar con precisión la función sexual. Debido a esto casi todas las extrapolaciones se deben obtener de estudios en animales y de cierto grado de comparación con los seres humanos. Sin embargo, se pueden observar algunos principios generales de organización de la función sexual femenina por parte del SNC. La excitación genital y el orgasmo son en gran medida consecuencia de mecanismos reflejos de la médula espinal, mediados por aferentes genitales del nervio pudendo. Los estudios demostraron que las interneuronas que generan los reflejos se encuentran en una columna en la porción central de la sustancia gris raquídea. Varios sitios suprarraquídeos controlan los circuitos reflejos raquídeos descendentes mediante estímulos inhibidores y de excitación. El reflejo mejor estudiado es el bulbocavernoso, una respuesta polisináptica que se observa en hombres y mujeres, y se desencadena a través de fibras pudendas sensitivas. Aunque su significado sexual no está claro, se especula que por medio de este reflejo la estimulación tónica del clítoris podría conducir al desarrollo de la meseta orgásmica (Sarrel, 1990). No se estudiaron los mecanismos reflejos comprometidos en la erección del clítoris y la ingurgitación y la lubricación vaginales. Como estas respuestas están mediadas por el nervio cavernoso, es probable que los reflejos femeninos sean similares a la erección mediada por vía nerviosa en los hombres. La estimulación del nervio cavernoso de las conejas generó un incremento de la presión intracavernosa y del flujo sanguíneo arterial en el clítoris, junto con el flujo sanguíneo arterial en la pared vaginal, así como un aumento de la presión y de la longitud de la pared vaginal. También hay evidencia que indica que el clímax sexual depende de un reflejo espinal.

Los aferentes sexuales ingresan en la médula espinal en los segmentos sacros. Esta información sensitiva se envía a sitios supraespinales a través de las vías espinotalámica y espinorreticular (Goldstein y col., 2000). Las fibras mielinizadas rápidas de la vía espinotalámica terminan en el núcleo posteroexterno del tálamo y luego se dirigen al tálamo interno. Las fibras espinorreticulares son más lentas y terminan en la formación reticulada del tronco encefálico. Los estudios en seres humanos exploraron los potenciales evocados de la corteza después de la estimulación eléctrica del nervio dorsal del pene/clítoris y hallaron la mayor amplitud de potencia en la línea media (Cz-2) sobre la corteza sensitiva.

Los reflejos sexuales espinales están bajo el control descendente de sitios del tronco encefálico y recién hace poco se exploraron los detalles. En varones se identificó un sitio como el que controla en forma inhibidora las res-

puestas similares al clímax, y es muy probable que esta región cumpla una función similar en mujeres. El núcleo paragigantocelular se proyecta a neuronas pelvianas eferentes y a interneuronas en la médula espinal lumbosacra, y la mayoría de estas neuronas contiene el neurotransmisor serotonina. La serotonina aplicada en la médula espinal inhibe los reflejos sexuales espinales, y esto puede explicar la disfunción orgásmica observada con el uso de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), que elevan el nivel de serotonina en el cerebro. Aunque se identificaron otros sitios con extensión en la médula espinal lumbosacra, su función se desconoce. En el cerebro medio se demostró que la sustancia gris periacueductal es un punto de relevo esencial para los estímulos relevantes. En esta región se activa gran cantidad de neuronas durante la conducta de copulación.

El hipotálamo es un sitio muy importante para la conducta sexual y reproductiva, junto con conductas homeostáticas, pero la enorme cantidad de conductas de este tipo hacen difícil precisar la función del hipotálamo en la estimulación y el desempeño sexual. En varones, la zona preóptica interna se relaciona con la capacidad de reconocer una pareja sexual; en mujeres puede afirmarse lo mismo. El núcleo paraventricular del hipotálamo es buen candidato para el control de la respuesta genital. En ratas de sexo femenino durante la excitación y el orgasmo se secreta oxitocina en esta área, que se dirige al torrente sanguíneo, y se activan las neuronas en el núcleo paraventricular durante la copulación (Masters y Johnson, 1966).

Se identificaron las regiones cerebrales anteriores comprometidas en la función sexual de las mujeres mediante tinción Fos durante pruebas copulatorias y de tinción viral. Las áreas identificadas en forma constante son la amigdalina interna y el núcleo rojo de la estría terminalis. En un estudio la estimulación intracraneana de seres humanos, tanto hombres como mujeres, causó respuestas placenteras considerables, clasificadas como de naturaleza sexual (Goldstein y col., 2000). La región septal se asoció en forma constante con esta respuesta. Con imágenes funcionales, un estudio en hombres asoció la excitación sexual con un incremento de la actividad de la ínsula derecha y la corteza frontal inferior derecha, dos áreas paralímbicas conectadas con información sensitiva muy relacionada con los estados motivacionales. Sin embargo, no se comunicaron estudios en mujeres.

El control central y periférico de la función sexual femenina compromete numerosos sistemas integrados con un equilibrio de facilitación e inhibición. Los neurotransmisores comprometidos en enviar señales al nivel central podrían incluir dopamina y serotonina. A nivel periférico, se identificaron el péptido intestinal vasoactivo y la acetilcolina en la vagina, así como el óxido nítrico en el clítoris.

Sistema endocrino y conducta sexual

Se implicaron varias hormonas esteroides en la conducta sexual en mujeres: estradiol y estrógenos relacionados, como la estrona; progestágenos como la progesterona y un grupo de andrógenos, incluidos la testosterona, la dehidrotestosterona (DHT), la androstenodiona y la dehidroepiandrosterona (DHEA) (Persky, 1987). En muchos estudios se investigó la relación entre los niveles plasmáticos de estradiol a través del ciclo menstrual y la respuesta sexual humana. La satisfacción sexual y la frecuencia de relaciones sexuales no se relacionó con el nivel de estradiol. A pesar de estos hallazgos, Persky (1987) observó que el estradiol no era el único determinante en los estudios psicoendocrinológicos. Los estrógenos podían ejercer su efecto mediante la estimulación de la producción suprarrenal de andrógenos. Las mujeres posmenopáusicas con mantenimiento de los estrógenos exhiben niveles de pregnenolona (precursor de la DHEA), DHEA y sulfato de DHEA más elevados. El estrógeno estimula la producción de globulina fijadora de cortisol. Esto aumentaría la producción de corticoides y andrógenos suprarrenales. La conducta sexual en las mujeres normales, así como en las castradas mediante cirugía, no se afecta significativamente con la variación cíclica de los niveles estrogénicos. No obstante, **la ingestión de estrógeno se asoció con una mejoría en la sensación de bienestar en mujeres posmenopáusicas**.

El segundo grupo de hormonas gonadales femeninas, los progestágenos, se evaluó en forma extensa pero no con respecto a la conducta sexual. La observación de sensaciones de incomodidad durante la fase premenstrual en muchas mujeres condujo a generar la hipótesis de que la progesterona podría desencadenar sensaciones desagradables físicas y psicológicas. En un estudio de Persky y col. (1982) se halló una correlación positiva entre la relación de la progesterona con el estradiol y la medición del estado de ánimo depresivo. Hay una posibilidad de que el estradiol y la progesterona compitan por el receptor en el SNC y lo más probable es que la presencia de efectos negativos se produzca cuando esta relación es más elevada. La investigación sobre la asociación de la progesterona con la conducta sexual es escasa.

El papel de los andrógenos en la función sexual femenina y, más aun, el uso clínico de andrógenos exógenos para la DSF obtuvieron interés creciente. Evidencia consistente en mujeres apoya que: 1) **los niveles de andrógenos disminuyen con la edad**; 2) la reducción del nivel de andrógenos se asocia con cierta disminución del interés sexual, y 3) la reposición de andrógenos se asocia con una mejor función sexual. No se conoce el mecanismo de acción de la reposición de andrógenos en el SNC. Asimismo, no se realizaron estudios controlados que evalúen su eficacia, mecanismo neurofisiológico y correlatos neurofisiológicos de la reposición de andrógenos en mujeres usando estrategias para evitar la conversión de la testosterona en estrógenos.

Fisiología de los andrógenos femeninos

Las mujeres posmenopáusicas producen 0,3 mg de testosterona por día, con los ovarios y las glándulas suprarrenales contribuyendo en forma equitativa. Del total de testosterona circulante, el 25% se produce en los ovarios (convertida a partir de androstenodiona), el 25% se genera en forma directa en la corteza suprarrenal y el 50% restante se produce en los tejidos periféricos (principalmente hígado, piel y cerebro) a partir de precursores suprarre-

nales y ováricos, como la DHEA. Alrededor del 98% de la testosterona está ligada a proteínas. De ésta, alrededor de una tercera parte está unida en forma débil a la albúmina y el resto, de manera densa a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) (Laycock y Wise, 1996; Weinbauer y col., 1997). Las fluctuaciones en los niveles de SHBG afectan la biodisponibilidad de la testosterona. Por ejemplo, la administración de estrógenos exógenos aumenta los niveles de SHBG y reduce la testosterona libre. La testosterona libre circulante se difunde hacia las células diana, donde se convierte en dos metabolitos activos: a DHT y estradiol. Hay variabilidad tisular en la concentración de las enzimas citoplasmáticas necesarias para esta conversión, 5α-reductasa y aromatasa, respectivamente, y hay una sensibilidad tisular diferencial para cada uno de estos metabolitos. Tanto testosterona como DHT se unen con el receptor de andrógenos. El estradiol también se une con el receptor de estrógenos. El complejo esteroide-receptor se une con secuencias específicas del DNA y, a partir de allí, influye sobre la producción de RNA mensajero y modula la síntesis de una amplia variedad de proteínas enzimáticas, estructurales y receptoras. La activación específica del SNC se produce por medio de la unión de la testosterona o la DHT con receptores de andrógenos y del estradiol con receptores de estrógenos, y mediante acciones no genómicas asociadas con la membrana (Valenti, 1992; McEwen, 1998, Seidman, 2000).

Andrógenos y función sexual femenina

En las mujeres sometidas a suprarrenalectomía u ooforectomía, los andrógenos parecen ser los responsables del deseo sexual y no los estrógenos (Salmon y Geist, 1943). **La reposición de testosterona restaura el deseo sexual después de una suprarrenalectomía o de una ooforectomía** (Waxenberg y col., 1959; Sherwin y Gelfand, 1987; Warnock y col., 1997; Gelfand, 1999). En mujeres premenopáusicas, los estudios mostraron una correlación positiva entre el nivel de andrógenos en la mitad del ciclo (Persky y col., 1982; Morris y col., 1987; Davis S, 1999) y la función sexual, incluida la frecuencia de relaciones sexuales (Bancroft y col., 1983), la frecuencia de masturbación (Bachmann y Leiblum, 1991) y la respuesta genital. En un grupo de 59 mujeres posmenopáusicas sanas, la testosterona libre fue la única hormona correlacionada con el deseo sexual (Leiblum y col., 1983). **En las que no recibían terapia de reposición hormonal, la actividad sexual se correlacionó con el nivel de andrógenos** (Bagatell y col., 1994; Bancroft y Cawood, 1996; Davis SR, 1998a y 1998b).

Mecanismos de acción de los andrógenos en el SNC

Los andrógenos afectan procesos metabólicos (Bagatell y col., 1994), tejidos periféricos (p. ej., el clítoris y la vagina), la médula espinal (Feder, 1984) y el cerebro (Valenti, 1992; McEwen, 1998). Los efectos anabólicos aumentan la reactividad del sistema nervioso autónomo. Hay sitios para la unión de andrógenos y estrógenos distribuidos con amplitud en todo el SNC. La actividad de la 5α-reductasa está distribuida en forma bastante pareja en todo el cerebro, mientras que la de la aromatasa difiere en forma considerable en las distintas regiones, con actividad particular en el hipotálamo, el área preóptica y la amígdala (Rees y col., 1988; Michael y col., 1989). Las neuronas sensibles a los andrógenos en la región preóptica interna del hipotálamo regulan la conducta sexual (McEwen, 1998). En los estudios con análisis autorradiográficos en monos rhesus adultos de sexo masculino se identificaron los sitios de acción de la testosterona solo mediados por la unión de andrógenos (esto es, núcleos arcuato, septal externo, premamilar y mamilar interpuesto) y los mediados por la aromatización y la unión de estrógenos (núcleos preóptico interno, hipotalámico ventromedial y basal accesorio amigdaloide) (Rees y col., 1988; Michael y col., 1989).

Localización de la acción de los andrógenos

No hay información acerca de los correlatos neurológicos para que la reposición de testosterona module en forma aguda la función sexual en las mujeres. Con tomografía por emisión de positrones se observó que la excitación sexual inducida por la visión depende de la activación de la corteza temporal inferior (un área de asociación visual) en forma bilateral. Luego se activan la ínsula derecha y la corteza frontal inferior derecha (áreas paralímbicas que relacionan información sensitiva muy procesada con estados motivacionales). Por último se activa la corteza cingular anterior izquierda (un área paralímbica compròmetida con funciones autónomas y neuroendocrinas). La activación de algunas de estas áreas se correlacionó en forma positiva con el nivel de testosterona (Rauch y col., 1999; Stoleru y col., 1999). No obstante, en hombres las neuroimágenes revelaron efectos anatómicos específicos de la estimulación sexual y de la administración aguda de andrógenos (Wisniewski, 1998; Rauch y col., 1999; Stoleru y col., 1999).

Función sexual, andrógenos y edad

La edad se asocia con una disminución de los andrógenos (Seidman y Roose, 1999), **una reducción del pico de testosterona en la mitad del ciclo** (Mushayandebvu y col., 1996) y un deseo sexual hipoactivo (Seidman y Rieder, 1994). Los niveles de testosterona en mujeres premenopáusicas a mediados de su quinta década son alrededor de la mitad de los de las que se encuentran en la tercera década de la vida (Zumoff y col., 1995). Esta disminución de la testosterona continúa en los años posmenospáusicos y parece relacionarse más con la edad que con la menopausia (Longcope y col., 1986). Las mujeres posmenopáusicas informan menos fantasías sexuales, menor lubricación vaginal y menor satisfacción sexual en comparación con las premenopáusicas (McCoy y Davidson, 1985; Seidman y Rieder, 1994; Laan y van Lunsen, 1997; Davis SR, 1998a y 1998b). La terapia de reposición hormonal estrogénica mejora la sequedad vaginal y los síntomas vasomotores, pero no mejora el deseo sexual (Utian, 1972; Campbell y Whitehead, 1977; Morrison y Tweedy, 2000).

Factores psicológicos, conductuales y sociales

Los seres humanos practican actividades sexuales debido a dos razones bien establecidas desde el punto de vista biológico, social y antropológico: la procreación y el placer (Goldstein y col., 2000). Hay varios aspectos motivacionales y afectivos del deseo sexual. Hay una cantidad de motivaciones que llevan a lograr ventajas adicionales conscientes o inconscientes (p. ej., la confirmación de la propia identidad, la satisfacción de las necesidades de unión, la rebelión contra el destino, la soledad inminente, la atracción de atención, el control de la pareja o de la relación y la resolución de antiguos conflictos psicosexuales) (Neubeck, 1974). Desde el punto de vista cognitivo, los factores del "deseo" y el "riesgo" cumplen papeles variables. La percepción cognitiva consciente de los riesgos puede incluir miedo al rechazo debido a una razón física (p. ej., posmastectomía, preocupación acerca de enfermedades de transmisión sexual) y el deseo de evitar el embarazo. Otros factores psicológicos importantes que afectan todos los dominios de la función sexual femenina son antecedentes de abuso sexual, memoria del dolor (dispareunia) y ansiedad por el desempeño.

Uno de los hechos más desafiantes en el estudio de la función sexual femenina y de la DSF fue la comprensión del deseo sexual y su relación con los factores físicos y psicológicos. La manera tradicional de comprender el deseo sexual dependió en gran medida del modelo lineal del ciclo de respuesta sexual como lo presentaron Masters y Johnson y Kaplan, y se estableció en la cuarta edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV, American Psychiatric Association, 1994). En este modelo tradicional, debe haber un deseo sexual espontáneo "normal" consciente (o a veces inconsciente), y éste debe preceder a la excitación. Basson (2000a, 2000b) propuso un modelo alternativo, que sugiere que el deseo sexual femenino en las relaciones prolongadas tiene que ver fundamentalmente con la emoción y la intimidad. En este modelo el concepto de "neutralidad sexual con receptividad" cumple una función principal en la construcción del deseo sexual femenino. Asimismo, el deseo y la excitación podrían formar un dominio conjunto que influye sobre la actividad de búsqueda sexual o sobre las conductas de receptividad y, en definitiva, determina la satisfacción sexual. El concepto de "deseo sexual espontáneo" debe formar el trasfondo del deseo consciente o inconsciente. Las repercusiones sexuales físicas y psicológicas pueden mejorar o empeorar la efectividad de los estímulos sexuales. Este nuevo modelo del ciclo de la respuesta sexual se refleja en la nueva definición de trastorno del deseo sexual femenino hipoactivo, como se explicará más adelante en este capítulo.

Fases de la vida sexual femenina

Pubertad

Las mujeres comienzan la pubertad entre 1 y 3 años antes que los hombres. Ésta se puede dividir en dos fases: adrenarca y menarca (McConaghy, 1993). Desde alrededor de los 8 hasta los 10 años, los esteroides androgénicos derivan casi por completo de la corteza suprarrenal y la *adrenarca* corresponde a la maduración de la corteza suprarrenal. Esta última también produce cortisol y aldosterona. La hormona adrenocorticotrófica cumple una función en el incremento de los andrógenos suprarrenales. La maduración del sistema reproductor se completa durante el segundo estadio de la pubertad, conocido como *menarca*, con mayor actividad hipotalámica y un aumento de la actividad de la hormona luteinizante. La secreción tónica es un mecanismo de control que altera los niveles de esteroides gonadales. La secreción cíclica implica un mecanismo de retroalimentación positivo, por medio del cual un aumento del nivel de estrógeno por encima de cierto punto desencadena la secreción simultánea de hormona luteinizante y foliculoestimulante. Esto se demuestra mejor por medio del pico preovulatorio de hormona luteinizante, que es el marcador preferido para indicar que se produjo la ovulación y el patrón característico en mujeres que menstrúan. En las mujeres se produce un pequeño incremento de la testosterona sobre todo derivada de los ovarios. Durante la menarca el nivel de estrógenos aumenta en forma estable y el estradiol proviene casi por completo de los ovarios.

Las características físicas principales en el desarrollo de la pubertad femenina son el establecimiento del flujo menstrual, el crecimiento del vello pubiano y el desarrollo de las mamas. Los ovarios secretan pequeñas cantidades de andrógenos, que originan el vello pubiano de las mujeres, y la secreción de estrógeno y progesterona causa el desarrollo de las mamas. **La edad promedio en la que comienza la menstruación es a los 12,6 años, con un intervalo de 9,1 a 16,2 años.** La maduración sexual completa en la mujer tarda un tiempo considerable después de la primera menstruación. Los ciclos menstruales con frecuencia son irregulares y anovulatorios después del comienzo de la menarca.

Embarazo

Se realizó un estudio en 30 mujeres para evaluar la calidad de vida sexual durante el embarazo (Baez y col., 1999) y se informó un deseo sexual aumentado (40%), disminuido (30%) e invariable (30%). El 50% indicó que la calidad de la expresión sexual se desarrollaba con más afecto y el 10% manifestó que era insatisfactoria. La tasa global de expresión del deseo sexual fue mayor durante el segundo trimestre y mínima durante el tercer trimestre. Estos datos sugieren que la información acerca de las prácticas sexuales aportada por los médicos de atención primaria ayudará a preservar una vida sexual agradable durante el embarazo.

Menopausia

Una mayoría de las mujeres experimenta alguna forma de cambio en la función sexual antes y después de la menopausia. Para comprender estos cambios fisiológicos, se debe reconocer la función de los estrógenos. El efecto básico del estrógeno es promover el crecimiento y la división celular. Por lo tanto, una de las consecuencias de la depleción de estrógenos es la atrofia celular. Se de-

mostró que los estrógenos aumentan el flujo de sangre arterial dirigido a los órganos genitales, así como al corazón y al cerebro.

Se describieron cuatro cambios generales en la función sexual en la literatura médica: disminución de la respuesta sexual, dispareunia, reducción de la actividad sexual y menor deseo sexual (Sarrel, 1990). Masters y Johnson (1966) destacaron los cambios fisiológicos que se producían durante la menopausia, entre los que se incluyen disminución de las tuforadas; reducción de la tensión muscular, distensión del meato urinario, falta de aumento del tamaño de las mamas durante la estimulación sexual, retraso del tiempo de reacción del clítoris, lentificación o ausencia de lubricación vaginal, disminución de la expansión vaginal en longitud y ancho transcervical, reducción de la congestión del tercio externo de la vagina y menos contracciones uterinas, a veces dolorosas, con el orgasmo. La mayor parte de estos cambios se pueden comprender en el contexto de un umbral sensitivo y de un flujo sanguíneo alterados, debido a la reducción de los niveles de estrógeno. La distensión del meato urinario también es compatible porque la investigación mostró menor vascularización de la uretra durante la menopausia.

Anticoncepción

La sexualidad y la fertilidad se interrelacionan (Davis AR, 2000a). En los Estados Unidos, la mayoría de las mujeres pasa alrededor de 30 años de sus vidas en la práctica de cierta forma de anticoncepción. Desde alrededor de 1960 se acumuló un cuerpo significativo de conocimiento sobre los anticonceptivos hormonales por vía oral, que establece que este método de anticoncepción es eficaz, seguro y reversible. Entre mujeres menores de 35 años, los anticonceptivos orales son el método más prevalente de anticoncepción. Por un lado los anticonceptivos orales podrían ejercer un efecto positivo sobre la sexualidad femenina al eliminar la ansiedad y el miedo por el embarazo no deseado. Por el contrario, se sospechó que disminuían el deseo sexual al aumentar la SHBG y reducir la testosterona libre. En un estudio que evaluó los niveles de testosterona en pacientes que tomaban anticonceptivos orales se examinó su efecto en el estado de ánimo y el interés sexual en 45 mujeres con molestias premenstruales (Graham y Sherwin, 1993). Después de 3 meses de observación, algunas de las que recibían anticonceptivos orales informaron una disminución del interés sexual durante las fases menstrual y premenstrual del ciclo. Tanto los anticonceptivos orales como el placebo mejoraron el estado de ánimo durante la fase premenstrual, aunque se obtuvo escasa evidencia acerca de la covariación del estado de ánimo y el interés sexual en ambos grupos. Esto sugirió que el estado de ánimo y el deseo sexual son disociables, y que los anticonceptivos orales podrían ejercer un efecto directo sobre la sexualidad de la mujer.

En una revisión de la literatura basada en la evidencia se demostró que la mayor parte de los estudios padecían limitaciones serias por el uso de varias medidas no validadas, que dificultaban las comparaciones (Davis AR, 2000a). **La mejor evidencia fue mixta.** Tres de cuatro ensayos clínicos aleatorizados mostraron disminuciones del deseo sexual asociado con los anticonceptivos orales combinados, que fueron leves pero dependientes de la población. Los estudios realizados en mujeres esterilizadas o en las que presentaban síndrome premenstrual revelaron un menor deseo. Sin embargo, no se observaron cambios en el deseo sexual en el ensayo clínico aleatorizado más grande, que se realizó en mujeres más típicas usuarias de anticonceptivos orales (Davis AR, 2000a). La investigación futura sobre este tema de salud pública muy importante debe incluir medidas aprobadas de la función sexual y muestras representativas de la población con un seguimiento longitudinal.

Respuesta sexual femenina

En mujeres los estímulos sexuales excitatorios suelen causar la lubricación de la vagina. Hay gran número de variaciones culturales y sociales en la naturaleza de los estímulos eróticos. La vista, el oído y el olfato aportan información básica, pero las interpretaciones de estas señales reciben influencias en su mayor parte de la cultura y las experiencias del desarrollo. Sin embargo, en el contexto de los encuentros sexuales positivos, la estimulación táctil de los labios, la lengua, los pezones, el clítoris y los labios menores suele ser excitatoria. La respuesta sexual ante los estímulos excitatorios implica a la persona en sí y cambios en las funciones cardiovascular, respiratoria y otras funciones autónomas. Sin embargo, la medición más frecuente de la excitación sexual juzga los cambios en los genitales externos.

Masters y Johnson (1966) dividieron la respuesta sexual en cuatro fases sobre la base de las características fisiológicas y de los informes subjetivos de los individuos. Éstas son excitación, meseta, orgasmo y resolución. **En la mujer la fase de excitación comienza con la ingurgitación de la mucosa vaginal, que genera el engrosamiento de las paredes vaginales y la transudación de líquido en la vagina.** El tubo vaginal se expande hacia atrás y el clítoris se congestiona con rapidez. La vasocongestión y la ingurgitación involucran a todas las estructuras vulvares, incluidos los labios menores, los mayores, el clítoris y la vagina. Las mamas muestran erección de los pezones y un ligero agrandamiento debido a vasocongestión. Aumenta la tensión muscular y la frecuencia cardíaca y la tensión arterial pueden incrementarse en grado leve. En la fase de meseta estos cambios fisiológicos se intensifican. Los labios menores se congestionan y se agrandan, y se sugirió que el orgasmo no se produce hasta que la congestión de los labios alcanza un máximo. El clítoris se retrae bajo su capuchón y casi desaparece de la vista. Los cambios en la vagina causan su aumento de longitud y su tercio externo se congestiona y estrecha más. El calor cutáneo se disemina y se incrementan la tensión muscular, la tensión arterial y la frecuencia cardíaca. En la fase orgásmica se produce un pico de placer fisiológico y psicológico. En este momento los cambios más significativos se producen en el tercio externo del tubo vaginal. Esta porción se contrae en forma rítmica varias veces a intervalos de 0,8 segundos (Khan y Cataio,

1984). El útero también se contrae, a partir del fondo y hacia abajo hasta el cérvix. Otros cambios incluyen el incremento de la tensión arterial, la respiración y la frecuencia cardíaca, movimientos pelvianos y contracciones involuntarias del esfínter rectal. Por último, en la fase de resolución, se produce una desaparición lenta de la congestión pelviana y vulvar, y un retorno de las estructuras vulvares y de las mamas al tamaño normal.

Aunque este modelo es muy útil, Levin (1999) postuló que se debía agregar una fase de deseo antes de la de excitación para considerar la fase psicológica de la excitación sexual. Sin embargo, aunque esto corrige el problema para asemejarlo al modelo de los hombres, se sabe mucho menos sobre la excitación sexual femenina, y se ignora casi por completo cómo se activa el deseo sexual femenino.

Respuesta vascular genital

En un estudio bioquímico conducido por Traish y col. (1999), se cultivaron células musculares de la vagina y el clítoris de conejos y seres humanos para investigar la función del músculo liso del clítoris y la vagina, así como las vías que transducen las señales. Estas célula respondieron al tratamiento con agentes vasoactivos como forscolín y prostaglandina E_1 (PGE_1), que estimula la síntesis intracelular de cAMP. **Los datos informados sugirieron que las células musculares lisas del clítoris y la vagina expresan receptores para PGE_1, que pueden cumplir una función en la relajación del músculo liso del clítoris y la vagina mediada por PGE_1.** Las células respondieron al óxido nítrico exógeno con un aumento de la síntesis de cGMP, lo que sugirió que las células de la vagina y el clítoris expresan una vía funcional de óxido nítrico/guanilato ciclasa/fosfodiesterasa tipo 5 (FDE5). Los datos indicaron que el cGMP se regula estrechamente en estas células musculares lisas y que **la vía del óxido nítrico/cGMP puede ser importante en la regulación del tono del músculo liso del clítoris y la vagina**.

DISFUNCIÓN SEXUAL FEMENINA

Definiciones y clasificación

DMS-IV y las nuevas definiciones

Las clasificaciones variaron entre los diferentes sistemas de diagnóstico (Leiblum, 1998; Vroege y col., 1998). De acuerdo con el sistema de clasificación internacional de enfermedades (ICD-10) de la Organización Mundial de la Salud (Organización Mundial de la Salud, 1992), la disfunción sexual se define como la que implica "las diversas maneras por las que un individuo es incapaz de participar en una relación sexual como él o ella desearían hacerlo". Entre las categorías específicas en la nomenclatura del ICD-10 se incluyen falta de deseo sexual o pérdida de éste (F52.0), trastorno de aversión sexual (F52.1), falla en la respuesta genital (F52.2), disfunción orgásmica (F52.3), vaginismo no orgánico (F52.5), dispareunia no orgánica (F52.6) y conducción sexual excesiva (F52.7).

En el DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) las disfunciones sexuales se definen como "trastornos del deseo sexual y de los cambios psicofisiológicos que caracterizan el ciclo de respuesta sexual y causan estrés notable y dificultades interpersonales". Las disfunciones sexuales en mujeres son deseo sexual hipoactivo (302.71), aversión sexual (302.79), trastorno de excitación femenina (302.72), trastorno orgásmico femenino (302.73), dispareunia (302.76) y vaginismo (306.51). Dos criterios sobre evoluciones son "causa un estrés notable", "dificultades interpersonales" o ambos, en comparación con los criterios sobre evolución más amplios de la ICD-10. Tanto la ICD-10 como el DMS-IV se basan más que nada en el modelo del ciclo de respuesta sexual humana (Kaplan, 1979; Goldstein y col., 2000) y ambos sistemas reconocen la necesidad de un estrés subjetivo en la definición de disfunción sexual. Se observó un alto grado de superposición o comorbilidad en los trastornos sexuales (Segraves y Segraves, 1991; Rosen y col., 1993; Laumann y col., 1999).

En 1999 se convocó a una conferencia para el desarrollo de un consenso multidisciplinario e internacional sobre DSF, auspiciada por la American Foundation of Urologic Disease, para abordar las fallas y los problemas asociados con las clasificaciones anteriores de la DSF. El objetivo principal era consensuar una definición y un sistema de clasificación para la DSF. Otros objetivos eran desarrollar pautas para evaluación clínica y puntos finales e identificar las brechas críticas en el conocimiento y las prioridades para la investigación futura. Esta conferencia implicó reuniones cerradas e incluyó varios componentes clave para la toma de decisiones (Brook y col., 1986; Kahan y col., 1988). El sistema nuevo de clasificación, que sigue la misma estructura general del DMS-IV y la ICD-10, se describe a continuación (Basson y col., 2000a). Las cuatro categorías principales de disfunción (trastornos del deseo, de la excitación, orgásmicos y sexuales dolorosos) se preservaron en el sistema nuevo con el propósito de mantener una continuidad en la investigación y en la práctica clínica. Sin embargo, las definiciones de los trastornos individuales (p. ej., alteraciones del deseo y la excitación) se cambiaron para reflejar las investigaciones y la práctica clínica actuales. Se agregó una categoría nueva de trastorno sexual doloroso, que implica dolor no coital. Cada uno de los siguientes diagnósticos se subclasifica como se observa aquí:

De toda la vida frente a adquirida
Generalizada o de acuerdo con la situación
Origen etiológico (orgánica, psicógena, mixta, desconocida)

Clasificación

Trastornos del deseo sexual

Trastorno del deseo sexual hipoactivo. Es la deficiencia persistente o recurrente (o la ausencia) de fantasías/pensamientos sexuales, del deseo sexual o de ambos,

o de la receptividad a la actividad sexual, que causa sufrimiento personal.

Trastorno de aversión sexual. Es la aversión fóbica persistente o recurrente al contacto sexual con una pareja y evitar este contacto, que causa sufrimiento personal.

Trastorno de excitación sexual

El trastorno de excitación sexual es la incapacidad persistente o recurrente de lograr o mantener una excitación sexual suficiente, que causa sufrimiento personal. Se puede expresar como falta de excitación subjetiva o ausencia de respuestas genitales (lubricación/agrandamiento) o de otras respuestas somáticas.

Trastorno orgásmico

Es la dificultad persistente o recurrente, el retraso o la falta de un orgasmo tras una estimulación y una excitación sexual suficientes, que causa sufrimiento personal.

Trastornos sexuales dolorosos

Dispareunia. Es el dolor genital recurrente o persistente asociado con el coito.

Vaginismo. Es el espasmo involuntario de la musculatura del tercio externo de la vagina en forma recurrente o persistente, que interfiere con la penetración vaginal y causa sufrimiento personal.

Trastorno sexual doloroso no coital. Es el dolor genital recurrente o persistente inducido por la estimulación sexual no coital.

Etiología

Problemas con el deseo

Los problemas con el deseo pueden haber estado siempre (o sea, ser primarios) o ser adquiridos (esto es, secundarios). En la ausencia de deseo de toda la vida la paciente nunca tuvo necesidades sexuales, mientras que en la falta adquirida de deseo sexual, el deseo sexual se perdió después de un período de la vida con deseo sexual satisfactorio (Leiblum, 1992). Este cambio puede ser desencadenado por depresión (causada por numerosas razones), otras disfunciones sexuales (p. ej., falta de orgasmo, vaginismo), fármacos (p. ej., antihipertensivos, neurolépticos, sedantes, antidepresivos tricíclicos y heterocíclicos, fármacos anticancerígenos, alcohol) (Leiblum, 1992). Las discrepancias del deseo, en las que un miembro de la pareja tiene una libido más intensa que el otro, también se pueden diagnosticar como un deseo escaso. La falta de deseo sexual puede tener causas neurológicas, como trastornos del sistema parasimpático, de los centros cerebrales superiores o de ambos (Renshaw, 1980).

Edad avanzada. Entre el 11 y el 48% de las mujeres de edad avanzada padece una disminución del deseo; no obstante, no se sabe si esto se debe a menopausia, problemas en la relación, depresión, otras disfunciones sexuales, fármacos o niveles de testosterona decrecientes (Barlow, 1991; Bachmann, 1993). Sin embargo, se sabe que **después de la menopausia, las mujeres tienen significativamente menos pensamientos o fantasías sexuales, experimentan ausencia de lubricación sexual durante la excitación y se sienten menos satisfechas con su función sexual.** Estos cambios se correlacionaron con una caída significativa tanto del estrógeno como de la testosterona, y la disminución de la testosterona se asoció en forma más cercana con la frecuencia del coito. Los problemas físicos, como dispareunia y lubricación vaginal escasa, entre otros, pueden desencadenar problemas de relación, depresión o ambos, que, en definitiva, disminuirán aún más el deseo. **Las causas son fármacos, depresión, problemas médicos/de relación, menopausia e incluso niveles decrecientes de testosterona** (Bachmann, 1993).

Cáncer. Muchas pacientes que padecen cáncer y otras enfermedades desarrollan depresión como consecuencia de la severidad de su situación, que en definitiva afecta su funcionamiento sexual, esto es, su deseo. En un estudio en pacientes con cáncer ginecológico, el 15% de las mujeres informó que no mantenía actividad sexual y el 40% comunicó una disminución de la frecuencia. **Algunos cánceres, como el de mama, pueden ejercer un efecto negativo directo sobre la imagen corporal y agravar más la depresión.** Esto también puede ser así en cirugías que desfiguran el área vaginal. Asimismo, la quimioterapia puede producir caída del cabello, que disminuye la autoestima y, en consecuencia, puede reducir el deseo sexual. Además de los efectos psicológicos negativos de estar en una situación grave con una imagen corporal empobrecida, en ocasiones las pacientes con cáncer tienen miedo de diseminarlo a través del contacto sexual (Cull, 1992).

Diabetes. Las pacientes diabéticas también manifiestan pérdida del deseo (Webster, 1994). Es más probable que este problema se deba a trastornos metabólicos, porque los síntomas son más intensos cuando hay complicaciones renales, como uremia (Webster, 1994). No obstante, en casos crónicos también puede ser necesario el asesoramiento. En estas pacientes diabéticas las causas psicológicas también pueden desencadenar pérdida del deseo. Las complicaciones como ceguera o amputación pueden generar cambios en la imagen corporal, sentimientos de falta de atracción e incluso depresión. **Se observa una fuerte correlación entre depresión y disfunción sexual en pacientes diabéticas con neuropatía.** Los parámetros de disfunción sexual incluyen dificultad para lograr el orgasmo, problemas con la excitación, orgasmos dolorosos, problemas con la lubricación, falta de deseo e incapacidad de masturbarse o mantener un coito; las pacientes diabéticas con neuropatía tienen significativamente más problemas en cada categoría. Entre estas últimas se observó una correlación positiva significativa entre la severidad de la disfunción sexual comunicada y la gravedad de la depresión.

Uremia. La uremia afecta el deseo sexual en hombres y mujeres (Steele y col., 1996). La insuficiencia vascular y la neuropatía autónoma son dos causas posibles de disfunción sexual en la enfermedad renal en estadio terminal (Steele y col., 1996). Los corticoides y los agentes antihipertensivos también pueden causar pérdida del de-

seo en estos pacientes. En un grupo de sujetos dializados, el 40% no tuvo más actividades sexuales, mientras que el 27% indicó que no tenía más interés en el coito (Steele y col., 1996).

Enfermedad de Crohn. En un grupo de 50 pacientes con enfermedad de Crohn, el 25% tenía relaciones sexuales infrecuentes o no las practicaba, en comparación con el 4% en el grupo control (Moody y col., 1992). Algunas razones para la disfunción sexual son dolor abdominal (24%), diarrea (20%) y miedo a la incontinencia fecal (14%).

Artritis. La artritis reumatoidea se asocia con menor motivación sexual, competencia y expresión, y con menor deseo sexual con una prevalencia del 59% (Moody y col., 1992).

Esclerosis múltiple. La hiposexualidad se observa con frecuencia en pacientes con esclerosis múltiple. Alrededor de la mitad de las mujeres comunicó disfunción sexual (Chancellor y Blaivas, 1994; Hulter y Lundberg, 1995; Mattson y col., 1995). Estas pacientes en general están más preocupadas por el menor deseo, la espasticidad y la ausencia de aceptación de la pareja. Las disfunciones sexuales con frecuencia también se asocian con otros trastornos neurológicos del sistema nervioso central y periférico, como epilepsia, mielopatías, polineuropatías y lesiones del nervio sacro.

Proctocolectomía. En un estudio en 60 pacientes sometidas a proctocolectomías de restauración, 5 comunicaron una conducta sexual disminuida (Oresland y col., 1994).

Lesión cefálica. Los cambios en el interés/deseo sexual se consideran el problema sexual más frecuente después de la lesión cefálica (Elliot y Biever, 1996). Sin embargo, estos cambios se describen como deseos tanto aumentados como disminuidos.

Trastornos hipotálamo-hipofisarios. En un estudio en 48 mujeres con trastornos hipotálamo-hipofisarios, el 79,2% desarrolló falta o disminución considerable del deseo sexual (Lundberg y Hulter, 1991). En otro estudio en 109 mujeres con trastornos hipotálamo-hipofisarios, el 62,4% observó disminución del deseo sexual. Dentro de este grupo de 109 individuos, entre las 63 pacientes con hiperprolactinemia, el 84,1% reveló una disminución del deseo sexual; entre las 46 pacientes con prolactina sérica normal, el 32,6% mostró reducción del deseo sexual. Se cree que los problemas provienen de niveles sanguíneos anormales de andrógenos y estrógenos.

Depresión. La depresión se correlaciona con un menor deseo sexual y, en consecuencia, menor excitación (Zeiss y col., 1991). En un estudio, el 100% de las mujeres que experimentaban depresión previa informó disfunción sexual desarrollada en el momento del episodio depresivo inicial (Zeiss y col., 1991).

Problemas con la excitación

Esta disfunción se puede presentar en forma aislada o en combinación con otras, como las del deseo.

Edad avanzada. Aunque los problemas de excitación aparecen en la práctica en todas las edades, el análisis predictivo del DHSLS mostró que los problemas de excitación/lubricación aumentaban con la edad (Laumann y col., 1999). Las mujeres posmenopáusicas de edad avanzada tienen menor irrigación sanguínea vaginal y menor ingurgitación genital que las más jóvenes (Bachmann, 1993). También manifiestan pocos cambios en el tamaño de las mamas, una disminución de la lubricación, menor elevación uterina y menor elevación de los labios mayores (Bachmann, 1993). Todos estos factores podrían provocar coito doloroso (Bachmann, 1993).

La disminución de los estrógenos en las mujeres posmenopáusicas desencadena una reducción de la irrigación sanguínea vaginal y de su lubricación (Barlow, 1991). Esto conduce a un aumento del pH, desde menos de 5 a 7 u 8, que desencadena crecimiento de las bacterias e infecciones frecuentes o crónicas (Bachmann, 1993). Si no se emplean lubricantes, se puede desarrollar dispareunia, que es posible que provoque vaginismo y pérdida del deseo sexual (Bachmann, 1993). La disminución de los niveles de estrógeno también produce acortamiento de la cúpula vaginal, reducción de los pliegues, atrofia mamaria y adelgazamiento de la mucosa vaginal, con pérdida simultánea de la lubricación vaginal, que produce dispareunia (Shaw, 1992). Los niveles decrecientes de estrógenos se suelen considerar la causa principal de problemas en la excitación sexual en las mujeres menopáusicas. En la menopausia la fuente principal de estrógenos es la conversión periférica de precursores suprarrenales de andrógenos (androstenodiona) a estrógenos (sobre todo, estrona) en el tejido adiposo (Shaw, 1992). Esto se confirma por la asociación entre dietas ricas en grasas y niveles elevados de andrógenos o estrógenos, además de la asociación entre dietas vegetarianas y niveles bajos de estrógenos y elevados de SHBG (Shaw, 1992).

La sequedad vaginal, la vaginitis atrófica (los labios mayores y menores aparecen arrugados debido a la ausencia de vello y de grasa subcutánea) y la dispareunia son todos problemas asociados con la menopausia (Barlow, 1991; Lundberg y Hulter, 1991; Zeiss y col., 1991; Cull, 1992; Moody y col., 1992; Shaw, 1992; Bachmann, 1993; Chancellor y Blaivas, 1994; Oresland y col., 1994; Webster, 1994; Bhadauria y col., 1995; Hulter y Lundberg, 1995; Mattson y col., 1995; Elliot y Biever, 1996; Steele y col., 1995; Elliot y Biever, 1996; Steele y col., 1996). **Por lo general se acepta que la atrofia genital se relaciona con la deficiencia de estrógenos** (Leiblum, 1992). Sin embargo, muchas de las causas de estos problemas son difíciles de señalar con precisión en personas de edad avanzada. La variación de los niveles hormonales, el incremento de la edad biológica y las implicancias sociales del envejecimiento podrían contribuir con estos problemas sociales en mujeres de edad avanzada, y es difícil aislar estos factores en los estudios clínicos. La razón principal de la sequedad vaginal es la reducción del flujo sanguíneo en la vagina, que desencadena atrofia del epitelio y el tejido conectivo vaginal, disminución de las secreciones mucosas y aumento del pH (Hubbard y col., 1997).

Cáncer. Si bien las pacientes con cáncer podrían presentar menor deseo debido a depresión ante la severidad de su enfermedad, los tratamientos para estos cánceres

también pueden afectar en forma directa el estadio de excitación. **La radioterapia puede desencadenar atrofia vaginal, pérdida de la elasticidad o disminución de la longitud y el diámetro de la vagina, incluso dispareunia** (Cartwright-Alcarese, 1995; Marks y col., 1996). La quimioterapia también puede producir cambios atróficos en la vagina (Cartwright-Alcarese, 1995; Marks y col., 1996). El dolor, la inmovilidad y la pérdida de la capacidad reproductiva (p. ej., histerectomía, exéresis quirúrgica de tumores cervicales) pueden afectar la capacidad de las mujeres de excitarse, a pesar de tener un deseo indemne. Estos problemas pueden agravar aun más la depresión inicial y generar mayor pérdida del deseo. En un estudio en pacientes con cáncer ginecológico, el 50% de las mujeres que intentó el coito lo pudo completar. Alrededor del 50% de las tratadas con radioterapia externa no retomó el sexo placentero previo, mientras que el 88% de las tratadas con cirugía reinició el placer sexual como lo hacía antes (Cartwright-Alcarese, 1995).

Diabetes. La alteración de la excitación también se presenta en pacientes diabéticas. Los factores que pueden contribuir con la disfunción sexual son neuropatía autónoma, enfermedad vascular periférica, anomalías hormonales, deficiencia de cinc y fármacos antihipertensivos, además de las razones psiquiátricas (Steele y col., 1996). La uremia puede afectar la excitabilidad en hombres y mujeres (Milde y col., 1996). En un estudio en 68 pacientes sometidos a diálisis peritoneal crónica, el 63% indicó que nunca había tenido sexo (el 46% de la población era femenina y el 34%, diabética) (Webster, 1994).

Fármacos. Los tranquilizantes pueden impedir la excitación, así como el orgasmo, al actuar sobre el sistema nervioso autónomo. Los hipnóticos y los sedantes también deprimen el deseo (sin embargo, lo hacen por medio de una acción central). El litio puede tener efecto inhibidor sobre el deseo sexual. También se sabe que los narcóticos causan disminución de la excitación (Renshaw, 1980).

Epilepsia. Entre el 14 y el 66% de las pacientes epilépticas padece disminución del deseo (Morrell, 1991). Muchas consideran que las actividades sexuales les producen mayor ansiedad y menor excitación en comparación con los sujetos control, lo que indica deficiencia del deseo (Morrell, 1991). Estas mujeres también informaron menos experiencias sexuales que los sujetos control (Morrell, 1991). Algunas de las posibles causas son desarrollo social restringido y menor autoestima. Ciertas causas físicas son alteración de la función neuronal debido a descargas epilépticas o a una lesión cerebral, deficiencias neuroendocrinas ictales o interictales y fármacos antiepilépticos (que modulan la secreción de hormonas en el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y podrían ejercer efectos inhibidores directos sobre la conducta sexual) (Morrell, 1991; Morrell y col., 1994). No obstante, la depresión no parece una causa, porque no se hallaron diferencias en la depresión entre las epilépticas y los controles (Morrell, 1991).

Esclerosis múltiple. Los problemas sexuales femeninos en pacientes con esclerosis múltiple son falta de lubricación vaginal, disminución de la estimulación genital o espasmos en los músculos pelvianos y de las piernas, que hacen que el coito sea muy doloroso o imposible (Chancellor y Blaivas, 1994). En pacientes con esclerosis múltiple, el 36,3% tenía menor lubricación y el 61,7% presentaba disfunción sensitiva en el área genital (Hulter y Lundberg, 1995). Los cambios en la función sexual se correlacionaron tanto con los síntomas neurológicos de los segmentos sacros (p. ej., debilidad del piso pelviano, disfunción de la vejiga y el intestino) como secundarios a ataxia, vértigo, edad y amenorrea (Hulter y Lundberg, 1995). Los síntomas de disfunción sexual son frecuentes en pacientes con mielopatías y polineuropatías (Hulter y Lundberg, 1995).

Esclerosis sistémica. La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune. La sequedad vaginal (71%), las ulceraciones (23%) y la dispareunia (56%) fueron significativamente más frecuentes en pacientes con esclerosis sistémica después del establecimiento de la enfermedad que antes y en comparación con los controles (Wilson, 1993; Bhadauria y col., 1995). El deseo y la frecuencia del coito, así como los índices de satisfacción sexual estuvieron igual de alterados en cada grupo (Bhadauria y col., 1995).

La sequedad y tirantez de la piel, la acidez y el reflujo, y la debilidad muscular afectan en forma adversa las relaciones sexuales (Bhadauria y col., 1995). Algunos factores que contribuyen con la disfunción sexual en la esclerosis sistémica son la escasa lubricación, las infecciones recurrentes, la restricción de los movimientos, la mala imagen corporal y la fatiga (Wilson, 1993).

Proctectomía. Después de la proctectomía las mujeres experimentan disfunción sexual secundaria a la lesión de los nervios pelvianos, análoga a la disfunción eréctil y eyaculatoria en hombres (Emblem y col., 1992). Entre el 30 y el 40% de las mujeres puede experimentar secreciones abundantes por vía vaginal y dispareunia como resultado de una luxación hacia atrás y fijación de la vagina superior y el útero al hueso sacrocoxígeo (Emblem y col., 1992).

Proctocolectomía restaurativa. En un estudio en 94 pacientes sometidas a proctocolectomías restaurativas con un cuestionario al que respondió el 35%, se halló que había un aumento de sequedad vaginal (11%), dispareunia (26,5%), dolor que interfería con el placer sexual (30,5%) y limitación de la actividad sexual debido a preocupaciones por la continencia fecal (Bambrick y col., 1996). No se observaron cambios significativos en el deseo sexual, la excitación, la sensibilidad, la frecuencia de coitos o la satisfacción con la relación sexual. La duración promedio fue de 9 años (1 a 38 años) el promedio de edad fue de 38 años (Bambrick y col., 1996). En un estudio danés no se observaron los mismos hallazgos. Esto se puede deber al uso de diferentes procedimientos quirúrgicos o a un tamaño de muestra no representativo, dada la tasa de respuesta del 35%. En otro estudio en 60 pacientes, 1 presentaba secreciones por vía vaginal, 5 tenían dispareunia ocasional y 2 temían sufrir incontinencia intestinal durante el coito (Hulter y Lundberg, 1995). Dos pacientes presentaron menor sensibilidad vaginal (Hulter y Lundberg, 1995).

Colporrafia posterior. En un estudio retrospectivo en 231 mujeres sometidas a colporrafia posterior entre 1 y 6 años antes, la disfunción sexual aumentó del 18 al 27%

(Kahn y Stanton, 1997). Alrededor del 22% se quejó de dolor rectal o vaginal. La dispareunia es una complicación posquirúrgica importante. El 91% de estas pacientes se sometió a una cirugía vaginal o del cuello vesical previa o simultánea y se puede afirmar que esta cirugía podría ser responsable de la disfunción sexual. La mayor edad de estas pacientes y la atrofia posmenopáusica, junto con la cirugía vaginal podrían ser causa de disfunción sexual. Más de la mitad de las mujeres era posmenopáusica en el momento de la cirugía y menos de un tercio recibió terapia de reposición hormonal durante el seguimiento (Kahn y Stanton, 1997).

Fijación al ligamento sacroespinoso. La fijación al ligamento sacroespinoso para el prolapso de la cúpula vaginal fue eficaz; sin embargo, su efecto sobre la función sexual no se tomó en cuenta. De 71 pacientes, 38 informaron coitos satisfactorios, mientras que 25 no tuvieron relaciones sexuales y 8 evitaron el coito debido a la estrechez vaginal (Holley y col., 1996). En un estudio en 36 pacientes, 9 (25%) hallaron que el coito les resultaba doloroso o imposible (Holley y col., 1996). No obstante, esta cirugía es más frecuente en pacientes posmenopáusicas de edad avanzada y la muerte de la pareja fue la razón más frecuente de inactividad sexual prequirúrgica y posquirúrgica (Holley y col., 1996). La edad de estas pacientes puede ser responsable de algunas de las disfunciones sexuales. Hay debate sobre la disminución de la disfunción sexual después de la cirugía de bypass de la arteria coronaria (Holley y col., 1996). El 63% informa disfunciones sexuales antes y el 78% después de la cirugía (Nashef y Mackenzie, 1991).

Lesión de la médula espinal. En las pacientes con lesiones de la médula espinal se presentan problemas con la lubricación (Stein, 1992). La lubricación implica un control de las arteriolas (aumento del flujo sanguíneo) y de las estructuras venosas (disminución del drenaje) en los genitales (Stein, 1992). Tanto los nervios simpáticos (nivel torácico inferior) como los parasimpáticos (nivel sacro) participan en este control (Stein, 1992). En la década anterior se acumuló conocimiento nuevo sobre la sexualidad en pacientes después de una lesión de la médula espinal. Alrededor del 50% de las mujeres con lesiones de la médula espinal es capaz de lograr la excitación y el orgasmo más allá de la severidad de la lesión o de si ésta es completa (Sipski y col., 1999, 2000). La estimulación psicógena puede producir excitación cognitiva subjetiva. Sin embargo, la excitación genital en respuesta a la estimulación psicógena se relaciona con el grado de preservación de la inervación simpática entre D11 y L2 (Sipski y col., 1999, 2000).

Trastornos hipotálamo-hipofisarios. En un estudio en 48 mujeres con trastornos hipotálamo-hipofisarios, el 64,6% tenía problemas de lubricación (Oresland y col., 1994).

Artritis. La artritis es frecuente en adultos de edad avanzada y el dolor/la rigidez afectan los movimientos y hacen que el coito o las otras actividades sexuales sean difíciles o incómodas (Kaiser, 1996). El pretratamiento con agentes antiinflamatorios no esteroides u otros agentes para aliviar el dolor puede ayudar. Asimismo, la planificación del sexo en momentos de menos dolor, la alteración de la posición o el uso de almohadas o calor para reducir el dolor pueden ayudar a posibilitar la actividad sexual (Kaiser, 1996).

Problemas con el orgasmo

La mayoría de las mujeres tiene capacidad física de alcanzar el orgasmo con la estimulación apropiada. Entre el 30 y el 40% no puede lograr el orgasmo sin una estimulación simultánea del clítoris o solo con el coito (Leiblum, 1992; Bachmann y col., 1995). Sin embargo, solo entre el 5 y el 8% de las mujeres es incapaz por completo de lograr el orgasmo con cualquier tipo de estimulación (Leiblum, 1992).

Edad avanzada. En las mujeres posmenopáusicas se producen problemas con el orgasmo. En primer lugar, la menor elevación del útero y los labios mayores genera problemas con la meseta (Zeiss y col., 1991). El orgasmo en sí también está afectado. Éste es más corto y débil, con menos contracciones (es posible que la cantidad interior de contracciones se deba a la menor vasocongestión durante la excitación) (Zeiss y col., 1991; Bachmann, 1993; Kaiser, 1996). En ocasiones el orgasmo puede ser doloroso (Simpson, 1992). La resolución es más rápida y se mantiene la capacidad multiorgásmica (Zeiss y col., 1991; Simpson, 1992).

Causas psicológicas. Se considera que los factores psicológicos son los responsables principales de los problemas orgásmicos. Entre ellos se pueden incluir depresión, ansiedad, imagen corporal, conflictos, miedo a "dejarse llevar" y otros (Leiblum, 1992).

Fármacos. Algunos fármacos psicotrópicos, como los inhibidores de la monoaminooxidasa y los antidepresivos tricíclicos, también pueden contribuir (Leiblum, 1992). Otros factores son los fármacos para el dolor y el abuso de drogas (Leiblum, 1992). Aunque la disfunción sexual suele ser un síntoma de depresión, también es un efecto colateral frecuente asociado con antidepresivos. **La disfunción sexual es uno de los efectos colaterales más frecuentes asociados con los ISRS.** Si bien los cálculos de su prevalencia son variables, en mayor medida basados en el método de investigación, hasta el 50% de los hombres y las mujeres que toman antidepresivos experimenta cierto grado de disfunción sexual (Nurnberg y col., 1999a). La disminución del deseo, la alteración de la excitación psicológica (esto es, de la lubricación vaginal), la dispareunia y la dificultad para lograr el orgasmo están estre las molestias más frecuentes en las mujeres. Debido a que los diversos dominios de la disfunción sexual se superponen, hay varias molestias sexuales frecuentes en estos individuos. Por ejemplo, la alteración del orgasmo en las mujeres se puede explicar en parte debido al fracaso primario para lograr una excitación suficiente, que, si persiste, puede desencadenar un trastorno del deseo sexual hipoactivo. **Debido al uso diseminado de los antidepresivos y a la necesidad de consumirlos durante períodos prolongados, la disfunción sexual puede ser causa de la falta de aceptación del tratamiento antidepresivo por parte de la paciente.**

Se propusieron muchos antídotos pero ninguno mostró eficacia en estudios clínicos aleatorizados y controlados

con placebo. La introducción del citrato de sildenafil por vía oral en 1998 presenta una posible oportunidad para manejar este efecto colateral significativo. Aunque su indicación es para la disfunción eréctil, ya sea por el aumento y el sostenimiento de la excitación, u otros efectos sobre la función sexual, el sildenafil podría ser eficaz en mujeres para aliviar la disfunción sexual asociada con los agentes antidepresivos.

Aunque siguen sin determinarse los mecanismos neurógenos que modulan el tono y la relajación del músculo liso de la vagina y el clítoris, en estudios preliminares se sugirió que el óxido nítrico está comprometido con la modulación de la relajación vaginal y de los procesos de secreción. Se identificó óxido nítrico en el músculo liso cavernoso del clítoris y éste se regula en forma estrecha por la actividad de la óxido nítrico sintasa. La producción de óxido nítrico sintasa se inhibe por la serotonina. El óxido nítrico secretado por las células endoteliales de la vasculatura del cuerpo cavernoso estimula la guanilatociclasa citoplasmática en las células musculares lisas de los vasos para producir cGMP y relajar estos músculos lisos a través de la entrada de iones de calcio en el citoplasma. Luego, la PDE5 degrada el cGMP por medio de hidrólisis para formar GMP. Se encontró PDE5 muy localizada en los tejidos corporales del clítoris. En consecuencia se espera que la inhibición de la PDE5 por el sildenafil revierta la DSF asociada con los ISRS al aumentar la vasocongestión y la ingurgitación genital durante la estimulación sexual. Los casos anecdóticos y los informes a rótulo abierto sugieren que el sidenafil es eficaz en la disfunción sexual relacionada con los antidepresivos, tanto en hombres como en mujeres (Fava y col., 1998; Nurnberg y col., 1999b).

Causas vasculares. Las mujeres con enfermedades cardíacas o pulmonares o con anemia grave pueden perder su capacidad para lograr un orgasmo (Leiblum, 1992), lo que indica una causa vascular subyacente.

Histerectomía. Se sospechó que la histerectomía ejerce un efecto directo sobre el orgasmo. Debido a que es un procedimiento quirúrgico muy frecuente, se presenta un comentario más profundo sobre sus efectos proveniente de la literatura en forma separada en este capítulo.

Enfermedad renal. En pacientes con diálisis peritoneal crónica, el 33% indicó incapacidad para lograr el orgasmo (Steele y col., 1996). En otro estudio, el 23% fue incapaz de alcanzar el clímax (Milde y col., 1996). El tratamiento de la enfermedad renal con corticoides y antihipertensivos puede afectar el orgasmo en mujeres (Milde y col., 1996).

Esclerosis múltiple. Las pacientes con esclerosis múltiple manifiestan dificultades para lograr el orgasmo (Chancellor y Blaivas, 1994; Hulter y Lundberg, 1995).

Esclerosis sistémica. Más de la mitad de las pacientes con esclerosis sistémica se queja de menor cantidad (p = 0,04) e intensidad (p = 0,02) de orgasmos, en comparación con menos del 20% de los sujetos control (Bhadauria y col., 1995). La disminución de la función orgásmica parece limitarse a la esclerosis sistémica en las pacientes con enfermedades autoinmunes: el 38,3% tiene menor capacidad orgásmica y el 12,8% nunca tuvo un orgasmo (Bhadauria y col., 1995).

Lesión de la médula espinal. En las mujeres con lesión de la médula espinal, entre el 7 y el 23% es incapaz de lograr el orgasmo (Harrison y col., 1995). La disfunción sexual en pacientes con lesión de la médula espinal aumenta en grado significativo después de la lesión, mientras que los sentimientos con respecto al sexo y su importancia no cambian (Harrison y col., 1995). La disfunción orgásmica se presenta cuando no hay funciones motoras o sensitivas en los órganos genitales, incluidos los músculos del piso de la pelvis (Stein, 1992). Sin embargo, es menos probable que las mujeres con lesiones completas de la neurona motora inferior a la altura de S3-S4 logren un orgasmo (Sipski y col., 1999). Las mujeres orgásmicas con lesiones en la médula espinal describen la calidad de sus orgasmos como similares a los de los sujetos normales control. Puede precisarse una estimulación psicógena y genital combinadas para lograr el orgasmo.

Dispareunia

La dispareunia se puede describir como el dolor o las molestias que se producen en el área vaginal o dentro de la pelvis durante o como resultado del coito (Bachmann y Ayers, 1995). Es una de las molestias sexuales más frecuentes que se reciben en un consultorio de atención primaria y se presenta en el 20% de las mujeres (con un intervalo de entre un 4 y un 40%, y porcentajes más elevados al avanzar la edad) (Leiblum, 1992; Bachmann y Ayers, 1995).

Hay dos tipos: la dispareunia de penetración y la profunda. En la dispareunia de penetración el dolor se localiza en los genitales externos y la vagina, mientras que en la profunda, el dolor se produce dentro de la pelvis con los movimientos cervicales provocados durante el coito o después del mismo. Hay causas tanto físicas como psicológicas de dispareunia (Leiblum, 1992). Entre las primeras se encuentran la endometriosis, las adherencias pelvianas (por cirugía o enfermedad inflamatoria pelviana) y las anomalías de los tractos gastrointestinal o urinario (Leiblum, 1992). Un útero en retroversión, una postura durante el coito o un himen intacto también pueden generar dispareunia, junto con causas inflamatorias, como fisuras en el introito, uretritis y vaginitis inflamatoria. Las mujeres posmenopáusicas con vaginitis atrófica y las pacientes sometidas a histerectomía pueden padecer dispareunia secundaria a falta de lubricación debido al hipoestrogenismo (Renshaw, 1980). Las causas psicológicas de dispareunia (como ansiedad sexual y miedos a enfermedades), y el embarazo pueden causar coitos dolorosos si interfieren con la lubricación (Leiblum, 1992).

Las causas anatómicas se presentan en el 25% de las pacientes, las lesiones orgánicas en el 31%, los trastornos funcionales en el 27%, y las causas psicológicas en el 17%. La dispareunia es frecuente en pacientes con enfermedad de Crohn, más allá de si compromete el intestino delgado o el grueso (Moody y col., 1992). El 60% de las pacientes con enfermedad de Crohn tiene dispareunia, mientras que solo el 34% de las controles experimenta este problema. La dispareunia es más frecuente en pacientes con enfermedad y fístulas perianales. En estas pacientes es más común la candidiasis vaginal y, a veces,

puede causar dispareunia. Ésta fue más asidua en las que tenían fracturas desplazadas 5 mm o más (43%) que en las que tenían fracturas no desplazadas (25%) ($p = 0,04$) (Copeland y col., 1997). Sin embargo, las pacientes con fracturas pelvianas no parecieron tener problemas con la excitación y el orgasmo (Stoleru y col., 1999). También se observa dispareunia en las personas de edad avanzada, y ésta se puede deber a menor distensibilidad, lubricación y amortiguación entre los tractos genital y urinario (Simpson, 1992). La dispareunia también puede ser secundaria a una combinación de una menor lubricación, menor flujo sanguíneo y menor sensibilidad en el clítoris (Barlow, 1991; Bachmann, 1993). La ansiedad también puede generar dispareunia debido a un menor flujo sanguíneo en el área vaginal.

Vestibulitis vulvar

La vestibulitis vulvar es un síndrome de dolor severo ante el contacto con el vestíbulo o el intento de ingresar en la vagina, secundario a varias enfermedades de transmisión sexual (Kaiser, 1996). Éste, junto con la depresión, la ansiedad o el miedo, pueden generar vaginismo (Kaiser, 1996).

Vulvodinia

La vulvodinia es un síndrome multifactorial complejo compuesto por dolor vulvar de causa desconocida, disfunción sexual e incapacidad psicológica (Leiblum, 1992; Paavonen, 1995). Debido a la ausencia de hallazgos en el examen físico, se cree que es psicosomático. Se asocia con vaginitis (p. ej., infección por levaduras), cambios en la actividad sexual (p. ej., pareja nueva) o ciertos procedimientos terapéuticos (p. ej., cirugía láser) (Paavonen, 1995). Luego el trastorno se cronifica. La prevalencia de vulvodinia no se evaluó bien; sin embargo, en una población de práctica ginecológica general, puede ser tan elevada como del 15% (Paavonen, 1995). El dolor se describe como quemante, punzante, irritante o tosco y se localiza en el vestíbulo vulvar (Paavonen, 1995). Se observan hallazgos físicos mínimos, como puntos rojos que indican inflamación vestibular. Con frecuencia, la evaluación psicológica revela depresión; no obstante, no se sabe si ésta es secundaria al dolor. Los subtipos de este trastorno son síndrome de vestibulitis vulvar, vulvovaginitis cíclica y vulvodinia disestésica (Paavonen, 1995).

Vaginismo

El vaginismo, que son espasmos ante el intento de penetración vaginal, también afecta el proceso de excitación (Leiblum, 1992; Bachmann, 1995). El trastorno implica espasmos en el tercio inferior de la vagina, o sea, en el músculo elevador del ano. Las pacientes pueden manifestar quemazón, pinchazos, irritación, presión o infección vaginal, o problemas urinarios (Leiblum, 1992). **El vaginismo se puede originar en un traumatismo sexual** (Leiblum, 1992). No obstante, con frecuencia no hay una causa definitiva y en consecuencia se describe como un trastorno problemático. Se considera una fobia, una respuesta condicionada o una reacción de conversión (Leiblum, 1992; Bachmann, 1995).

Epidemiología

El NHSLS, realizado a comienzos de la década de 1990, fue un estudio poblacional a gran escala sobre la conducta sexual de una muestra representativa de 1.749 mujeres de entre 18 y 59 años (Laumann y col., 1994). Se les preguntó si habían experimentado problemas con siete aspectos del funcionamiento sexual durante por lo menos unos pocos meses del año anterior. Los datos indican que estos problemas sexuales tienen una prevalencia elevada (fig. 48-3). La naturaleza transversal de los datos del NHSLS limita inferir la causa. Sin embargo, en un análisis multivariado se identificaron varios factores predictivos independientes asociados con la presencia de DSF, que, en definitiva, podrían probar tener un papel causal (Laumann y col., 1999). Las mujeres no casadas tenían un poco más de probabilidades de experimentar dificultades con el orgasmo y ansiedad sexual que las casadas. Las mujeres con niveles elevados de educación tenían la mitad de probabilidades de informar menor deseo sexual, problemas para lograr el orgasmo, dolor sexual y ansiedad sexual que las no graduadas del colegio secundario. Las experiencias negativas, como sexo violento o contac-

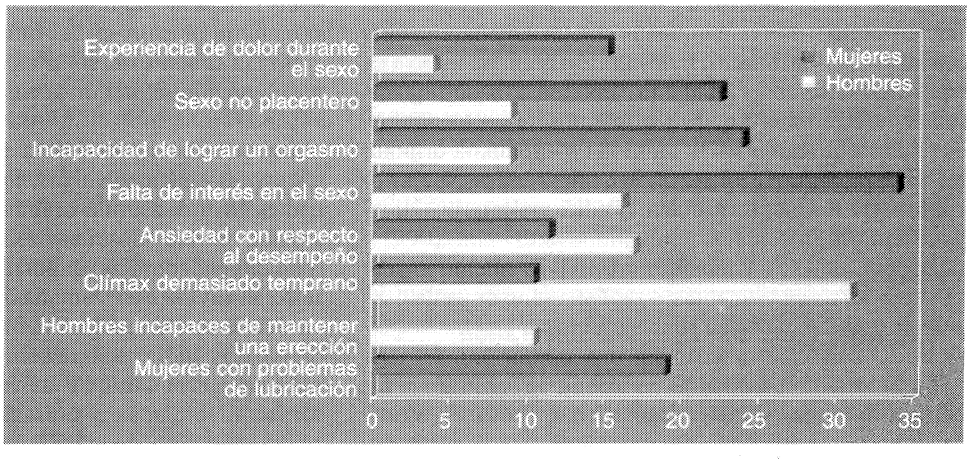


Fig. 48-3. Prevalencia de los problemas sexuales femeninos en el National Health and Social Life Survey (NHSLS). (De Laumann EO, Gagnon JH, Michael RT, Michaels S. The Social Organization of Sexuality: Sexual Practices in the United States. Chicago. University of Chicago Press, 1994.)

to sexual entre adultos y niños, se asociaron en gran medida con los trastornos de excitación. Uno de los resultados más interesantes de este análisis predictivo fue la asociación de problemas emocionales, relacionados con estrés o escasa felicidad y poca satisfacción física con todas las categorías de disfunción sexual. Estos resultados destacan la importancia de los aspectos de relación social y psicológica en la sexualidad de la mujer (Leiblum, 1999). No obstante, el NHSLS no aportó muchos datos sobre los factores físicos asociados con la DSF.

Los cambios relacionados con la edad en el funcionamiento sexual, como menopausia, podrían afectar una cantidad creciente de mujeres. Para el año 2010 se calcula que el 39% de las mujeres norteamericanas tendrá 45 años o más (Leiblum y col., 1983; U.S. Bureau of the Census, 1996; Davis AR, 2000b). Las reducciones de esteroides sexuales en la menopausia y la perimenopausia se suelen considerar factores causales de DSF. **Los datos del NHSLS indican que las dificultades se vuelven más prevalentes con la edad.** Las mujeres de entre 50 y 59 años tuvieron 1,4 veces más probabilidades (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,91 a 2,15) de presentar dificultades en la lubricación que las de entre 18 y 29 años (Laumann y col., 1999). Es evidente que la menor lubricación podría desencadenar dispareunia, pero no se investigaron bien los efectos independientes de la atrofia urogenital sobre la excitación, el orgasmo y la satisfacción. Está bien establecido el beneficio de la reposición sistémica y tópica de estrógenos para los síntomas de atrofia urogenital, pero los efectos exactos de la terapia de reposición estrogénica sobre la función sexual aún son especulativos.

Las hormonas pueden ser solo uno de los numerosos factores que influyen sobre el funcionamiento sexual en las mujeres de edad más avanzada. Éstas experimentan menos problemas en ciertos aspectos de la función sexual en comparación con las más jóvenes, es probable que esto se deba a que la experiencia y el conocimiento son relativamente mayores. Los datos del NHSLS muestran menor riesgo de dificultades con el orgasmo y de menor deseo en mujeres de entre 50 y 59 años en comparación con las más jóvenes. No se obtuvo información sobre el estado menopáusico en estas mujeres o su empleo de terapia de reposición hormonal. En un estudio se sugirió que la actividad sexual podría ser protectora contra el desarrollo de atrofia urogenital y DSF asociada. Una comparación sobre atrofia vaginal entre mujeres menopáusicas sexualmente activas ($n = 25$) y las inactivas ($n = 23$) que no recibían terapia de reposición hormonal (Leiblum, 1999) mostró que el grupo con actividad sexual padecía menos atrofia vaginal que el inactivo. A medida que las mujeres envejecen, la disponibilidad de pareja y la disfunción sexual de las parejas se pueden transformar en problemas adicionales.

Valoración

Pautas de la Food and Drug Administration

En el año 2000, la U.S. Food and Drug Administration desarrolló pautas sobre la DSF para la industria farmacéutica, con el propósito de guiar el diseño de la investigación clínica y el desarrollo de productos farmacológicos para el tratamiento de la DSF. El documento completo con estas pautas está disponible en detalle en el sitio de internet de la FDA: http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm. De acuerdo con las pautas de la Food and Drug Administration, la definición de DSF continúa en evolución y está formada por cuatro categorías en el momento de las pautas y con el propósito de lograr el desarrollo de fármacos: 1) menor deseo sexual; 2) menor excitación sexual; 3) dispareunia, y 4) dificultad persistente o incapacidad para lograr el orgasmo.

Se debe establecer el sufrimiento personal, determinado por la mujer afectada, como parte de cada una de las categorías clínicas. Se debe enrolar una cantidad suficiente de mujeres con cada componente, y subtipos asociados, para realizar ensayos clínicos cuando se intenta abarcar con amplitud todas las DSF. Sin embargo, el enfoque se puede limitar a una combinación de los cuatro componentes o a cualquiera de ellos. **Los ensayos clínicos que tratan de demostrar la eficacia del tratamiento de la DSF deben incluir mujeres con actividad sexual y un diagnóstico de DSF válido y confiable.** Los estudios de población para estos ensayos se pueden concentrar o limitarse a uno de los siguientes subgrupos si se anticipa que la respuesta al tratamiento podría diferir entre ellos:

- Mujeres premenopáusicas
- Mujeres con menopausia natural
- Mujeres con menopausia quirúrgica
- Mujeres que reciben productos que contienen hormonas para realizar una terapia de reposición hormonal (p. ej., productos con estrógenos, estrógenos-progestágenos o ambos)
- Mujeres que consumen anticonceptivos que contienen hormonas

Para incrementar la probabilidad de demostrar un efecto terapéutico en ensayos clínicos sobre DSF, puede ser apropiado que en algunos ensayos se excluyan pacientes en las siguientes situaciones:

- Dificultades de relación con una pareja sexual
- Uso de fármacos simultáneos que podrían afectar la función sexual (p. ej., ciertos antidepresivos)
- Presencia de patologías médicas que podrían comprometer la función sexual (p. ej., depresión, ansiedad, las primeras semanas del período posparto)
- Disfunción sexual de la pareja de la mujer

La selección apropiada de las pacientes debe incluir la identificación y la inclusión de mujeres en las que la DSF cause sufrimiento personal. Se deben desarrollar, evaluar y aprobar escalas, cuestionarios y otros instrumentos nuevos para diagnosticar DSF y sus componentes particulares para medir la respuesta terapéutica con el tiempo en mujeres con DSF. Las escalas diagnósticas y los cuestionarios deben ser capaces de distinguir a las pacientes con DSF de las que no padecen este trastorno. Si se diseña una escala para detectar un componente específico de la DSF, como disminución del deseo

sexual o la excitación sexual, la escala también debe intentar diferenciar entre las mujeres con el componente que se eligió para la aprobación y las que tienen un componente diferente de este trastorno.

Los parámetros finales primarios de definición de los ensayos para productos farmacológicos que sirvan para tratar la DSF deben ser clínicamente significativos y se deben relacionar en forma específica con el componente o los componentes de la DSF que se estudian en los ensayos. Estos parámetros finales se deben basar en la cantidad de episodios o encuentros sexuales exitosos y satisfactorios durante un período. **La determinación de exitoso y satisfactorio se debe establecer con las mujeres que participan en el ensayo**, en comparación con sus parejas. Estos *episodios* o *encuentros* son:

- Relación sexual satisfactoria
- Relación sexual que logre un orgasmo
- Sexo oral que logre un orgasmo
- Masturbación iniciada por la pareja o realizada por el individuo, que logre un orgasmo

Además de los registros diarios guardados por las participantes en el estudio, las parejas también pueden completar registros, pero la información obtenida de éstos no debe ser parte de los parámetros finales primarios en estudios de fase III. Si se miden los cambios físicos genitales (p. ej., aumento del flujo sanguíneo vaginal, incremento del flujo sanguíneo en el clítoris, ingurgitación del clítoris o lubricación vaginal), se deben relacionar con cambios clínicamente significativos en la cantidad de eventos sexuales exitosos y satisfactorios experimentados por la mujer durante el ensayo.

Recomendaciones del International Consensus Development Panel on Female Sexual Dysfunction

Los problemas sexuales comunes en mujeres con frecuencia incluyen componentes subjetivos y fisiológicos superpuestos (Segraves y Segraves, 1991) y una coexistencia considerable entre las categorías diagnósticas. Al revisar las medidas disponibles en la actualidad para evaluar la función sexual femenina, el panel internacional sobre DSF (Basson y col., 2000a) hizo las siguientes observaciones y recomendaciones:

La investigación clínica sobre DSF está en un estadio inicial del desarrollo. En consecuencia, no hay parámetros finales de disfunción estandarizados para los ensayos clínicos. Para los estudios futuros, los parámetros finales se deben basar en las definiciones de la conferencia de consenso mencionadas antes. En estudios sobre **trastornos del deseo sexual hipoactivo** los parámetros finales clínicos deben incluir medidas de receptividad ante la actividad sexual, además de pensamientos o fantasías espontáneas sobre ella. Para estudios sobre **trastornos de la excitación sexual** en mujeres, se deben incluir mediciones tanto de las respuestas periféricas (lubricación/agrandamiento) como centrales (excitación subjetiva) ante el estímulo sexual. Los cambios en la capacidad de respuesta sexual se deben asociar con disminución mensurable del sufrimiento personal, además de con una mejoría de la satisfacción sexual global.

Se dispone de varias **medidas subjetivas** de la función sexual femenina. Se propuso que la manera más válida de evaluar la función sexual en mujeres es en un ámbito natural y con el autoinforme de la paciente. Algunos de éstos reúnen ciertos criterios psicométricos básicos (Derogatis y Melisarotos, 1979; Taylor y col., 1994; Basson y col., 2000b; Rosen y col., 2000). En estas mediciones no se incluyen los cálculos específicos del sufrimiento personal. Se describieron otras medidas autoinformadas en la literatura, que implican entrevistas estructuradas, registros de episodios y métodos de registro de las pacientes. Las evaluaciones globales de la eficacia también se emplearon en muchos ensayos clínicos. Con frecuencia se recomienda aplicar más de una medida subjetiva para el estudio de la eficacia de una intervención (p. ej., cuestionarios + registros de episodios + preguntas para la evaluación global) para incrementar el nivel de confianza en los resultados y las conclusiones.

Entre las **medidas objetivas** la fotopletismografía vaginal es la que se empleó con más amplitud hasta el presente y mostró una viabilidad y una confiabilidad adecuadas en los estudios psicofisiológicos en mujeres sanas y con disfunción sexual. Las desventajas principales del método son ausencia de un estándar absoluto para la medición, ausencia de datos normativos, diferencias individuales amplias y posible susceptibilidad a los artefactos que se mueven (Rosen y Beck, 1988; Laan y Everaerd, 1998). El método se aplica mejor para medidas repetidas dentro de las pacientes. Otros métodos de medición fisiológica están en desarrollo, como la medición de la temperatura y la oxigenación del clítoris y de los labios, ecografía Doppler de la vagina y el clítoris, pH vaginal y vaginometría (Goldstein y Berman, 1998). Ninguna de estas medidas se validó o estandarizó en forma adecuada.

Es importante incluir **medidas sobre calidad de vida** en los ensayos clínicos sobre disfunción sexual, en particular, respecto del sufrimiento personal. En la actualidad se desarrolla una medida de este tipo.

Cuestionarios desarrollados en época reciente

Las primeras medidas eran escalas principalmente unidimensionales sobre la función sexual o largos cuestionarios multidimensionales que evaluaban actitudes y satisfacción sexual (Hoon y col., 1976; Derogatis y Melisarotos, 1979; Taylor y col., 1994; Rosen y col., 2000; Zuckerman, 1973). En época reciente se realizó un estudio multicéntrico para desarrollar un instrumento empleable en ensayos sobre DSF (Rosen y col., 2000). Este estudio se diseñó para examinar las propiedades psicométricas del instrumento de autoinforme resultante, el índice de función sexual femenina (FSFI). El objetivo de la investigación era desarrollar una herramienta breve, válida y confiable de autoinforme, que se pudiera evaluar con facilidad a mujeres de un amplio intervalo de edad, incluidas las posmenopáusicas.

El IFSF se diseñó para ser un instrumento para la evaluación de los ensayos clínicos que aborde la naturaleza multidimensional de la función sexual femenina e incorpore componentes fisiológicos y subjetivos superpuestos. Sobre la base de métodos psicométricos se identificaron cinco factores o dominios de la función sexual: 1) deseo y excitación subjetiva; 2) lubricación; 3) orgasmo; 4) satisfacción, y 5) dolor/molestias. Las cargas de los factores de los elementos individuales se adaptaron al patrón esperado. Se tomó una decisión basada en la clínica para separar el factor mixto del deseo/la excitación en dos dimensiones mensurables, que tuvo en cuenta las recomendaciones recientes para un nuevo sistema de clasificación de la DSF (Basson y col., 2000a). Por último se seleccionaron 19 elementos con propiedades psicométricas óptimas, tomadas de cada uno de los seis dominios. También se desarrolló un sistema de puntuación para los puntajes de dominios y un puntaje para la escala completa. El cuestionario aprobado y su sistema de puntuación están disponibles para el público en Internet en el sitio www.fsfi-questionnaire.com. En resumen, el FSFI, una escala compuesta por un cuestionario con 19 elementos, se desarrolló como un instrumento breve multidimensional de autorregistro para evaluar las dismensiones clave de la función sexual en mujeres. Este registro es psicométrico, fácil de administrar y demostró capacidad para discriminar entre las poblaciones clínicas y no clínicas.

En época reciente se desarrolló un sistema nuevo de puntuación (Mazer y col., 2000) para el índice breve de funcionamiento sexual en mujeres (BISF-M) (Taylor y col., 1994). Este sistema de puntuación se empleó con éxito en un estudio multicéntrico, controlado con placebo aleatorizado doble ciego que midió la eficacia de la testosterona transdérmica en el tratamiento de los trastornos del deseo sexual hipoactivo en mujeres (Shifren y col., 2000).

La conferencia para el desarrollo de consenso internacional y multidisciplinario sobre la DSF, que se reunió bajo el auspicio de la American Foundation of Urologic Disease, incorporó en las definiciones de la DSF el elemento del sufrimiento. De hecho, **el diagnóstico clínico y tal vez epidemiológico sobre la disfunción sexual femenina fue condicional en presencia del sufrimiento.** Esto generó la necesidad de una medición aprobada del sufrimiento. La American Foundation of Urologic Disease inició un proyecto multifásico y multicéntrico para desarrollar y aprobar un cuestionario para el desarrollo de sufrimiento asociado con disfunción sexual. Este esfuerzo está en progreso y se espera lograr un cuestionario programado que pueda medir esto en forma cuantitativa, con objetivos diagnósticos y de control.

Fotopletismografía vaginal

La medida fisiológica sobre la excitación sexual femenina más ampliamente empleada y evaluada es la fotopletismografía vaginal. Este dispositivo, que tiene el tamaño de un tampón (6 × 1,5 cm), se coloca en el tercio externo de la vagina, a 2 cm del introito y genera una señal, derivada de la dispersión de la luz por la sangre presente en los tejidos que rodean la vagina. La amplitud del pulso vaginal, el componente de corriente alterna de la señal, es un índice confiable de la vasocongestión genital (Rosen y Beck, 1988; Laan y Everaerd, 1998). Los cambios en la amplitud del pulso vaginal reflejan cambios en la vasocongestión y aumentan en forma confiable ante el estímulo visual sexual en comparación con un estímulo neutro (fig. 48-4).

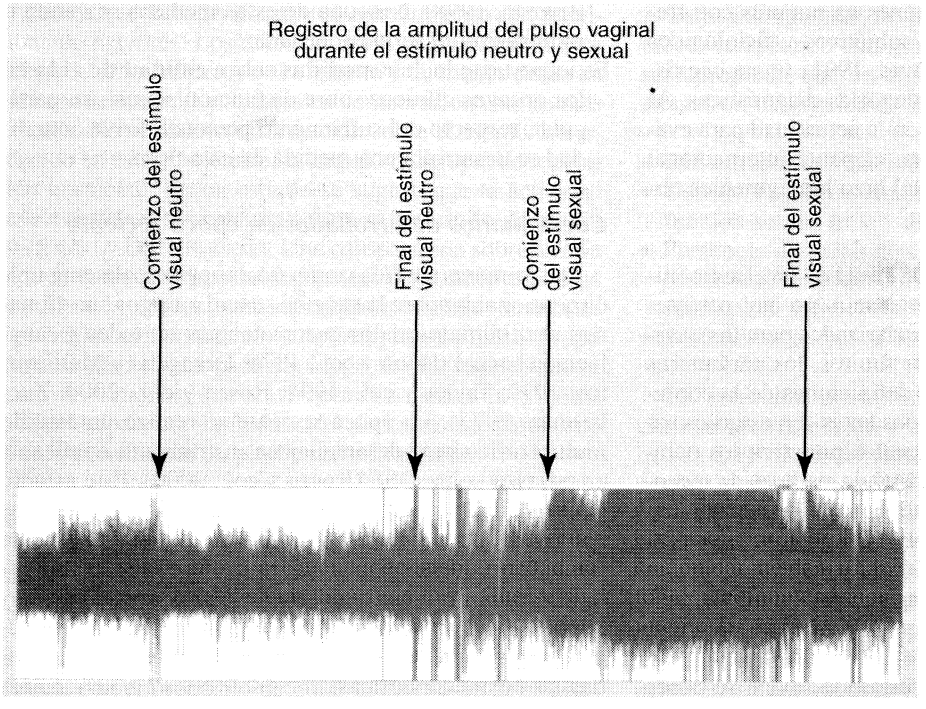


Fig. 48-4. La fotopletismografía vaginal en una mujer de 52 años muestra cambios en la amplitud del pulso de la pared vaginal, que refleja cambios en la vasocongestión, con incrementos ante el estímulo visual sexual en comparación con el estímulo visual neutro.

Tratamiento

El campo de la DSF aún necesita investigación y desarrollo extensos. **En la actualidad ninguna especialidad tiene todo el conocimiento y la pericia para abordar las necesidades de la investigación y la práctica en la DSF.** El New York Center for Human Sexuality respondió a esta necesidad, al reconocer el requerimiento multidisciplinario (Shabsigh, en prensa). Se estableció un equipo multidisciplinario con un algoritmo claro para el manejo de la DSF (fig. 48-5). Éste lo forma un urólogo/especialista en disfunción sexual, un ginecólogo, un psiquiatra/psicofarmacólogo, un terapista sexual, un psicometrista, una enfermera/coordinador de la investigación y un asistente social. El equipo se reúne cada 1 o 2 semanas. En la agenda de esta reunión importante se incluyen presentaciones de casos, revisiones de la investigación actual, el club de informes sobre DSF y otros temas relacionados. Esta interacción aporta datos de varias disciplinas y enriquece el conocimiento en forma acelerada. En este algoritmo, la paciente es seleccionada para untro específico de manejo de la DSF, en forma prioritaria un manejo psicológico o de un problema cardiovascular, endocrino o de otro tipo. La segunda selección se realiza después de la evaluación inicial de la DSF y de la disposición del equipo, para conducir tratamientos específicos, convencionales o estudios experimentales contra la DSF.

Problemas con el deseo

Excepto el de la testosterona, la literatura muestra varios tratamientos inespecíficos para los trastornos del deseo. En pacientes diabéticas con problemas metabólicos (esto es, complicaciones renales), el control del problema metabólico aliviará la disfunción sexual. Esto es así para cualquier trastorno que afecte en forma directa la función sexual; al aliviar el problema original, también mejora el funcionamiento sexual. Por ejemplo, en la deficiencia de hormonas tiroideas, la disminución de la libido resultante mejora al iniciar la terapia de reposición con hormona tiroidea.

Los corticoides para la artritis u otras enfermedades crónicas pueden producir euforia, con mejor funcionamiento y movilidad generales y, de hecho, mejoran el deseo sexual en general. Los fármacos antiinflamatorios no esteroides se pueden utilizar para aliviar parte del dolor de la osteoporosis y, en consecuencia, la disfunción sexual (Hofland y Powers, 1996).

Los estrógenos se pueden utilizar en mujeres posmenopáusicas sometidas a extirpación de los ovarios, para restaurar la lubricación vaginal, lo que evita la atrofia y mejora el funcionamiento sexual, incluido el deseo sexual. También se pueden emplear progestágenos en forma simultánea. Estos compuestos promueven la descamación mensual del útero y disminuyen el riesgo de hi-

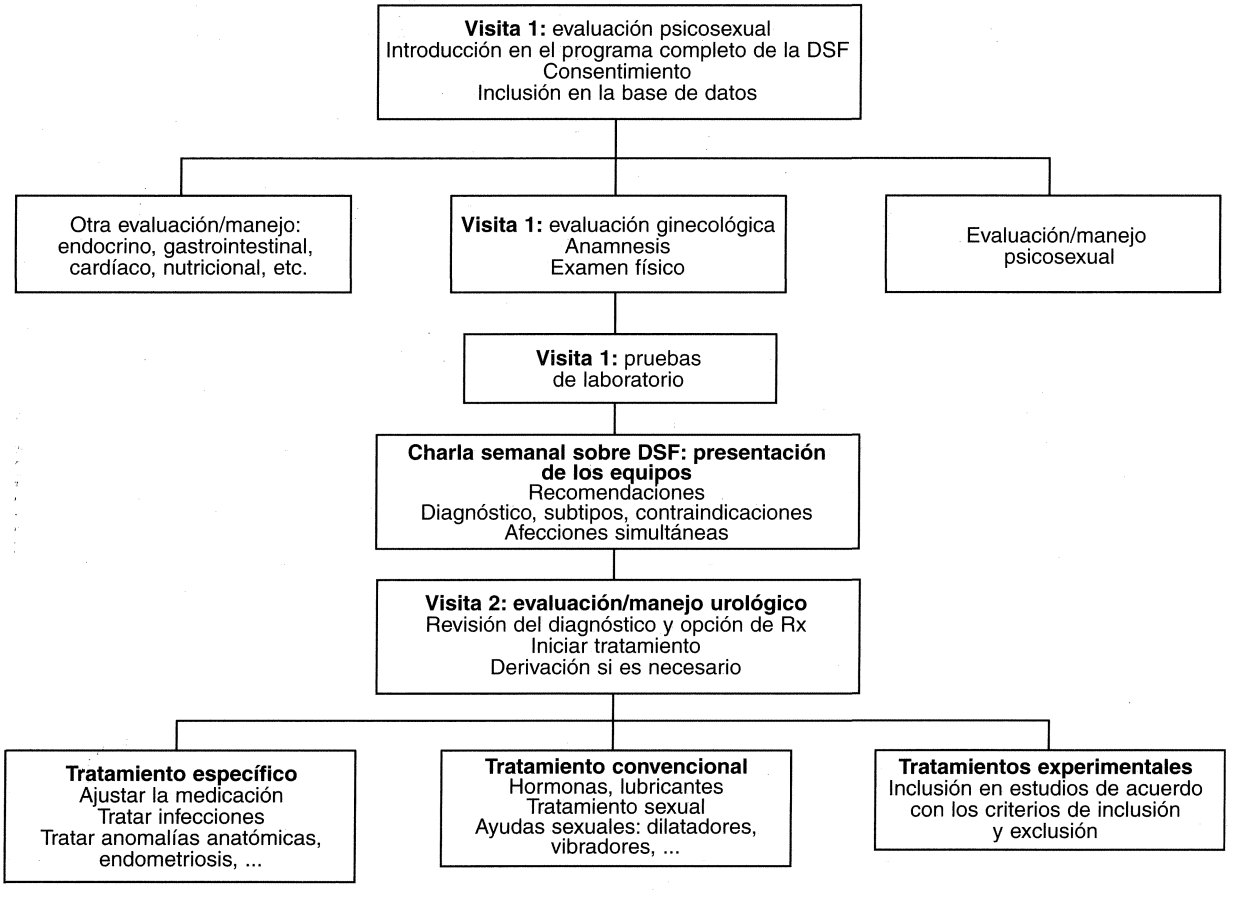


Fig. 48-5. Algoritmo propuesto para un abordaje multidisciplinario en equipo en la investigación de la disfunción sexual femenina (DSF). (Reproducido de Shabsigh R. Algorithm for female sexual dysfunction research. Int J Impot Res 2002, en prensa.)

perplasia endometrial y de carcinoma de endometrio inducidos por los estrógenos (Hofland y Powers, 1996). La reposición aislada de estrógenos logra una mejoría de los síntomas vasomotores, la sequedad vaginal y el bienestar, pero ejerce cambios escasos sobre la libido (Davis SR y col., 1995).

Surgió interés creciente en los andrógenos y su capacidad para aliviar los problemas de disminución del deseo (Renshaw, 1980; Money, 1986; Barlow, 1991; Bachmann, 1993; Davis SR y col., 1995, 1996; Kaiser, 1996; Shifren y col., 2000). En algunos estudios el tratamiento con andrógenos aumenta el deseo sexual y las fantasías (Money, 1986; Lundberg y Hulter, 1991). **En un ensayo prospectivo, aleatorizado, ciego a 2 años en 34 mujeres posmenopáusicas, la terapia con estrógenos y testosterona combinada logró mejores resultados en varias mediciones de la sexualidad que la terapia con estrógenos solos** (Davis SR y col., 1995).

La terapia de reposición con estrógenos podría incrementar las sensaciones de bienestar y disminuir la depresión en estas mujeres, además de abordar en forma directa algunos de los problemas, como lubricación vaginal y osteoporosis. Sin embargo, la testosterona parece ejercer un efecto directo sobre el deseo sexual. Las inyecciones de enantato de testosterona exógena aumentaron la motivación sexual, incluida la intensidad del deseo sexual, la excitación y la frecuencia de fantasías sexuales, en mujeres histerectomizadas y ooforectomizadas más que el efecto logrado por la reposición aislada de estrógenos (Davis SR y col., 1995). A pesar de este aumento de la conducción sexual no se observó un incremento de la frecuencia del coito o el orgasmo (Davis SR y col., 1995).

La investigación sobre andrógenos también indica que diferentes individuos pueden requerir niveles distintos para lograr un deseo sexual adecuado. Muchas mujeres con niveles de testosterona normales-bajos o incluso bajos tienen un deseo sexual normal, mientras que muchas pacientes con hirsutismo presentan niveles de testosterona normales a bajos (Davis SR y col., 1995).

Además de su beneficio como motivador sexual, también se conoce la importancia de la testosterona para el mantenimiento de la masa ósea tanto en hombres como en mujeres (Davis SR y col., 1995). Los efectos colaterales virilizantes son infrecuentes, e implican acné, hirsutismo y agravamiento de la voz (Davis SR y col., 1995). **El uso diseminado de la reposición de testosterona permanece como un tema controversial en mujeres menopáusicas, en particular en las perimenopáusicas** (Davis SR y col., 1996).

Varios investigadores reconocieron la necesidad de administrar andrógenos después de la castración quirúrgica o del comienzo de la menopausia natural. Se halló gran reducción de la conducta sexual después de la suprarrenalectomía bilateral (Pritchard y Sutherland, 1989). En un estudio muy relacionado se investigó la conducta sexual en 30 mujeres después de la hipofisectomía para el tratamiento del cáncer de mama metastásico (Sherwin, 1988) y se demostró que los andrógenos de origen suprarrenal cumplían una función en la conducta sexual femenina. Sin embargo, en otro estudio se halló que las mujeres con altos perfiles de testosterona exhibían menos estados de ánimo depresivos, mayor capacidad para formar relaciones interpersonales y experimentaban mayor gratificación sexual (Persky y col., 1982). En las mujeres la testosterona se convierte en estradiol mediante aromatización. **En varios ensayos se halló que la terapia de reposición de testosterona restauraba el deseo y la capacidad de respuesta sexual en pacientes con un descenso marcado de estos deseos como consecuencia de cirugía o quimioterapia.** Sin embargo, en otro estudio se llegó a la conclusión de que las pacientes que recibían testosterona o testosterona más estrógeno mostraban un mantenimiento o un aumento significativo de la excitación sexual y las fantasías, mientras que las que recibían estrógeno o placebo en forma aislada mostraban una disminución de las fantasías sexuales (Davis SR, 1998a y 1998b).

Administración de andrógenos

En los estudios sobre reposición de testosterona controlados con placebo en mujeres sometidas a ooforectomía se demostró mejor funcionamiento sexual, con incremento de las fantasías sexuales, la satisfacción, la excitación, el deseo y la energía después de la reposición de andrógenos (Sherwin, 1988; Davis SR, 1998a y 1998b). No se comprobaron mejoras en la frecuencia del coito y el orgasmo en forma constante. En mujeres premenopáusicas con amenorrea de origen hipotalámico, la reposición de testosterona parece aumentar la capacidad de respuesta vaginal (Salmon y Geist, 1943). En las posmenopáusicas que tienen una pérdida del deseo, la reposición de testosterona junto con la terapia de reposición de estrógenos se asocian con una mejor función sexual (Utian, 1972; Burger y col., 1987; Sherwin, 1988), mayor placer con la masturbación (Brincat y col., 1984) y mejor estado de ánimo (Myers y col., 1990). Sin embargo, en muchos de estos estudios, se necesitaron dosis suprafisiológicas de testosterona para lograr los efectos prosexuales (Leiblum y col., 1983; Pritchard y Sutherland, 1989). Asimismo, en mujeres posmenopáusicas que no se quejaron de una menor libido, no se demostró que la reposición de testosterona junto con la terapia de reposición de estrógenos fueran diferentes de la terapia de reposición de estrógenos aislada (Montgomery y col., 1987; Sand y Studd, 1995).

Shiffren y col. (2000) informaron sobre un ensayo multicéntrico y aleatorizado acerca de reposición de testosterona en 75 mujeres menopáusicas por cirugía, que recibieron parches de testosterona por un equivalente a entre 150 y 300 µg/día dos veces por semana. Las mujeres incluidas en el ensayo de 9 meses tenían entre 20 y 55 años, presentaban síntomas menopáusicos entre leves y moderados (p. ej., menos de 20 tuforadas por semana) y tomaban una dosis media de 0,88 mg/día de estrógenos conjugados. En el inicio, los niveles de testosterona eran bajos y las puntuaciones medias de los cuestionarios realizados por ellas, del BISF-M y el índice de bienestar psicológico general eran significativamente menores que las puntuaciones medias de mujeres de la misma edad. Las que recibieron testosterona, 300 µg, revelaron una normalización de los niveles hormonales de testosterona li-

bre y hormona foliculoestimulante y luteinizante, así como niveles de testosterona total suprafisiológicos en grado moderado. Se observó una mejoría estadísticamente significativa de su puntuación del BISF-M y una mejoría significativa del componente depresivo del cuestionario sobre el bienestar psicológico general. Asimismo, las pacientes informaron mayor interés en actividades sexuales, mayor frecuencia de relaciones sexuales y mayor frecuencia y calidad de orgasmos cuando utilizaban el parche que cuando empleaban placebo. No comunicaron ninguna incidencia de acné o hirsutismo. Se debe destacar que las mujeres menores de 47 años experimentaron una respuesta elevada al placebo.

Tuiten y col. (2000) administraron undecanoato de testosterona por vía sublingual, 5 mg, o placebo en un diseño de estudio doble ciego cruzado a ocho mujeres premenopáusicas sanas (media de edad, 28 años). La intervención continuó con estimulación visual sexual cada 1,5 horas, durante la que se obtuvieron resultados de fotopletismografía vaginal, niveles plasmáticos de hormonas y cuestionarios autoinformados. La testosterona se asoció con un incremento significativo de la amplitud de los pulsos vaginales, que tuvieron un máximo 3 horas después de la administración y con experiencias subjetivas de "sensaciones genitales" y de "lujuria sexual", que presentaron un nivel máximo 4,5 horas después de la administración de testosterona.

Por último, **los estudios que emplean DHEA, que se convierte a testosterona en las mujeres, apoyan el efecto prosexual de los andrógenos, que podría estar mediado en parte por una mayor capacidad de respuesta genital**. En un ensayo controlado con placebo, la reposición de DHEA por vía oral aumentó el deseo sexual en mujeres con insuficiencia suprarrenal (Arlt y col., 1999). En un ensayo que duró un año, con crema vaginal de DHEA al 10% en 14 mujeres posmenopáusicas, el endometrio permaneció atrófico mientras que se estimuló la maduración del epitelio vaginal (Labrie y col., 1997; Katz y Morales, 1998).

Problemas con la excitación

Fármacos vasoactivos

Es lógico que el gran éxito de los fármacos vasodilatadores o que aumentan la vasodilatación en la disfunción eréctil masculina haya estimulado el interés en su uso para el trastorno de excitación sexual femenina. El compromiso de la congestión vascular y las similitudes fisiológicas y bioquímicas entre el pene y el clítoris acentuaron este interés y generaron varios proyectos de investigación, así como fármacos por vía oral como el sildenafil y otros, además de vasodilatadores por vía tópica. Al principio, la población estudiada incluía a todas las mujeres con DSF, con la esperanza de que la eficacia de amplio espectro en la disfunción eréctil masculina pudiera reproducirse en la DSF.

Las experiencias piloto iniciales con sildenafil en un laboratorio de investigación clínica mostraron resultados promisorios (Chai y col., 2000). Sin embargo, en un estudio multicéntrico, controlado con placebo y doble ciego se demostró falta de eficacia del sildenafil en mujeres con estrógeno y disfunción sexual que implicaba trastornos de la excitación (Basson y col., 2000b). Las pacientes recibían sildenafil (10, 50 o100 mg) o placebo, tomados según fuera necesario alrededor de 1 hora antes de la actividad sexual pero no más de una vez por día, durante 12 semanas. Las pacientes completaban una pregunta sobre eficacia global, un cuestionario sobre la función sexual, la lista sobre satisfacción vital y un registro de episodios de actividades sexuales. Se incluyó un cuestionario optativo para las parejas. Se registraron los acontecimientos adversos. Se aleatorizó un total de 583 mujeres al tratamiento y todas tenían diagnóstico de trastorno de la excitación, aunque éste era el signo principal de presentación en solo el 46% de los casos. La alteración del deseo sexual hipoactivo, el trastorno femenino orgásmico y la dispareunia fueron los signos de presentación en el 28, el 17 y el 9%, respectivamente. Las diferencias entre ambos grupos terapéuticos no fueron significativas para todas las pacientes y para los parámetros finales de las parejas. Los efectos adversos principales fueron cefalea, tuforadas, congestión nasal, náuseas, visión anormal y dispepsia, que por lo general fueron leves o moderados. Hubo un solo episodio adverso grave relacionado con el tratamiento (menorragia). **Todo efecto fisiológico genital del sildenafil administrado según necesidad durante 12 semanas no se percibió como una mejora de la respuesta sexual en mujeres con estrógenos y disfunción sexual que incluía un trastorno de la excitación.** Esta población toleró bien el tratamiento con sildenafil.

Problemas con el orgasmo

El tratamiento de la disfunción orgásmica puede abordar causas reversibles, si existen. Una de estas causas es el efecto colateral de los ISRS. Hay varias estrategias para manejar los efectos colaterales de los ISRS, como ajuste de las dosis, cambio del fármaco, descanso de la medicación, refuerzo del fármaco y, en época más reciente, administración de sildenafil y de otros fármacos con acciones vasculares.

Las mujeres que padecen anorgasmia pueden tener actitudes muy negativas acerca de la sexualidad y de sus cuerpos, y pueden no estar dispuestas a tocar sus propios genitales. La terapia sexual tiene éxito con posibles soluciones que incluyen acostumbrarse al cuerpo mediante la inspección de los propios genitales. Los ejercicios de masturbación durante los que el placer se concentra en la respuesta corporal también pueden ayudar en este proceso (Crowe y Jones, 1992). Los ejercicios de Kegel, durante los que se fortalecen los músculos pubocoxígeos, aumentan la capacidad de la mujer de lograr el orgasmo. El paso final es lograr el coito con una pareja. El uso de la terapia sexual logra una eficacia de entre un 60 y un 85% (Renshaw, 1980). El vibrador es el dispositivo mecánico aislado empleado con mayor frecuencia (Katz y Morales, 1998). Este dispositivo es un estímulo erótico poderoso cuando se aplica sobre el clítoris y puede ser útil en mujeres con anorgasmia (Crowe y Jones, 1992).

Dispareunia

El primer paso en el tratamiento de la dispareunia es abordar las posibles causas reversibles, como vaginitis, endometriosis y anomalías anatómicas. Renshaw (1980) describió algunos tratamientos posibles para la dispareunia. La himenotomía, el pesario y los cambios en la posición durante el coito pueden aliviar la dispareunia relacionada con causas físicas.

Se pueden emplear estrógenos y lubricantes para tratar la dispareunia en pacientes con lubricación escasa (Renshaw, 1980; Cartwright-Alcarese, 1995). La terapia de reposición hormonal es la forma principal de tratamiento en estas personas de edad avanzada. La terapéutica con estrógenos alivia síntomas como inestabilidad vasomotora, alteraciones psicológicas "menores" y dificultades sexuales. La vaginitis atrófica, la disminución de la elasticidad, el adelgazamiento y la fragilidad del tejido vaginal, así como la lubricación escasa se pueden abordar con facilidad con tratamientos con estrógenos (Kaiser, 1996). Hay cierta evidencia de que la terapia de reposición de estrógenos aumentará la lubricación durante el sexo y que podría mejorar la satisfacción, el deseo y la frecuencia orgásmica (Bachmann, 1993). La aplicación sistémica o tópica de estrógenos podría ser útil para aliviar la dispareunia en personas de edad avanzada (Simpson, 1992). El tratamiento de la dispareunia y el vaginismo suelen ser exitosos con un programa de relajación, ejercicios de respiración profunda y la inserción gradual de objetos de tamaño creciente, como dedos o dilatadores, con lubricación, bajo condiciones de relajación y de control de la paciente (Leiblum, 1992).

Vaginismo

Los numerosos tratamientos posibles para el vaginismo incluyen ejercicios de relajación muscular, desensibilización, ejercicios de Kegel, inserción del dedo e inserción del dedo de la pareja (Cartwright-Alcarese, 1995). También se pueden emplear dilatadores graduados para relajar con suavidad los músculos de la vagina (Crowe y Jones, 1992; Cartwright-Alcarese, 1995). En ciertos casos, se puede utilizar cirugía, pero la mayor parte del tratamiento se centra en la terapia psicológica y la educación, que son muy efectivas (Renshaw, 1980). Las técnicas de terapia psicológica desarrolladas por Masters y Johnson se dedican a la técnica del "foco sensible" para reducir la ansiedad durante el acto y establecer una comunicación efectiva (Crowe y Jones, 1992).

El acortamiento vaginal en las personas de edad avanzada y en las pacientes con cáncer se puede remediar si se alteran las posiciones sexuales (Cartwright-Alcarese, 1995). La estenosis vaginal como consecuencia de la radioterapia se puede tratar con relaciones sexuales continuas durante el tratamiento y con lubricantes y dilatadores si es necesario (Cartwright-Alcarese, 1995). La elasticidad menor, el adelgazamiento del epitelio vaginal y la fibrosis pueden generar dolor, que causa contracción muscular y un coito doloroso. Esto puede mejorar con ejercicios de relajación muscular (Cartwright-Alcarese, 1995).

Un caso especial: la histerectomía

Aunque se consideró que la histerectomía es un factor causal de DSF, la revisión exhaustiva de la literatura no muestra resultados concluyentes (Davis AR, 2000b). La histerectomía es uno de los procedimientos quirúrgicos más comunes; en los Estados Unidos se realizan más de 500.000 por año debido a patologías benignas (Lepine y col., 1997). Desde el punto de vista biológico es factible que se produzcan cambios en la función sexual secundarios a la cirugía, porque la operación pelviana altera tanto la anatomía vascular como la neurológica y es posible que sea importante para la respuesta sexual. La mayoría de los estudios anteriores que examinaron este tema fueron pequeños, retrospectivos y sujetos a sesgos de recuerdos. Asimismo mostró resultados conflictivos. En la actualidad se realizan dos ensayos clínicos aleatorizados respaldados por la Agency for Healthcare Research and Quality, en los que se comparará la función sexual en individuos aleatorizados con manejo médico o quirúrgico de la enfermedad uterina. Uno de estos ensayos comparará las histerectomías supracervical y completa.

El Maryland Womens Health Study examinó la eficacia de la histerectomía, incluido el funcionamiento sexual (Rhodes y col., 1999). En este estudio prospectivo se incluyeron 1.299 mujeres. El 87% completó las entrevistas poshisterectomía a los 12 y 24 meses. La mayoría era blanca, casada y tenía entre 35 y 49 años. Se midió la función sexual por medio de la frecuencia de actividades y de la experimentación de dolor durante el sexo, así como de los porcentajes que experimentaban orgasmos, sequedad vaginal o deseo sexual, y la intensidad del orgasmo. **La función sexual mejoró después de la histerectomía en la mayoría de las pacientes.** La cantidad de relaciones sexuales por mes aumentó un poco desde una media de 2,3 antes a 3,1 después de la histerectomía ($p < 0,001$). La proporción de mujeres que experimentaban dispareunia cayó en grado notable del 40,8% antes al 14% a los 24 meses de la cirugía, y pocas mujeres desarrollaron dispareunia nueva durante el período de seguimiento. Mayores porcentajes de mujeres experimentaron orgasmos más frecuentes e intensos después de la histerectomía que antes de ella y pocas manifestaron menos orgasmos después del procedimiento. Las proporciones que informaron sequedad vaginal también disminuyeron después de la cirugía, pero el 8,7% desarrolló sequedad vaginal de novo. El deseo sexual también mejoró en la mayor parte y pocas pacientes desarrollaron problemas nuevos con el deseo. Los autores sugieren que las mejoras observadas en el funcionamiento sexual fueron secundarias al alivio de la dispareunia. La falta de un grupo control fue una limitación del estudio.

Tendencias actuales y futuras, y desafíos en la investigación

Hasta hace poco, se había investigado de manera insuficiente sobre DSF. El panel de consenso internacional multidisciplinario sobre DSF de 1999 citó la falta de información proveniente de ensayos clínicos o experimen-

tales adecuados y reconoció la amplia necesidad de investigación básica y aplicada en el área. Es muy valioso mencionar las recomendaciones del panel para la investigación en forma completa (Basson y col., 2000a):

1. Se necesita con urgencia investigación epidemiológica sobre prevalencia, factores predictivos y evoluciones de la disfunción sexual en mujeres.
2. Se precisan estudios anatómicos para delinear con mayor certeza los nervios, arterias y venas esenciales de los órganos comprometidos en la función sexual femenina normal. Este conocimiento podría propiciar abordajes quirúrgicos innovadores para conservar los nervios durante la cirugía pelviana.
3. Los mecanismos biológicos de la excitación sexual y el orgasmo en la actualidad no se comprenden, incluso tampoco la función de los neurotransmisores y las sustancias vasoactivas locales. Asimismo, no se entiende bien el papel de las hormonas esteroideas en la modulación del deseo sexual y la excitación en mujeres.
4. Los efectos del envejecimiento y la menopausia, incluidos entre otros temas la función de las hormonas, los factores psicosociales e interpersonales, el uso de fármacos y las enfermedades simultáneas, sobre el funcionamiento sexual femenino, son áreas importantes para la investigación futura.
5. En muchos estudios se destacó una falta de asociación entre los factores fisiológicos y subjetivos de la excitación en las mujeres. Este fenómeno solo se comprende en grado mínimo en la actualidad (Laan y col., 1995; Heiman, 1998). Los determinantes del deseo sexual en mujeres también deben investigarse.
6. Se necesita una investigación urgente para el desarrollo de dispositivos e instrumentos de medición reproducibles para evaluar parámetros fisiológicos de la respuesta sexual femenina en el ámbito clínico. Entre los parámetros se deben incluir mediciones del flujo sanguíneo genital, ingurgitación genital, sensibilidad genital, lubricación vaginal y elasticidad vaginal, aunque es preciso no limitarse a ella.
7. Se estimula la realización de ensayos clínicos sobre agentes vasoactivos, terapias con esteroides y otros enfoques de tratamiento médico. No se sabe si los fármacos vasoactivos, de amplia utilización para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina, tendrán uso clínico para el tratamiento de los problemas sexuales en mujeres. Asimismo, se indica con firmeza la realización de estudios controlados para evaluar la evolución y el asesoramiento psicosexual para los diversos problemas sexuales en mujeres. Se debe examinar la seguridad y la eficacia de los tratamientos específicos en poblaciones definidas de pacientes (p. ej., posmenopáusicas, poshisterectomía o después de otras cirugías pelvianas, con lesiones de la médula espinal, postratamiento del cáncer).
8. Por último, la mayor parte de los médicos y otros profesionales de la atención de la salud reciben entrenamiento escaso o nulo en esta área. Se necesitan con urgencia estudios sobre el conocimiento y la competencia de los médicos acerca de la DSF.

Consideraciones éticas

La visión de los problemas sexuales femeninos evoluciona entre controversias variables y continuas. Es muy necesaria la investigación basada en la evidencia para aumentar el nivel de objetividad en este campo y evitar dogmas y prácticas sin fundamento. Es indispensable destacar la salud sexual femenina en forma completa. Asimismo, la colaboración estrecha de todas las disciplinas comprometidas en la salud femenina formará las bases científicas de la ética de la DSF.

RESUMEN

En la actualidad la DSF es un campo único de la medicina. Su unicidad se debe a varios hechos: tiene una **prevalencia muy elevada**; es un campo en realidad **multidisciplinario** sin una sola especialidad capaz de investigar y atenderla en forma aislada; está en el **estadio de desarrollo inicial**, con más preguntas que respuestas; la investigación y el desarrollo progresan en varias direcciones y el **interés por este campo se incrementa** en forma aguda. Esto último es, en mayor medida, secundario a la introducción de fármacos exitosos por vía oral para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. En la sociedad se genera presión con rapidez en los campos de la población y académicos, en la industria farmacéutica, las agencias reguladoras y los medios para responder muchas preguntas sobre todos los aspectos de la sexualidad femenina, que van desde la anatomía hasta la fisiología, y pasan por la epidemiología, el diagnóstico y el tratamiento. **Las definiciones establecidas en época reciente sobre los diversos tipos de DSF cumplen una función muy importante en esta situación única, para formar la base para el progreso.**

En la actualidad una prioridad central en la DSF es la planificación estratégica de la investigación y el desarrollo. Un plan para la investigación bien centrado, estratificado y con prioridades apropiadas ayudará a los centros académicos a organizar sus esfuerzos; guiará a la industria farmacéutica para emplear sus recursos en forma fructífera; apoyará a las agencias reguladoras en el proceso de aprobación de tratamientos nuevos y, lo que es más importante, la planificación estratégica de la investigación y el desarrollo de la disfunción eréctil ayudará en definitiva a muchas mujeres con DSF que no hallaron respuestas o colaboración durante muchos años.

BIBLIOGRAFÍA

Alzate H, Londono ML: Vaginal erotic sensitivity. J Sex Marial Ther 1984;10:49-56.

American Psychiatric Association: DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.

Arlt W, Callies F, Van Vlijmen JC, et al: Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. N Engl J Med 1999; 341:1013-1020.

Bachmann GA: Sexual function in the perimenopause. Obstet Gynecol Clin North Am 1993:209:379-389.

Bachmann GA, Ayers CA: Psychosexual gynecology. Office Gynecol 1995;79(6).

Bachmann GA, Leiblum SR: Sexuality in sexagenarian women. Maturitas 1991:13:45-50.
Baez D, et al: Sexuality during Pregnancy: New Perspectives in the Management of Female Sexual Dysfunction. Paper presented at the Boston University School of Medicine and the Department of Urology, Boston, October 22-24, 1999.
Bagatell CJ, Heiman JR, Matsumoto AM, et al: Metabolic and behavioral effects of high-dose, exogenous testosterone in healthy men. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:561-567.
Bambrick M, Fazio VW, Hull TL, Pucel G: Sexual function following restorative proctocolectomy in women. Dis Col Rect 1996;39:610-614.
Bancroft J, Cawood EHH: Androgens and the menopause: A study of 40-60 year old women. Clin Endocrinol 1996;45:577-587.
Bancrott J, Sanders D, Davidson D, Warner P: Mood, sexuality, hormones and the menstrual cycle: III. Sexuality and the role of androgens. Psychosom Med 1983;45:509.
Barlow DH: Hormone replacement therapy and other menopause associated conditions. Br Med Bull 1991;48:356-367.
Basson R: The female sexual response: A different model. J Sex Marital Ther 2000a:26:51-65.
Basson R: The female sexual response revisited. J Soc Obstet Gynecol Can 2000b;22:383-387.
Basson R, Berman J, Burnett A, et al: Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: Definitions and classifications. J Urol 2000a;163:888-893.
Basson R, McInnes R, Smith MD, et al: Efficacy and safety of Viagra in estrogenized women with sexual dysfunction associated with female sexual arousal disorder. Obstet Gynecol 2000b;95(4 Suppl 1):S54.
Bhadauria S, et al: Genital tract abnormalities and female sexual function impairment in systemic sclerosis. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:580-587.
Brincat M, Magos A, Studd JWW: Subcutaneous hormone implants for the control of climacteric symptoms: A prospective study. Lancet 1984;1:16-18.
Brook RH, Chassin MR, Fink A, et al: A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies. Int J Technol Assess Health Care 1986;2:53.
Burger HG, Hailes J, Nelson JC, Menelaus M: Effect of combined implants of estradiol and testosterone on libido in postmenopausal women. BMJ 1987;294:936-937.
Campbell S, Whitehead M: Oestrogen therapy and the menopausal syndrome. Clin Obstet Gynecol 1977;4:31-47.
Cartwright-Alcarese F: Addressing sexual dysfunction following radiation therapy for gynecologic malignancy 1995;22:1227-1232.
Chai TC, Wong J, Berman JR, Goldstein I: Pilot study on effectiveness of Viagra for treatment of female sexual dysfunction: Physiologic predictors for success. (Abstract 340.) J Urol 2000;163:77.
Chancellor MB, Blaivas JG: Urological and sexual problems in multiple sclerosis. Clin Neurosci 1994;2:189-195.
Copeland CE, Bosse MJ, McCarthy ML, et al: Effect of trauma and pelvic fracture and female genitourinary, sexual, and reproductive function. J Orthop Trauma 1997;11:73-81.
Crowe M, Jones M: Sex therapy: The successes, the failures, the future. Br J Hosp Med 1992;48:474-479.
Cull AM: The assessment of sexual function in cancer patients. Eur J Cancer 1992; 28A:1680-1686.
Davis AR: Oral contraceptives and female sexual dysfunction. Female Sexual Function Forum, 2000a.
Davis AR: Recent advances in female sexual dysfunction. Curr Psychol Rep 2000b;2:211-214.
Davis S: Androgen replacement in women: A commentary. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:1886-1891.
Davis SR: The clinical use of androgens in female sexual disorders. J Sex Marital Ther 1998a;24:153-163.
Davis SR: The role of androgens and the menopause in the female sexual response. Int J Impot Res 1998b;10(Suppl 2):S82-S83.
Davis SR, Burger HG: Clinical review 82: Androgens and the postmenopausal woman. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:2759-2763.
Davis SR, McCloud P, Strauss BJG, Burger H: Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. Maturitas 1995;21:227-236.
Derogatis LR, Melisarotos N: The DSFI: A multidimensional measure of sexual functioning. J Sex Marital Ther 1979;5:244.
Elliot ML, Biever LS: Subject review: Head injury and sexual dysfunction. Brain Injury 1996;10:703-717.
Emblem R, Bergan A, Soreide O: Brachialis muscle transposition of sexual dysfunction after proctectomy. Eur J Surg 1992;158:245-246.
Fava M, Rankin MA, Alpert JE, et al: An open trial of oral sildenafil in antidepressant-induced sexual dysfunction. Psychother Psychosom 1998; 67:328-331.
Feder HH: Hormones and sexual behavior. Annu Rev Psychol 1984; 35:165-200.
Fishman IJ, Shabsigh R, Kaplan AL: Lower urinary tract dysfunction after radical hysterectomy for carcinoma of the cervix. Urology 1986; 28:462-468.
Gelfand MM: Role of androgens in surgical menopause. Am J Obstet Gynecol 1999;180:325-327.
Goldstein I, Berman JR: Vasculogenic female sexual dysfunction: Vaginal engorgement and clitoral erectile insufficiency syndromes. Int J Impot Res 1998;10(Suppl 2):S84.
Goldstein I, Grazionin A, Heiman JR, et al: Female sexual dysfunction. In Jardin A, Wagner G, Khoury S, et al (eds): Erectile Dysfunction. London, Plymbridge Distributors, 2000, pp 509-556.
Grafenberg E: The role of the urethra in the female orgasm. Int J Sexol 1950;3:145-148.
Graham C, Sherwin B: The relationship between mood and sexuality in women using an oral contraceptive as treatment of premenstrual symptoms. Psychoneuroendocrinology 1993;18:273-281.
Hacker NF, Moore GJ: Essentials of Obstetrics and Gynecology. Philadelphia, WB Saunders, 1998.
Harrison J, Glass CA, Owens RG, Soni BM: Factors associated with sexual functioning in women following spinal cord injury. Paraplegia 1995;33:687-692.
Heiman JR: Psychophysiological models of female sexual response. Int J Impot Res 1998;10(Suppl 2):S94.
Hofland SL, Powers J: Sexual dysfunction in the menopausal woman: Hormonal causes and management issues. Geriatr Nursing 1996;17: 161-165.
Holley RL, Varner RE, Gleason BP, et al: Sexual function after sacrospinous ligament fixation for vaginal vault prolapse. J Reprod Med 1996;41:355-358.
Hoon EF, Hoon PW, Wincze JP: An inventory for the measurement of female sexual arousability. Arch Sex Behav 1976;5:291-300.
Hubbard GB, Carey KD, Levine H, Bachmann GA: Evaluation of a vagina moisturizer in baboons with decreasing ovarian function. Lab Anim Sci 1997;47:36-39.
Hulter BM, Lundberg PO: Sexual function in women with advanced multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995,59:83-86.
Kahan KL, Kosecoff J, Cassin MR, et al: Measuring the clinical appropriateness of a procedure: Can we do it? Med Care 1988;26:415.
Kahn MA, Stanton SL: Posterior colporrhaphy: Its effects on bowel and sexual function. Br J Obstet Gynecol 1997;104:82-86.
Kaiser FE: Sexuality in the elderly. Geriatr Urol 1996;23:99-109.
Kaplan HS: Disorders of Sexual Desire. New York, Brunner/Mazel, 1979.
Katz DL, Morales AJ: Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-sulfate (DS) as therapeutic options in menopause. Semin Reprod Endocrinol 1998;16:161-170.
Khan AU, Cataio J: Differences in sexual behavior. In Men and Women in Biological Perspective. New York, Praeger, 1984, pp 177-193.
Laan E, Everaerd W: Physiological measures of vaginal vasocongestion. Int J Impot Res 1998;10(Suppl 2):S107.
Laan E, Everaerd W, van der Velde J, Geer JH: Determinants of the experience of sexual arousal in women: Feedback from genital arousal and erotic stimulus content. Psychophysiology 1995;32:444.
Laan E, van Lunsen RH: Hormones and sexuality in postmenopausal women: A psychophysiological study. J Psychosom Obstet Gynaecol 1997;18:126-133.
Labrie F, Diamond P, Cusan L, et al: Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina, and endometrium in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3498-3505.
Laumann EO, Gagnon JH, Michael RT, Michaels S: The Social Organization of Sexuality. Sexual Practices in the United States. Chicago, University of Chicago Press, 1994.
Laumann EO, Paik A, Rosen RC: Sexual dysfunction in the United States: Prevalence and predictors. JAMA 1999;281:537.
Laycock JF, Wise PH: Male reproductive endocrinology. In Essential Endocrinology, 3rd ed. New York, Oxford University Press, 1996.

Leiblum S: The sexual difficulties of women. J Med Assoc Ga 1992; 81:221-225.
Leiblum S: Definition and classification of female sexual disorders. Int J Impot Res 1998;10(Suppl 2):S104.
Leiblum S: What every urologist should know about female sexual dysfunction. Int J Impot Res 1999;11(Suppl l):S39-S40.
Leiblum S, Bachmann G, Kemmann E, et al: Vaginal atrophy in the postmenopausal woman: The importance of sexual activity and hormones. JAMA 1983;249:2195-2198.
Lenck L, Vanneuville G, Monnet JP, Harmand Y: [Urethral sphincter (G point). Anatomo-clinical correlations]. (French.) Rev Fr Gynecol Obstet 1992;87:65-69.
Lepine LA, Hillis SD, Marchbanks PA, et al: Hysterectomy Surveillance–United States, 1980-1993. MMWR Morbid Mortal Weekly Rep 1997;46:1-15.
Levin RJ: The physiology of sexual arousal in the human female–a recreational and procreational synthesis. In New Perspectives in the Management of Female Sexual Dysfunction. Boston, Boston University School of Medicine and the Department of Urology, Oct 22-24, 1999.
Longcope C, Franz C, Morello C, et al: Steroid and gonadotropin levels in women during the peri-menopausal years. Maturitas 1986;8:189-196.
Lundberg PO, Hulter B: Sexual dysfunction in patients with hypothalamopituitary disorders. Exp Clin Endocrinol 1991;98:81-88.
Marks DI, Crilley P, Nezu CM, Nezu AM: Sexual dysfunction prior to high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1996;17:595-599.
Masters WH, Johnson VE: Human Sexual Response. Boston, Little, Brown, 1966.
Mattson D, Petrie M, Srivastava DK, McDermott M: Multiple sclerosis: Sexual dysfunction and its response to medications. Arch Neurol 1995;52:862-868.
Mazer NA, Leiblum SR, Rosen RC: The Brief Index of Sexual Functioning for Women (BISF-W): A new scoring algorithm and comparison of normative and surgically menopausal populations. Menopause 2000;7:350-363.
McConaghy N: Age and sex–biological and social influences. In Bellack AS, Herson M (eds): Sexual Behavior: Problems and Management. New York, Plenum, 1993, pp 39-61.
McCoy NL, Davidson JM: A longitudinal study of the effects of menopause on sexuality. Maturitas 1985;7:203-210.
McEwen BS: Gonadal and adrenad steroids and the brain: Implications for depression. In Halbreich U (ed): Hormones and Depression. New York, Raven, 1998, pp 239-253.
Michael RP, Rees HD, Bonsall RW: Sites in the male primate brain at which testosterone act as an androgen. Brain Res 1989;502:11-20.
Milde FK, Hart LK, Fearing MO: Sexuality and fertility concerns of dialysis patients. ANNA J 1996;23:307-315.
Money J: Longitudinal studies in clinical psychoendocrinology: Methodology. J Dev Behav Pediatr 1986;7:31-34.
Montgomery JC, Appleby L, Brincat M, et al: Effect of oestrogen and testosterone implants on psychological disorders of the climacteric. Lancet 1987;339:297-299.
Moody G, Probert CSJ, Srivastava EM, et al: Sexual dysfunction amongst women with Crohn's disease: A hidden problem. Digestion 1992;52:179-183.
Morrell MJ: Sexual dysfunction in epilepsy. Epilepsia 1991;32:S38-S45.
Morrell MJ, Sperling MR, Stecker M, Dichter MA: Sexual dysfunction in partial epilepsy: A deficit in physiologic sexual arousal. Neurology 1994;44:243-247.
Morris NM, Udry R, Khan-Dawood F, Dawood MY: Marital sex frequency and midcycle female testosterone. Arch Sex Behav 1987; 16:27-37.
Morrison MF, Tweedy K: Effects of estrogen on mood and cognition in aging women. Psychiatr Ann 2000;30:113-119.
Mushayandebvu T, Castracane DV, Gimpel T, et al: Evidence for diminished midcycle ovarian androgen production in older reproductive aged women. Fertil Steril 1996:65:721-723.
Myers LS, Dixen J, Morrissette D, et al: Effect of oestrogen, androgen, and progestin on sexual psychophysiology and behavior in postmenopausal women: A comparative study. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70:1124-1131.
Nashef SAM, Mackenzie M: Sexual function after coronary surgery. BMJ 1991;3(3)2):724.
Neubeck G: The myriad of motives for sex. In Gross L: Sexual Behavior: Current Issues. Flushing, NY, Spectrum, 1974, pp 89-97.
Nurnberg HG, Lauriello J, Hensley PL, et al: Sildenafil for iatrogenic serotonergic antidepressant medication-induced sexual dysfunction in 4 patients. J Clin Psychiatry 1999a;60:33-35.
Numberg HG, Lauriello J, Hensley PL, et al: Sildenafil for sexual dysfunction in women taking antidepressants. Am J Psychiatry 1999b; 156:1664.
Oresland T, Palmblad S, Ellstrom M, et al: Gynecological and sexual function related to anatomical changes in the female pelvis after restorative proctocolectomy. Int J Colorect Dis 1994;9:77-81.
Paavonen J: Diagnosis and treatment of vulvodynia. Ann Med 1995;27: 175-181.
Persky H: Adulthood: The Female. In Leif Hl (ed): Psychoendocrinology of Human Sexual Behavior. New York, Praeger, 1987, pp 114-157.
Persky H, Dreisibach L, Miller WR, et al: The relation of plasma androgen levels to sexual behaviors and attitudes of women. Psychosom Med 1982;44:305-319.
Pritchard KI, Sutherland DJ: The use of endocrine therapy. Hematol Oncol Clin North Am 1989;3:765-805.
Rauch SL, Shin LM, Dougherty DD, et al: Neural activation during sexual and competitive arousal in healthy men. Psychiatry Res 1999;91:1-10.
Rees HD, Bonsall RW, Michael RP: Estrogen binding and the actions of testosterone in the brain of the male rhesus monkey. Brain Res 1988;452:28-38.
Renshaw DC: Pharmacotherapy and Female Sexuality. Mod Probl Pharmacopychol 1980;15:145-157.
Rhodes JC, Kjerulf KH, Langenberg PW, Guzinski GM: Hysterectomy and sexual functioning. JAMA 1999;282:1934-1941.
Rosen RC, Beck JG: Patterns of Sexual Arousal: Psychophysiological Proceses and Clinical Applications. New York, Guilford, 1988.
Rosen RC, Brown C, Heiman J, et al: The Female Sexual Function Index (FSFI): A multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual dysfunction. J Sex Marital Ther 2000;26:191-208.
Rosen RC, Taylor JF, Leiblum SR, Baehmann GA: Prevalence of sexual dysfunction in women: Results of a survey study of 329 women in an outpatient gynecological clinic. J Sex Marital Ther 1993; 19:171.
Salmon UJ, Geist SH: Effect of androgens upon libido in women. J Clin Endocrinol 1943;3:235-238.
Sand R, Studd JWW: Exogenous androgens in postmenopausal women. Am J Med 1995;98:76S-79S.
Sarrel PM: Sexuality and menopause. Obstet Gyneeol 1990;75:265-305.
Schlossburg L: The Johns Hopkins Atlas of Human Functional Anatomy. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1997, pp 108-112.
Segraves KB, Segraves RT: Hypoactive sexual desire disorder: Prevalence and comorbidity in 906 subjeets. J Sex Marital Ther 1991; 17:55.
Seidman SN: The therapeutic uses of hormones in psychiatry. Psychiatr Ann 2000;30:98-99.
Seidman SN, Rieder RO: A review of sexual behavior in the United States. Am J Psychiatry 1994;151:330-341.
Seidman SN, Roose SP: The hypothalamie-pituitary-gonadal axis and at-fective illness in men. In Morrison M (ed): Hormones, Aging and Mental Disorders. Cambridge, United Kingdom, Cambridge University Press, 1999.
Shabsigh A, Buttyan R, Burchardt T: The microvascular architecture of the rat vagina revealed by image analysis of vascular corrosion casts. Int J Impot Res 1999;11(Suppl l):S23-S30.
Shabsigh R: Algorithm for female sexual dysfunction research. Int J Impot Res (in press).
Shaw KT: Epidemiology ot the menopause. Br Med Bull 1992;48:249-261.
Sherwin BB: Aftective changes with estrogen and androgen replacement therapy in surgically menopausal women. J Affect Disord 1988;14:177-187.
Sherwin BB, Gelfand MM: The role of androgen in the maintenance of sexual functioning in oophorectomized women. Psychosom Med 1987;49:397-409.
Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, et al: Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. N Engl J Med 2000;343:682-688.

Simpson R: Sexual problems. Practitioner 1992;236:660-663.
Sipski ML, Alexander CJ, Rosell RC: Sexual response in women with spinal cord injuries: Implications for our understanding of the able bodied. J Sex Marital Ther 1999;25:11-22.
Sipski ML, Rosen RC, Alexander CJ. Hamer RM: Sildenafil effect- on sexual and cardiovascular responses in women with spinal cord injury. Urology 2000;55:812-815.
Smout CFV, Jacob F, Lillie EW: Gynecological and Obstetrical Anatomy. London, HK Lewis, 1969.
Steele TE, Wuerth D, Finkelstein S, et al: Sexual experience of the chronic peritoneal dialysis. patient. J Am Soc Nephrol 1996;7:1165-1168.
Stein R: Sexual dysfunctions in the spinal cord injured. Paraplegia 1992;30:54-57.
Stoleru S, Gregoire MC, Gerard D, et al: Neuroanatomical correlates of visually evoked sexual arousal in human males. Arch Sex Behav 1999;28:1-21.
Taylor JF, Rosen RC, Leiblum SR: Self-report assessment of female sexual functioning: Psychometric evaluation of the Brief Index of Sexual Function for Women (BSFI). Arch Sex Behav 1994;23:627.
Traish AM, Kim NN, Marland RB, et al: Physiological and biochemical mechanisms of female sexual arousal. In New Perspectives in the Management of Female Sexual Dysfunction. Boston, Boston University School of Medicine and the Department of Urology, Oct 22-24, 1999.
Tuiten A, Van Honk J, Koppeschaar H, et al: Time course and effects of testosterone administration on sexual arousal in women. Arch Gen Psychiatry 2000;57:149-153.
U.S. Bureau of the Census, Statistical Abstract of the United States, 119th ed. Washington, DC, U.S. Government Printing Office, 1996.
Utian WH: The true clinical features of postmenopausal oophorectomy and their response to estrogen replacement therapy. S Afr Med J 1972;46:732-737.
Valenti G: Psychoneuroendocrinology of aging: The brain as target organ of hormones. Psychoneuroendocrinology 1992;14:279-282.
Vroege JA, Gijs L, Hengeveld MW: Classification of sexual dysfunctions: Towards DSM-V and ICD-11. Comp Psychiatry 1998;39:333.
Warnock JK, Bundren JC, Morris DW: Female hypoactive sexual desire disorder due to androgen deficiency: Clinical and psychometric issues. Psychopharmacol Bull 1997;33:761-766.
Waxenberg SE, Drellich MG, Sutherland AM: Changes in female sexuality after adrenalectomy. J Clin Endocrinol Metab 1959;19:193-202.
Webster L: Management of sexual problems in diabetic patients. Br J Hosp Med 1994;51:465-468.
Weinbauer GF, Gromoll J, Simoni M, Nieschlag E: Physiology of testicular function. In Nieschlag E, Behre H (eds): Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction. Berlin, Springer-Verlag, 1997, pp 25-60.
Wilson D: Treatment of sexual dysfunction in a patient with systemic sclerosis. J Rheumatol 1993;20:1446-1447.
Wisniewski AB: Sexually-dimorphic patterns of cortical asymmetry, and the role for steroid hormones in determining cortical patterns of lateralization. Psychoneuroendocrinology 1998;23(5):519-547.
World Health Organization: ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Geneva, World Health Organization, 1992.
Zeiss RA, Delmonico RL, Zeiss AM, Dornbrand L: Psychologic disorders and sexual dysfunction in elders. Clin Geriatr Med 1991-7:133-149.
Zuckerman M: Scales for sex experience for males and females. J Consult Clin Psychol 1973;41:27-29.
Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W: Twenty-four hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:1429-1430.