

8

Director del capítulo
George P. Hemstreet

Sumario

Los sistemas renal y urinario <i>George P. Hemstreet</i>	8.2
Cánceres renales y urinarios <i>Timo Partanen, Harri Vainio, Paolo Boffetta y Elisabete Weiderpass</i>	8.11

● LOS SISTEMAS RENAL Y URINARIO

George P. Hemstreet

Los sistemas renal y urinario están constituidos por un grupo complejo de órganos que en conjunto se encargan de filtrar los productos residuales de la sangre y de fabricar, almacenar y eliminar la orina. Estos órganos son esenciales para la homeostasia, ya que mantienen el equilibrio hídrico, el equilibrio ácido-básico y la presión arterial. Los órganos fundamentales del sistema nefrouinario son los dos riñones y la vejiga urinaria. Durante el proceso de filtración de los productos residuales de la sangre, los riñones pueden exponerse a concentraciones elevadas de sustancias tóxicas endógenas y exógenas. De este modo, algunas células renales están expuestas a concentraciones mil veces superiores a las sanguíneas.

Los problemas que causan daños en los riñones pueden ser prerrenales (afectan al aporte sanguíneo a los riñones), renales (afectan al propio riñón) o posrenales (afectan a cualquier punto de la ruta que sigue la orina desde el riñón hasta la salida de la uretra o el pene). Los problemas posrenales suelen ser de tipo obstructivo: un punto de obstrucción muy frecuente es la próstata, que se encuentra entre la vejiga y la uretra. Cualquier trastorno preexistente de la próstata, la vejiga o los uréteres, en particular las infecciones, las obstrucciones o los cuerpos extraños (como los cálculos), puede comprometer la función renal y aumentar la sensibilidad a los defectos adquiridos o genéticos.

Conviene conocer la microanatomía y los mecanismos moleculares del riñón y la vejiga para valorar la sensibilidad a las exposiciones laborales profesionales y controlarlas y prevenirlas. Parece que las sustancias tóxicas se dirigen a partes específicas del riñón o la vejiga e inducen la expresión de marcadores biológicos específicos directamente relacionados con el segmento lesionado. Históricamente, se ha considerado la predisposición a la enfermedad desde la perspectiva epidemiológica de la identificación de un grupo de trabajadores con riesgo. Actualmente, al conocerse mejor los mecanismos fundamentales de la enfermedad, puede llegar a valorarse el riesgo individual mediante el empleo de marcadores biológicos de la sensibilidad, la exposición, el efecto y la enfermedad. Se plantean nuevos problemas éticos debido a las presiones para desarrollar estrategias rentables para proteger a los trabajadores de los peligros laborales. La presión deriva en parte del hecho de que las pruebas genéticas tienen cada vez mayor aceptación para valorar la predisposición a la enfermedad, y a que los marcadores biológicos de la exposición y el efecto pueden servir como criterios de valoración intermedios que marquen el momento para intervenir de forma provechosa. Este capítulo pretende ofrecer una revisión médica de los sistemas renal y urinario como base sobre la que puedan establecerse unas pautas para valorar y reducir el riesgo individual en el entorno laboral teniendo debidamente en cuenta los aspectos éticos oportunos.

Anatomía y fisiopatología del riñón

El riñón humano es un órgano complejo cuya función consiste en filtrar los productos residuales de la sangre y producir orina. Los dos riñones desempeñan además otras funciones vitales, como el mantenimiento de la homeostasia y la regulación de la presión arterial, la presión osmótica y el equilibrio acidobásico. Los riñones reciben el 25 % del gasto cardíaco total, lo que supone una exposición potencial a las toxinas endógenas y exógenas.

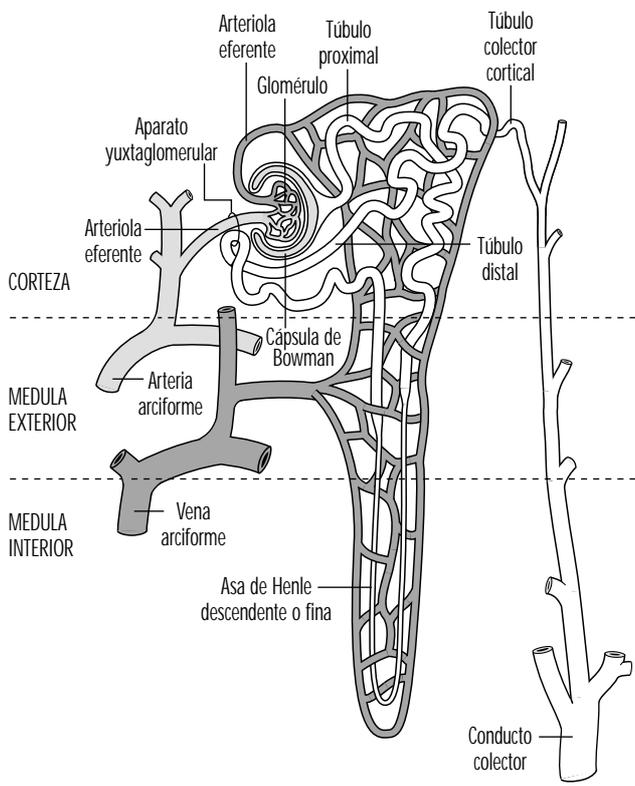
Los riñones se sitúan a ambos lados de la columna vertebral en la parte inferior de la espalda. Cada uno de ellos pesa unos 150 g y tiene aproximadamente el tamaño de una naranja. El

riñón consta de tres capas: la corteza (capa exterior), la médula y la pelvis renal. La sangre fluye a la corteza y la médula a través de la arteria renal, que se ramifica en arterias cada vez más pequeñas. Cada una de las arterias termina en una unidad de filtración sanguínea denominada nefrona. Un riñón sano contiene aproximadamente 1.200.000 nefronas, estratégicamente situadas dentro de la corteza y la médula.

Una nefrona está formada por el glomérulo (un grupo de vasos sanguíneos muy finos), rodeado por la cápsula de Bowman (una membrana de dos capas), que desemboca en un túbulo contorneado. El plasma, la fracción líquida de la sangre, es empujado a través del glomérulo al interior de la cápsula de Bowman y pasa después, en forma de plasma filtrado, al túbulo contorneado. Alrededor del 99 % del agua y los nutrientes esenciales filtrados son reabsorbidos por las células tubulares y pasan a los capilares que rodean el túbulo contorneado. La sangre sin filtrar que permanece en el glomérulo, fluye también a los capilares y vuelve al corazón a través de la vena renal.

Las nefronas son conductos largos y serpenteantes compuestos por varios segmentos, cada uno de los cuales desempeña diversas funciones relacionadas con el mantenimiento de los mecanismos homeostáticos del organismo. En la Figura 8.1 se ilustra una nefrona y su orientación dentro de la corteza y la médula renales. Cada uno de los segmentos de la nefrona tiene un aporte sanguíneo diferenciado que regula el gradiente iónico. Determinadas sustancias químicas pueden influir directamente sobre segmentos específicos de la nefrona de forma aguda o crónica, dependiendo del tipo y la dosis de la exposición

Figura 8.1 • Relaciones entre el aporte vascular, el glomérulo y los túbulos de la nefrona, y orientación de estos componentes dentro de la corteza y la médula renales.



xenobiótica. Según el segmento de la microanatomía sobre el que actúe, pueden afectarse diferentes aspectos de la función renal.

Los vasos sanguíneos renales sólo irrigan los elementos glomerulares y tubulares, aportando los productos residuales que hay que filtrar y absorbiendo nutrientes, proteínas y electrolitos, además de suministrar el oxígeno necesario para la viabilidad del órgano. El 90 % del flujo sanguíneo se dirige a la corteza, y el aporte disminuye gradualmente hacia la médula. Esa diferencia de flujo y la situación de las nefronas son esenciales para el mecanismo de contracorriente, que concentra aún más la orina y las posibles nefrotoxinas.

El glomérulo se encuentra entre las arteriolas aferentes y eferentes. Las arteriolas eferentes forman una red de capilares alrededor de cada unidad nefronal, con la excepción de la yuxtaposición del túbulo distal junto a la irrigación aferente del glomérulo. Los túbulos aferentes y eferentes, inervados por los nervios simpáticos, responden a la estimulación vegetativa y a mediadores hormonales como la vasopresina y la hormona anti-diurética (ADH). Una zona conocida como mácula densa, que forma parte del aparato yuxttaglomerular, produce renina, un mediador de la presión arterial, en respuesta a los cambios osmóticos y de la presión arterial. Las enzimas hepáticas convierten la renina en angiotensina II, un octapéptido que regula el flujo sanguíneo a los riñones, actuando preferentemente sobre las arteriolas aferentes y las células mesangiales del glomérulo.

El glomérulo sólo permite durante la filtración el paso de proteínas de tamaño determinado con una carga definida. La filtración del plasma está controlada por un equilibrio de las presiones oncótica e hidrostática. Los glucosaminoglucanos, unos azúcares especializados, proporcionan una carga aniónica negativa que inhibe, por fuerzas electrostáticas, la filtración de las moléculas con carga negativa. El estrato tricelular de la membrana basal glomerular presenta numerosos podocitos que aumentan la superficie de absorción y forman los poros por los que pasa el filtrado. La lesión de la membrana basal especializada o del endotelio capilar puede permitir el paso a la orina de albúmina (un tipo de proteína) en grandes cantidades. La presencia en la orina de un exceso de albúmina o de otras microproteínas es un indicador de lesión glomerular o tubular.

El intersticio renal es el espacio que existe entre las nefronas, y es mayor en la zona medular central que en la corteza exterior. En el intersticio hay células intersticiales muy próximas a los vasos medulares y a las células tubulares. Con el envejecimiento pueden proliferar las células intersticiales de la corteza, con la formación de fibrosis y cicatrices. Las células intersticiales contienen gotitas de lípidos y pueden participar en el control de la presión arterial mediante la liberación de factores de relajación o constricción vasculares. Las alteraciones crónicas del intersticio pueden afectar al glomérulo y los túbulos, y a la inversa. Por consiguiente, en las nefropatías terminales cuesta a veces definir con exactitud los mecanismos histopatológicos de la insuficiencia renal.

Los túbulos colectores proximales absorben un 80 % del sodio, el agua y el cloruro, y el 100 % de la urea. Cada túbulo proximal consta de tres segmentos, de los que el último (P-3) es el más vulnerable a las exposiciones a xenobióticos (sustancias tóxicas extrañas). Cuando las células proximales resultan dañadas por metales pesados como el cromo, el riñón pierde capacidad de concentración y la orina puede salir más diluida. La toxicidad para el segmento P-3 causa la liberación a la orina de enzimas como la fosfatasa alcalina intestinal, la N-acetil-beta-D-glucosaminidasa (NAG) o la proteína de Tamm-Horsfall, que guarda relación con el aumento de la superficie efectiva de

absorción del borde en cepillo de las células de los túbulos proximales.

Diagnóstico y pruebas de la nefrotoxicidad

La creatinina es otra sustancia filtrada por el glomérulo pero que apenas se absorbe a través de los túbulos proximales. Si el glomérulo sufre daños, es incapaz de eliminar las toxinas producidas por el organismo, y se acumula la creatinina sérica. Dado que la creatinina sérica es un producto derivado del metabolismo muscular y depende de la masa muscular del individuo, es una medida poco sensible y específica de la función renal, pero se usa a menudo debido a su comodidad. Una prueba más sensible y específica consiste en cuantificar el filtrado midiendo el aclaramiento de creatinina (Cr); para calcular el aclaramiento urinario de la creatinina sérica se emplea la fórmula general $CCr = UCr \cdot V / PCr$, en donde $UCr \cdot V$ es la cantidad de Cr excretada por unidad de tiempo y PCr es la concentración plasmática de la Cr. Sin embargo, el aclaramiento de la creatinina es más complejo, debido a las dificultades para obtener las muestras para la prueba, y no resulta práctico en el medio laboral. También son eficaces las pruebas de aclaramiento de isótopos basadas en el etiquetado radiactivo de compuestos, como el orto-yodohipurato, que también son eliminadas por el riñón, pero no resultan prácticas ni rentables en el entorno laboral. Para determinar la función diferencial de cada uno de los riñones puede utilizarse la gammagrafía renal diferencial o el cateterismo selectivo de ambos riñones mediante la introducción de una sonda por la vejiga y el uréter hasta el riñón. Sin embargo, tampoco es fácil utilizar estos métodos a gran escala en el entorno laboral. Dado que la función renal puede disminuir un 70-80 % antes de que se aprecie una elevación de la creatinina sérica, y como las demás pruebas que existen son poco prácticas o muy costosas, se necesitan marcadores biológicos no invasivos para detectar las exposiciones renales intermitentes, agudas y a dosis reducidas. En la sección sobre los marcadores biológicos se comentan diversos indicadores para detectar los daños renales producidos a dosis reducidas o los cambios derivados de la carcinogénesis.

Aunque las células de los túbulos proximales absorben un 80 % de los líquidos, el mecanismo de contracorriente y los conductos colectores distales ajustan las cantidades de líquidos absorbidos mediante la regulación de la ADH. La ADH es liberada por la hipófisis cerebral y responde a las presiones osmóticas y al volumen de líquidos hídricos. Algunos compuestos exógenos, como el litio, pueden dañar los conductos colectores distales y producir una diabetes insípida renal (eliminación de orina diluida). Este defecto puede deberse también a alteraciones genéticas hereditarias. Los xenobióticos afectan normalmente a los dos riñones, pero es difícil interpretar la situación cuando no se puede demostrar una exposición o cuando existe nefropatía previa. Por consiguiente, las exposiciones accidentales a dosis elevadas han servido de marcadores para identificar compuestos nefrotóxicos en muchos casos. La mayoría de las exposiciones profesionales se producen a dosis reducidas, y quedan enmascaradas por la capacidad de filtración de reserva y de reparación compensadora (hipertrofia) del riñón. Sigue siendo un problema la detección de las exposiciones a dosis reducidas que no son descubiertas por los métodos clínicos actuales.

Anatomía y fisiopatología de la vejiga

La vejiga urinaria es una bolsa hueca en la que se almacena la orina; normalmente, se contrae a demanda para su vaciado controlado a través de la uretra. La vejiga está situada en la parte anteroinferior de la cavidad pélvica, y unida por ambos lados a los riñones mediante los uréteres, unos tubos musculares

peristálticos que transportan la orina de los riñones a la vejiga. La pelvis renal, los uréteres y la vejiga están recubiertos por epitelio de transición. La capa externa del urotelio está formado por células en sombrilla recubiertas por una capa de glucosaminoglucano (GAG), un carbohidrato. Las células de transición llegan hasta la membrana basal de la vejiga. De este modo, las células basales profundas quedan protegidas por las células en sombrilla, pero si se daña la capa protectora de GAG, las células basales quedan expuestas a la agresión de los componentes urinarios. La microanatomía del epitelio de transición le permite expandirse y contraerse, e incluso tras el desprendimiento normal de las células en sombrilla se mantiene la integridad protectora de las células basales.

El sistema neurológico equilibrado que regula el almacenamiento y el vaciado puede resultar dañado debido a descargas eléctricas u otros traumatismos, como las lesiones medulares, que pueden producirse en el entorno laboral. Una causa importante de mortalidad de los tetrapléjicos es la pérdida de la función vesical como consecuencia de una lesión renal crónica secundaria a las infecciones y la formación de cálculos. Son frecuentes las infecciones crónicas por un vaciado incompleto debido a causas neurógenas u obstructivas, como la fractura de pelvis u otros traumatismos uretrales y la posterior formación de estenosis. Las infecciones bacterianas persistentes o la formación de cálculos que dan lugar a procesos inflamatorios crónicos y malignos de la vejiga pueden deberse a una disminución de la resistencia (es decir, una mayor sensibilidad) a las exposiciones exógenas en el lugar de trabajo.

Las moléculas relacionadas con la lesión y la reparación vesicales sirven de marcadores terminales intermedios potenciales de trastornos tóxicos y malignos, ya que durante los cambios relacionados con el desarrollo del cáncer se producen numerosas alteraciones bioquímicas. Al igual que el riñón, las células vesicales poseen sistemas enzimáticos activos, como el del citocromo P-450, que los xenobióticos pueden activar o desactivar. La actividad funcional de las enzimas viene determinada por la herencia genética y muestra polimorfismo genético. La orina eliminada contiene células exfoliadas del riñón, los uréteres, la vejiga, la próstata y la uretra. Estas células sirven de diana, mediante el uso de marcadores biológicos, para valorar posibles cambios en la patología vesical y renal. Recordando el comentario de Virchow de que todas las enfermedades comienzan en las células, centraremos nuestra atención en la importancia de las células, que son el espejo molecular de los episodios de exposición.

Toxicología ambiental y laboral

Un volumen considerable de datos epidemiológicos confirma la relación causal del cáncer de vejiga con la exposición profesional, pero es difícil calcular la contribución exacta de las exposiciones en el lugar de trabajo a la insuficiencia y las neoplasias renales. En un estudio reciente se calculaba que hasta un 10 % de las nefropatías terminales podían atribuirse a las exposiciones profesionales, pero no es fácil confirmar estos datos debido a los cambios en los riesgos ambientales y químicos, a las variaciones en los criterios de diagnóstico y al período de latencia frecuentemente prolongado entre la exposición y la aparición de enfermedad. Se calcula que puede perderse la función de dos tercios de las nefronas de ambos riñones antes de que sea clínicamente evidente la lesión renal. Sin embargo, cada vez existen más pruebas de que lo que antes se pensaba que eran causas socioeconómicas o étnicas de nefrotoxicidad pueden ser en realidad causas ambientales, lo que respalda el protagonismo de las sustancias tóxicas en el desarrollo de la patología.

Tabla 8.1 • Enzimas renales metabolizadoras de fármacos¹.

ENZIMAS		
De fase I	De fase II	Auxiliares
Citocromo P-450	Esterasa	GSH peroxidasas
Monooxigenasa microsómica que contiene FAD	<i>N</i> -acetiltransferasa	GSSG reductasa
Alcohol y aldehído deshidrogenasas	GSH <i>S</i> -transferasa	Superóxido dismutasa
Epóxido hidrolasa	Tiol <i>S</i> -metiltransferasa	Catalasa
Prostaglandina sintetasa	UDP glucuronosil transferasa	DT-diaforasa
Monoaminoxidasa	Sulfotransferasa	Vías generadas de NADPH

¹Las enzimas de fase I catalizan reacciones de oxidación, reducción o hidrólisis.

Las enzimas de fase II catalizan generalmente reacciones de conjugación.

Las enzimas auxiliares tienen una función secundaria o de apoyo para facilitar el metabolismo de fármacos.

Fuente: National Research Council 1995.

La nefrotoxicidad puede tener una relación directa con los xenobióticos, o los xenobióticos pueden experimentar activación o inactivación en uno o varios pasos en el riñón o el hígado. La activación de los xenobióticos está regulada por un complejo grupo de enzimas identificados como de fase I, de fase II y auxiliares. Una de las enzimas de fase I es el sistema oxidativo P-450, que actúa por mecanismos de reducción o hidrólisis. Las enzimas de fase II catalizan la conjugación, mientras que las auxiliares regulan el metabolismo de fármacos (la Tabla 8.1 recoge estas enzimas). Mediante diversos modelos animales se han podido estudiar los mecanismos metabólicos, y los estudios de cortes renales y de microdissección de las nefronas renales en cultivos tisulares han permitido mejorar el conocimiento de los mecanismos patológicos. Sin embargo, son notables las variables individuales y entre especie y, aunque los mecanismos pueden ser parecidos, conviene ser muy cautos al extrapolar los resultados a los seres humanos en un entorno laboral. Lo más importante ahora es determinar qué xenobióticos son nefrotóxicos y/o cancerígenos, y sobre qué tejidos actúan, y desarrollar métodos para identificar con mayor exactitud su toxicidad subclínica sobre el sistema nefrouinario.

Trastornos renales y urinarios no malignos

La glomerulonefritis es una reacción inflamatoria de la membrana basal glomerular o del endotelio capilar. Las formas agudas y crónicas de esta enfermedad son secundarias a diferentes procesos infecciosos, autoinmunes o inflamatorios, o a una exposición a agentes tóxicos. La glomerulonefritis se asocia a vasculitis, ya sea sistémica o limitada a los riñones. También se produce una lesión crónica secundaria del glomérulo durante un ciclo intenso de agresión nefrotóxica al intersticio de las células tubulares. Los signos típicos de la glomerulonefritis en las muestras de biopsia renal son las semilunas glomerulares epiteliales o formas proliferativas. Los síntomas de glomerulonefritis son la hipertensión y la presencia de sangre, cilindros de hematies o proteínas en la orina. Puede variar el contenido proteico de la sangre, con un descenso de determinadas fracciones del

complemento sérico, un grupo complejo de proteínas interrelacionadas del sistema inmunitario, las defensas del huésped y los factores de coagulación. Existen pruebas directas e indirectas que confirman la importancia de los xenobióticos como factor causal de glomerulonefritis.

El glomérulo impide el paso de los hematíes portadores del oxígeno a través de su filtro. Tras la centrifugación, el estudio al microscopio óptico de gran aumento muestra un solo eritrocito en 10 ml. de orina normal. Cuando los eritrocitos atraviesan el filtro glomerular y quizá adquieren dismorfismos individuales, se forman moldes eritrocíticos que adoptan la configuración cilíndrica de las nefronas colectoras.

Como confirmación de la importancia de las toxinas como factor etiológico en la glomerulonefritis, los estudios epidemiológicos han mostrado pruebas crecientes de exposición tóxica en pacientes sometidos a diálisis o diagnosticados de glomerulonefritis. Las pruebas de una lesión glomerular por exposición aguda a hidrocarburos son escasas, pero se han podido observar en estudios epidemiológicos, con unos porcentajes de probabilidad del 2,0 al 15,5. Un ejemplo de toxicidad aguda es la enfermedad de Goodpasture, en la que los hidrocarburos estimulan la producción de anticuerpos contra proteínas hepáticas y pulmonares que tienen reacciones cruzadas con la membrana basal. También se ha observado una exacerbación del síndrome nefrótico, con grandes cantidades de proteínas en la orina, en individuos que han sufrido una exposición repetida a disolventes orgánicos, mientras que otros estudios revelan una relación histórica con una amplia gama de trastornos renales. Otros disolventes, como los productos desengrasantes, las pinturas y los pegamentos, guardan relación con formas más crónicas de la enfermedad. El conocimiento de los mecanismos de excreción y reabsorción de los disolventes ayuda a identificar los posibles marcadores biológicos, ya que incluso una lesión glomerular mínima da lugar a un aumento del paso de hematíes a la orina. Aunque los hematíes urinarios son un signo cardinal de lesión glomerular, es importante descartar otras posibles causas de hematuria.

Nefritis intersticial y tubular. Como ya se ha indicado, a menudo es difícil determinar la etiología de una nefropatía crónica terminal. Puede ser primordialmente de origen glomerular, tubular o intersticial, y aparecer como consecuencia de numerosos episodios agudos o de procesos crónicos a dosis reducidas.

La nefritis intersticial crónica incluye fibrosis y atrofia tubular. En su forma aguda, este trastorno se manifiesta por un marcado infiltrado inflamatorio con acumulación de líquido en los espacios intersticiales. La nefritis intersticial puede afectar fundamentalmente al intersticio, manifestarse como un fenómeno secundario a una lesión tubular crónica o ser consecuencia de alguna causa posrenal, como una obstrucción. La prostaglandina A sintetasa es una enzima que se encuentra fundamentalmente en el intersticio y guarda relación con el retículo endoplásmico, integrante de la maquinaria proteica celular. Algunos xenobióticos, como la bencidina y los nitrofuranos, son cosubstratos reductores de la prostaglandina sintetasa y resultan tóxicos para el intersticio tubular.

Las lesiones tubulares e intersticiales pueden deberse a una exposición al cadmio, el plomo o diferentes disolventes orgánicos. La mayoría de las exposiciones son crónicas y a dosis reducidas, y la toxicidad queda enmascarada por la capacidad de reserva y de recuperación funcional del riñón. La nefritis intersticial puede deberse también a una lesión vascular como la causada, por ejemplo, por una exposición crónica al monóxido de carbono. Las células tubulares proximales son las más vulnerables a las sustancias tóxicas de la sangre, debido a la intensa exposición a las toxinas que se filtran por el glomérulo, a los sistemas enzimáticos que activan los tóxicos y al transporte

selectivo de sustancias tóxicas. El epitelio de los diferentes segmentos del túbulo proximal tiene cualidades de las peroxidases lisosómicas y de otros compuestos de la maquinaria genética ligeramente diferentes. De este modo, la exposición al cromo puede provocar lesiones intersticiales y tubulares. Los túbulos colectores pueden quedar dañados cuando enzimas específicas activan diversos xenobióticos como el cloroformo, el paracetamol y el *p*-aminofenol, y antibióticos como Loradine. Un efecto secundario de la lesión de los conductos colectores es la incapacidad renal para acidificar la orina y la consiguiente aparición de una acidosis metabólica.

La diabetes insípida nefrótica, el proceso en el que la orina aparece diluida, puede ser genética o adquirida. En la forma genética existen mutaciones de los receptores de ADH situados en la membrana lateral basal de los conductos colectores, en el asa descendente de Henle. La ADH ajusta delicadamente la reabsorción de agua y determinados iones, como el potasio. La diabetes insípida adquirida puede afectar a las células tubulares o al intersticio asociado; ambas estructuras pueden verse afectadas por diferentes trastornos. La diabetes insípida nefrótica puede acompañar a una nefropatía terminal como consecuencia de una afectación intersticial difusa. Debido a ello, el intersticio no puede mantener un medio hipertónico para el desplazamiento pasivo del agua desde los túbulos colectores. Los procesos que pueden causar cambios intersticiales difusos son la pielonefritis, la anemia drepanocítica y las uropatías obstructivas. La posible relación de estos procesos con una exposición laboral es un aumento de la sensibilidad del riñón a los xenobióticos. Se ha identificado un número limitado de compuestos nefrotóxicos que atacan especialmente a las células de los túbulos colectores. Los síntomas de la diabetes insípida nefrótica son la frecuencia, la nicturia (micciones más frecuentes durante la noche) y la polidipsia (sed crónica). El movimiento de los líquidos a través de las células de los conductos colectores da lugar a la aparición de canales que se forman en respuesta a la ADH, y que alteran la función microtubular de las células; por consiguiente, fármacos como la colchicina pueden afectar a la ADH. La hidroclorotiacida y la indometacina (un inhibidor de la prostaglandina sintetasa) son dos fármacos que parecen modificar el efecto de la ADH mediante mecanismos ligeramente diferentes.

La diabetes insípida inducida por litio guarda relación con la duración del tratamiento con litio, con los niveles séricos medios de litio y con la dosis total de carbonato de litio. Hay que señalar que el litio se concentra en los conductos colectores y afecta al AMP cíclico, que forma parte de la vía de la bomba metabólica de energía. La exposición a otros compuestos como el metoxiflurano y la demeclociclina (esta última utilizada para tratar el acné) también puede producir diabetes insípida nefrótica a través de una vía alternativa que insensibiliza las células epiteliales a la ADH.

La hipertensión, o presión arterial elevada, es la segunda causa de nefropatía terminal y guarda relación con numerosos mecanismos etiológicos. Puede deberse a una nefropatía diabética, a una nefropatía obstructiva, a una glomerulonefritis, a una poliquistosis renal, a una pielonefritis y a una vasculitis, y muchas de estas enfermedades están relacionadas con la exposición a compuestos tóxicos. La hipertensión guarda una relación directa con un número limitado de exposiciones laborales. Una de ellas es la exposición al plomo, que provoca isquemia y lesiones vasculares renales. Es probable que el mecanismo de la hipertensión inducida por el plomo esté regulado por el aparato yuxtglomerular, la liberación de renina y la conversión de la renina en angiotensina II por las enzimas hepáticas. La hipertensión puede deberse a fármacos como las anfetaminas, los estrógenos y los anticonceptivos orales, los esteroides, el cisplatino, el

alcohol y los antidepresivos tricíclicos. La hipertensión puede tener un comienzo gradual o agudo, y ser de naturaleza maligna. La hipertensión maligna, en la que la presión diastólica supera los 110 mm Hg, va acompañada de náuseas, vómitos y cefaleas, y representa una urgencia médica. Existen numerosos fármacos para el tratamiento de la hipertensión, pero un tratamiento excesivo puede mermar la perfusión renal y reducir aún más la función renal. Siempre que sea posible, el tratamiento de elección consistirá en la supresión del nefrotóxico.

Diagnóstico diferencial de la hematuria y la proteinuria

La hematuria (hematíes en la orina) y la piuria (leucocitos en la orina) son síntomas primordiales de muchas enfermedades del sistema nefrouinario, y con fines de clasificación pueden considerarse marcadores biológicos celulares inespecíficos. Dada su importancia, las analizamos por separado en esta sección. El médico del trabajo tiene que determinar si la hematuria significa que existe un proceso médico subyacente permanente que puede poner en peligro la vida del paciente o si se puede atribuir a alguna exposición profesional. Para la valoración clínica de la hematuria se requiere una normalización y determinar si es de origen prerrenal, renal o posrenal.

La hematuria puede deberse a lesiones del propio riñón o de algún punto de la vía de salida de la orina. Puede tener su origen en el riñón, la pelvis renal colectora, los uréteres, la vejiga, la próstata y la uretra. Dado que la hematuria puede asociarse a enfermedades graves, un solo episodio justifica una exploración médica o urológica. La presencia de más de un eritrocito por campo de gran aumento puede ser un signo de alteración, pero en el análisis microscópico puede pasarse por alto una hematuria importante en presencia de la orina hipotónica (diluida), que puede lisar los hematíes. La pseudohematuria puede deberse a la ingestión de remolacha, bayas, colorantes vegetales y uratos concentrados. La hematuria inicial sugiere un origen uretral, la hematuria terminal suele ser de origen prostático, y la sangre presente en toda la micción procede de la vejiga, el riñón o el uréter. La hematuria macroscópica se asocia a tumores vesicales en un 21 % de los casos, pero esta asociación es mucho menos frecuente en el caso de la hematuria microscópica (2,2-12,5 %).

El hallazgo de células dismórficas al valorar cuantitativamente la hematuria sugiere que tiene su origen en las vías altas, especialmente cuando va acompañado de cilindros de hematíes. La presencia de hematuria junto con proteinuria proporciona información adicional. El sistema de filtración glomerular excluye casi completamente las proteínas con un peso molecular de más de 250.000 Daltons, mientras que las de menor peso molecular se filtran libremente y son absorbidas normalmente por las células tubulares. La presencia de proteínas de peso molecular elevado en la orina indica una hemorragia de vías inferiores, mientras que la aparición de proteínas de bajo peso molecular sugiere una lesión tubular. La evaluación de los cocientes α -1-microglobulina/albumina y α -2-macroglobulina/albumina ayuda a diferenciar la nefropatía glomerular de la intersticial tubular y la hemorragia de vías inferiores potencialmente asociada con una neoplasia urotelial y otras causas posrenales como las infecciones urinarias.

Se plantea un problema diagnóstico especial cuando coinciden dos o más procesos patológicos que producen los mismos síntomas. Por ejemplo, tanto las neoplasias uroteliales como las infecciones urinarias producen hematuria. En un paciente con ambos trastornos, si se trata y se suprime la infección, persistiría el cáncer. Por consiguiente, es importante identificar la verdadera causa de los síntomas. Existe hematuria en un 13 % de las poblaciones sometidas a controles selectivos; aproximadamente un 20 % de los individuos tienen trastornos renales o vesicales

Tabla 8.2 • Causas más frecuentes de hematuria, según el sexo y la edad.

0–20 años	40–60 años (mujeres)
Glomerulonefritis aguda	Infecciones urinarias agudas
Infecciones urinarias agudas	Cálculos
Anomalías congénitas de vías urinarias con obstrucción	Tumores vesicales
20–40 años	Más de 60 años (varones)
Infecciones urinarias agudas	Hiperplasia prostática benigna
Cálculos	Tumores vesicales
Tumores vesicales	Infecciones urinarias agudas
40–60 años (varones)	Más de 60 años (mujeres)
Tumores vesicales	Tumores vesicales
Cálculos	Infecciones urinarias agudas
Infecciones urinarias agudas	

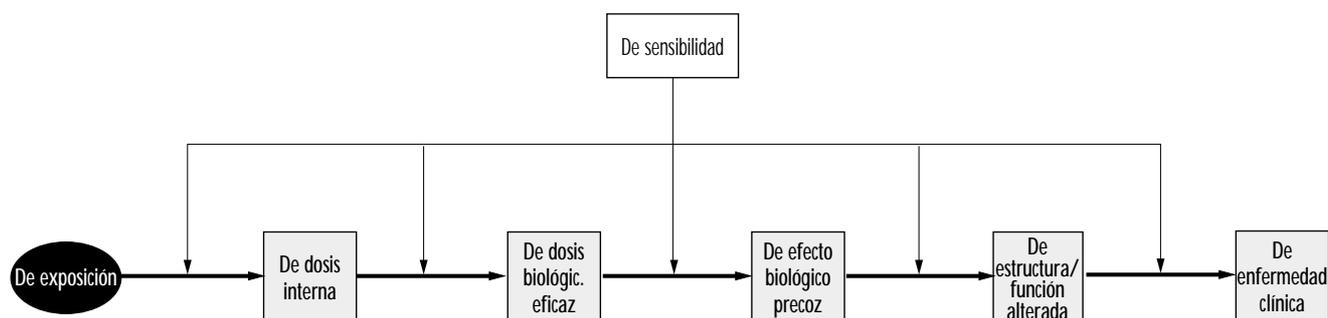
Fuente: Wyker 1991.

importantes, y un 10 % de ellos desarrollarán una neoplasia maligna. Por consiguiente, la hematuria es un importante marcador biológico de enfermedad que debe valorarse adecuadamente.

El conocimiento de la edad y el sexo del paciente facilita la interpretación clínica de la hematuria, como puede verse en la Tabla 8.2, en la que se recogen las causas de hematuria en relación con la edad y el sexo de los pacientes. Otras causas de hematuria son la trombosis de la vena renal, la hipercalcemia y la vasculitis, así como los traumatismos como los producidos por la carrera y otros deportes, y los acontecimientos o exposiciones profesionales. Para la valoración clínica de la hematuria se debe recurrir a la radiografía renal, la pielografía intravenosa (PIV) para descartar trastornos de vías altas como cálculos y tumores, y la cistoscopia (visualización del interior de la vejiga mediante un instrumento con iluminación) para descartar neoplasias vesicales, prostáticas o uroteliales. En las mujeres deben descartarse las causas vaginales sutiles. Independientemente de la edad del paciente, estará indicada una exploración clínica en caso de que presente hematuria y, dependiendo de la etiología identificada, pueden estar indicados controles periódicos de seguimiento.

El empleo de marcadores biológicos recientemente identificados en combinación con la citología convencional para valorar la hematuria nos permite confirmar que no hemos pasado por alto ninguna neoplasia maligna oculta o incipiente (véase el apartado siguiente sobre marcadores biológicos). Para el especialista en medicina del trabajo es muy importante determinar si la hematuria se debe a una exposición tóxica o a una neoplasia maligna oculta. El conocimiento de la exposición y la edad del paciente son parámetros críticos para adoptar una decisión terapéutica responsable. Un estudio reciente ha demostrado que la hematuria y el análisis de marcadores biológicos en las células urinarias exfoliadas de la vejiga eran los dos mejores indicadores para detectar lesiones vesicales premalignas. La hematuria aparece en todos los casos de lesión glomerular, en un 60 % de los pacientes con cáncer de vejiga y sólo en un 15 % de los pacientes con neoplasias malignas renales. Por consiguiente, la hematuria sigue siendo un síntoma cardinal de los trastornos renales y posrenales, aunque el diagnóstico definitivo puede ser complicado.

Figura 8.2 • Categorías de marcadores biológicos.



Los marcadores biológicos representan un cambio continuo, aunque sus diversas clases se muestran como categorías diferenciadas. Las flechas gruesas indican progresión, en caso de producirse, y las líneas finas indican el impacto de la sensibilidad en conjunción con otros factores.

Fuente: Committee on Biological Markers 1987.

Pruebas de nefrotoxicidad: marcadores biológicos

Históricamente, la detección de toxinas en el entorno laboral ha sido el principal método para identificar posibles riesgos. Sin embargo, no se conocen todas las sustancias tóxicas y, por consiguiente, no es posible controlarlas. Por otra parte, la sensibilidad de los individuos es un factor que influye en el posible efecto de los xenobióticos.

Los marcadores biológicos proporcionan más oportunidades para definir el riesgo individual. Para su descripción y su correcta interpretación, los marcadores biológicos se han clasificado según el esquema que presentamos en la Figura 8.2. Al igual que en otras alteraciones, es posible establecer una relación entre los marcadores biológicos de toxicidad renal y genitourinaria y la sensibilidad, la exposición, los efectos o la enfermedad. Los marcadores biológicos pueden ser genotípicos o fenotípicos, y pueden ser funcionales, celulares o solubles en orina, sangre u otros líquidos corporales. Son ejemplos de marcadores solubles las proteínas, las enzimas, las citocinas y los factores de crecimiento. Para estudiar los marcadores biológicos puede buscarse el gen, el mensajero o la proteína producida. Estos sistemas variables complican aún más la valoración y la selección de los marcadores biológicos. El estudio de las proteínas tiene la ventaja de que son las moléculas funcionales. El gen puede no transcribirse, y la cantidad de mensajero puede no corresponderse con la proteína producida. En la Tabla 8.3 se ofrece una lista de criterios para la selección de los marcadores biológicos.

El esfuerzo de los científicos internacionales para cartografiar el genoma humano, posibilitado por los avances de la biología molecular, estableció las bases para identificar marcadores biológicos de sensibilidad. En la mayoría de las enfermedades humanas, en especial las que se deben a la exposición a tóxicos ambientales, interviene una constelación de genes que presentan una considerable diversidad genética (polimorfismo genético). Como ya hemos señalado, un ejemplo de este producto genético es el sistema enzimático oxidativo P-450, que puede metabolizar xenobióticos en el hígado, el riñón o la vejiga. Existen factores de sensibilidad que pueden controlar también los mecanismos de reparación del ADN, influir en la sensibilidad de diversas vías de señalización importantes en la carcinogénesis (es decir, los factores de crecimiento) o guardar relación con procesos hereditarios que predisponen a la enfermedad. Un ejemplo claro de factor de sensibilidad heredado es el fenotipo de acetilación lenta o rápida, que regula la acetilación e inactivación de determinadas aminas aromáticas que se sabe causan cáncer de vejiga. Los marcadores biológicos de sensibilidad no incluyen sólo genes

que regulan la activación de xenobióticos, sino también protooncogenes y oncogenes supresores. En el control del crecimiento de las células tumorales intervienen diferentes sistemas interrelacionados muy complejos, como un equilibrio entre los (proto) oncogenes positivos y los oncogenes negativos (supresores). Los protooncogenes controlan el crecimiento y desarrollo celulares normales, mientras que los oncogenes supresores controlan la división y diferenciación celulares normales. Otros genes pueden contribuir a procesos preexistentes, como la propensión a la insuficiencia renal secundaria a alteraciones subyacentes como la poliquistosis renal.

También pueden ser marcadores biológicos los propios xenobióticos, los metabolitos o marcadores como los aductos del ADN. En algunos casos el marcador biológico puede estar unido a una proteína. Los marcadores biológicos de exposición pueden ser también marcadores de efecto, si el efecto es pasajero. Si un marcador biológico persiste, puede convertirse en un marcador biológico de enfermedad. Los marcadores biológicos de efecto útiles tienen una relación muy estrecha con una sustancia tóxica y son indicadores de exposición. Para la detección de una enfermedad, un marcador biológico tiene su máxima especificidad si se expresa inmediatamente después del comienzo de la enfermedad. Las sensibilidades y especificidades previsibles de un marcador biológico dependerán de los riesgos y las ventajas de

Tabla 8.3 • Criterios de selección de los marcadores biológicos.

Utilidad clínica	Consideraciones analíticas
Marcador biológico potente	Estabilidad del reactivo
Sensibilidad	Precio del reactivo
Especificidad	Necesidades de fijación
Valor predictivo negativo	Reproducibilidad del ensayo
Valor predictivo positivo	Parámetros sensibles a aparatos
Papel funcional	Contribución al perfil del marcador biológico
Secuencia en la oncogénesis	Adaptabilidad a sistemas automáticos

Fuente: Hemstreet y cols. 1996.

la intervención. Por ejemplo, un marcador biológico como la F-actina, indicadora de diferenciación de las proteínas citosqueléticas, que aparece alterado en las fases precoces de la carcinogénesis, puede tener poca especificidad para la detección de estados precancerosos debido a que no todos los individuos que presentan un marcador anormal desarrollan la enfermedad. No obstante, puede ser útil para seleccionar a los individuos y controlarles mientras se les somete a quimioprevención, siempre que el tratamiento no resulte tóxico. Es muy importante conocer la relación cronológica y funcional entre los marcadores biológicos para poder valorar el riesgo individual y comprender los mecanismos de carcinogénesis y nefrotoxicidad.

Marcadores biológicos de nefrotoxicidad

Los marcadores biológicos de nefrotoxicidad pueden guardar relación con la etiología de la insuficiencia renal (prerrenal, renal o posrenal) y con los mecanismos que intervienen en la patogenia del proceso. Este proceso comprende la lesión y la reparación de las células. Una lesión tóxica puede afectar a las células, el glomérulo, el intersticio o los túbulos, con la liberación de los correspondientes marcadores biológicos. Los xenobióticos pueden afectar a más de un compartimiento o provocar cambios en los marcadores biológicos debido a la interdependencia de las células dentro del compartimiento. Los cambios inflamatorios, los procesos autoinmunes y los fenómenos inmunológicos potencian todavía más la liberación de biomarcadores. Los xenobióticos pueden atacar un compartimiento en algunos casos, y actuar sobre otro en circunstancias diferentes. Un buen ejemplo es el del mercurio, que en condiciones agudas es nefrotóxico para el túbulo proximal y en condiciones crónicas afecta a las arteriolas. La respuesta a la agresión puede dividirse en varias categorías fundamentales: hipertrofia, proliferación, degeneración (necrosis y apoptosis, o muerte celular programada) y alteraciones de las membranas.

La mayoría de los factores de sensibilidad están relacionados con nefropatías no asociadas a xenobióticos. Sin embargo, un 10 % de los casos de insuficiencia renal se atribuyen a la exposición ambiental a compuestos tóxicos o a inducción yatrógena por diversos compuestos, los antibióticos, o a intervenciones como la administración de contraste radiológico renal a un diabético. En el lugar de trabajo puede resultar muy útil la detección de una insuficiencia renal subclínica antes de una posible exposición nefrotóxica adicional. Si se sospecha que un compuesto es xenobiótico e incide específicamente en la vía causal de la enfermedad, es posible intervenir para anular sus efectos. Así pues, los marcadores biológicos de efecto eliminan muchos de los problemas que entrañan el cálculo de la exposición y la definición de la sensibilidad individual. El análisis estadístico de los marcadores biológicos de efecto en relación con los marcadores biológicos de sensibilidad y exposición debería mejorar la especificidad de los marcadores. Cuanto más específico sea el marcador biológico del efecto, menor tendrán que ser las muestras para poder identificar científicamente las posibles toxinas.

Los marcadores biológicos de efecto son el tipo más importante de marcadores, y relacionan la exposición con la sensibilidad y la enfermedad. Ya hemos comentado la combinación de marcadores biológicos celulares y solubles para distinguir entre la hematuria de vías altas y la de vías bajas. En la Tabla 8.4 se incluye una lista de marcadores biológicos solubles que pueden provocar nefrotoxicidad celular. Hasta la fecha, ninguno de ellos, solos o en batería, permite detectar la toxicidad subclínica con una sensibilidad aceptable. Algunos problemas que plantea el uso de marcadores biológicos solubles son la falta de especificidad, la inestabilidad enzimática, el efecto diluyente de la orina, las variaciones de la función renal y las interacciones con

Tabla 8.4 • Marcadores biológicos potenciales asociados a daños celulares.

Factores inmunológicos:	Componentes de la matriz extracelular:
<ul style="list-style-type: none"> • Humorales: anticuerpos y fragmentos de anticuerpos; componentes de la cascada del complemento, y factores de coagulación • Celulares: linfocitos, fagocitos mononucleares, y otros efectores derivados de la médula ósea (eosinófilos, basófilos, neutrófilos y plaquetas) 	Colágenos Procolágeno Laminina Fibronectina
Linfocinas	Moléculas de adherencia
Principales antígenos de histocompatibilidad	Especies que reaccionan al oxígeno y el nitrógeno
Factores de crecimiento y citocinas: factor de crecimiento de origen plaquetario, factor de crecimiento epidémico, factor de crecimiento transformador, factor de necrosis tumoral, interleucina 1, etc.	Factores de transcripción y protooncogenes: c-myc, c-fos, c-jun, c-Haras, c-Ki-ras, y Egr-1
Mediadores lipídicos: prostaglandinas	Tromboxanos, leucotrienos y factor de activación plaquetaria
Endotelina	Proteínas de shock térmico

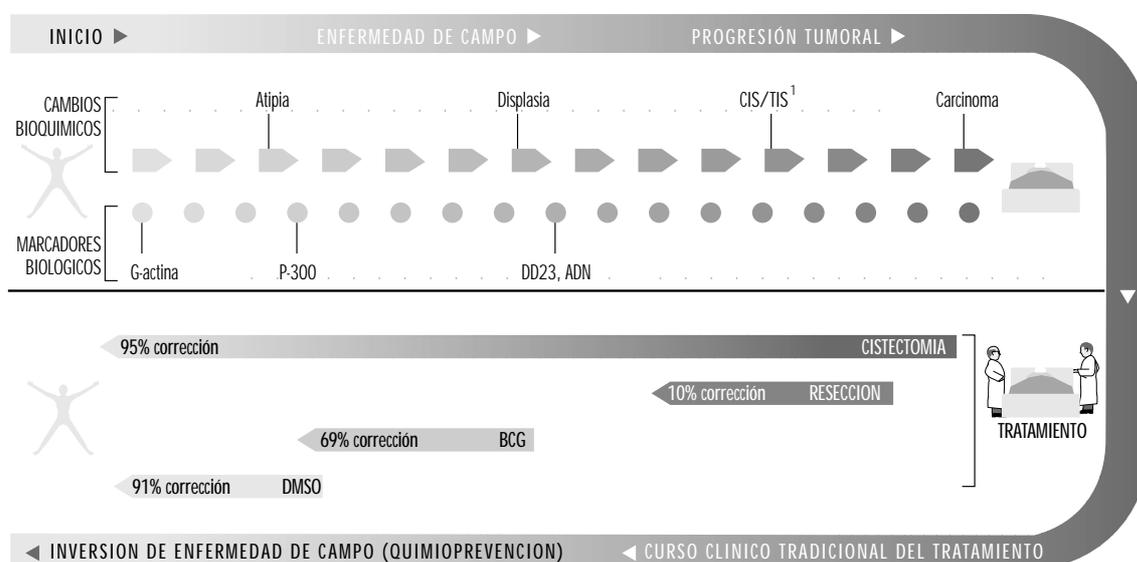
Fuente: Finn, Hemstreet y cols. en National Research Council 1995.

proteínas inespecíficas que pueden enturbiar la especificidad del análisis.

Un factor de crecimiento soluble que puede tener aplicación clínica es el factor de crecimiento epidérmico urinario (FCE), que puede ser excretado por el riñón y también está alterado en pacientes con carcinoma vesical de células de transición. Se ha investigado la cuantificación de las urinarias, pero su utilidad es limitada debido a la imposibilidad de determinar el origen de la enzima y a la falta de reproducibilidad de los ensayos. El empleo de enzimas urinarias y su aceptación universal avanzan con gran lentitud debido a los criterios restrictivos que acabamos de mencionar. Las enzimas evaluadas son la alaminopeptidasa, la NAG y la fosfatasa alcalina intestinal. La NAG es quizá el marcador más aceptado para el control de las lesiones de las células de los túbulos proximales, debido a su localización en el segmento S3 del túbulo. No es fácil interpretar los resultados, ya que no se conocen la célula exacta de origen ni la causa patológica de la actividad de la enzima urinaria. Además, algunos fármacos, pruebas diagnósticas y trastornos concomitantes (como el infarto de miocardio) pueden dificultar la interpretación.

Otra posibilidad consiste en utilizar anticuerpos monoclonales como marcadores biológicos para identificar y cuantificar las células tubulares presentes en la orina procedentes de diferentes zonas de la nefrona. La utilidad de este método dependerá del mantenimiento de la integridad de la célula que se vaya a cuantificar, para lo que habrá que fijar y manipular adecuadamente las muestras. Actualmente se dispone de anticuerpos monoclonales que actúan sobre células tubulares específicas y distinguen, por ejemplo, entre las células de los túbulos proximales, de los túbulos distales o de los túbulos contorneados. El microscopio de transmisión no permite distinguir adecuadamente las diferencias

Figura 8.3 • Cuatro marcadores biológicos, G-actina, P-300, DD23 y ADN, en relación con la progresión tumoral y la respuesta al tratamiento quirúrgico y la quimioprevención.



¹CIS, carcinoma in situ; TIS, tumor in situ
Fuente: Hemstreet y cols. 1996.

entre los leucocitos y diversos tipos de células tubulares, mientras que el microscopio electrónico permite detectar el rechazo de un trasplante. Este problema debería resolverse con técnicas como el análisis cuantitativo de alta velocidad de imágenes de fluorescencia de las células tubulares teñidas con anticuerpos monoclonales. En un futuro no muy lejano será posible detectar la nefrotoxicidad subclínica con una gran certidumbre tras producirse la exposición.

Marcadores biológicos de enfermedades malignas

En muchos casos los tumores sólidos derivan de una serie de células con alteraciones bioquímicas que pueden o no presentar alteraciones histológicas o citológicas. Algunas tecnologías, como el análisis cuantitativo de imágenes de fluorescencia, que pueden detectar con certeza marcadores biológicos asociados a alteraciones premalignas permitirán la quimioprevención dirigida. Pueden producirse alteraciones bioquímicas en un trastorno variado u ordenado. Fenotípicamente, estos cambios se expresan mediante una progresión morfológica gradual de la atipia a la displasia, y por último a una degeneración maligna manifiesta. Conociendo el "papel funcional" de un marcador biológico y "el momento de la secuencia de carcinogénesis en el que se expresa" se puede concretar mejor su utilidad para identificar un trastorno premaligno, para establecer un diagnóstico precoz y para desarrollar una batería de marcadores biológicos para predecir las recidivas y la evolución de los tumores. Se está desarrollando un paradigma para la valoración de los marcadores biológicos que exige la identificación de los perfiles de marcadores biológicos aislados y múltiples.

Parece que el cáncer vesical sigue dos vías de desarrollo diferentes: una vía de bajo grado aparentemente relacionada con alteraciones del cromosoma 9, y una segunda vía relacionada con una alteración del gen supresor P-53 en el cromosoma 17. Es evidente que en el desarrollo del cáncer intervienen numerosos factores genéticos, y que resulta muy difícil definir los factores genéticos en cada individuo, especialmente cuando hay

que establecer una relación entre la vía genética y una complejidad de exposiciones, quizá numerosas. En los estudios epidemiológicos realizados ha costado mucho reconstruir las exposiciones durante períodos prolongados. Se están identificando baterías de marcadores fenotípicos y genotípicos para definir a los individuos de riesgo en cohortes laborales. En la Figura 8.3 presentamos un perfil de marcadores biológicos fenotípicos y su relación con el cáncer de vejiga; en esta figura puede verse que la G-actina, un precursor proteico de la proteína citosquelética F-actina, es un marcador de diferenciación precoz y puede seguirse mediante las alteraciones secuenciales de otros marcadores terminales intermedios como M344, DD23 y la ploidia del ADN. Todavía están por determinar las baterías de marcadores biológicos más potentes para la detección y el pronóstico de los cuadros premalignos y del cáncer manifiesto. A medida que se establezcan criterios bioquímicos que puedan detectarse con aparatos puede ser posible detectar el riesgo de enfermedad en momentos específicos del proceso patológico.

Diagnóstico y tratamiento de los trastornos renales y urinarios relacionados con el trabajo

Nefropatía preexistente

Los cambios experimentados por los sistemas asistenciales de todo el mundo obligan a plantearse los problemas relacionados con cobertura mediante seguro y la protección de los trabajadores ante una exposición adicional. Una nefropatía previa importante se manifiesta por una creatinina sérica elevada, glucosuria (azúcar en la orina), proteinuria, hematuria y orina diluida. Es necesario descartar inmediatamente causas sistémicas subyacentes, como la diabetes y la hipertensión y, dependiendo de la edad del paciente, deben buscarse otras etiologías congénitas, como los quistes renales múltiples. Por consiguiente, el análisis de orina, tanto con el microscopio como con tiras reactivas, para detectar posibles alteraciones bioquímicas y celulares es muy útil para el médico del trabajo. Las pruebas para medir la creatinina

sérica y el aclaramiento de creatinina estarán indicadas si la presencia de hematuria, piuria o proteinuria importante sugiere una patología subyacente.

Existen numerosos factores que tienen importancia para valorar el riesgo de progresión a una nefropatía crónica o una insuficiencia renal aguda. El primero de ellos es la limitación intrínseca o adquirida del riñón para resistir la exposición a los xenobióticos. En capacidad de respuesta del riñón a los nefrotóxicos, como un aumento de los tóxicos absorbidos o alteraciones en el metabolismo renal, puede influir una anomalía preexistente. Es especialmente importante la disminución de la capacidad de destoxificación en los muy jóvenes o muy ancianos. En un estudio, la sensibilidad a la exposición laboral guardaba una relación muy estrecha con los antecedentes familiares de nefropatía, lo que pone de relieve la importancia de la predisposición hereditaria. Los procesos subyacentes, como la diabetes y la hipertensión, aumentan la sensibilidad. Existen otros factores de sensibilidad mucho menos frecuentes, como el lupus eritematoso y la vasculitis. En la mayoría de los casos, el aumento de la sensibilidad es multifactorial y comprende a menudo una batería de noxas que pueden aparecer solas o simultáneamente. Por consiguiente, el médico laboral debe conocer los antecedentes familiares de nefropatía del paciente y los trastornos preexistentes que alteren la función renal, así como cualquier enfermedad vascular o cardíaca, especialmente en los trabajadores de más edad.

Insuficiencia renal aguda

La insuficiencia renal aguda puede ser de etiología prerrenal, renal o posrenal. Suele ser consecuencia de una noxa aguda que da lugar a una pérdida rápida y progresiva de la función renal. Cuando se suprime el factor nefrotóxico o la causa desencadenante, la función renal se recupera progresivamente, con un descenso gradual de la creatinina sérica y una mejora de la capacidad renal de concentración. En la Tabla 8.5 presentamos una lista de las causas profesionales de insuficiencia renal aguda. La insuficiencia renal aguda por exposición a dosis elevadas de xenobióticos ha sido muy útil para identificar los posibles factores etiológicos que pueden contribuir también a formas más crónicas de nefropatía progresiva. La insuficiencia renal aguda por obstrucción de la salida de la orina como consecuencia de una alteración benigna o una neoplasia maligna es relativamente rara, pero las causas quirúrgicas pueden aumentar su frecuencia. La ecografía de vías urinarias altas permite identificar el problema obstructivo, cualquiera que sea el factor contribuyente. La insuficiencia renal secundaria a fármacos o tóxicos industriales tiene un índice de

mortalidad del 37 %, aproximadamente; el resto de los afectados mejora en mayor o menor medida.

La insuficiencia renal aguda puede deberse a diversas causas prerrenales que tienen su origen en una isquemia renal como consecuencia de una disminución prolongada de la perfusión renal. Dos ejemplos son la insuficiencia cardíaca y la obstrucción de la arteria renal. La necrosis tubular puede deberse a un número cada vez mayor de nefrotóxicos presentes en los lugares de trabajo. Diferentes estudios culpan a los herbicidas y a los plaguicidas. Según un informe reciente, la intoxicación por cicuta causaba el depósito en los túbulos de miosina y actina procedentes de la degradación de las células musculares, así como un descenso agudo de la función renal. El endosulfán, un insecticida, y el acetato de trifeniltina, una organotina, fueron clasificados inicialmente como neurotoxinas, pero recientemente han sido relacionados con la necrosis tubular. Informes anecdóticos sobre otros casos ponen de manifiesto la necesidad de encontrar marcadores biológicos para poder identificar tóxicos subclínicos más sutiles que pueden no haber provocado todavía exposiciones tóxicas a dosis elevadas.

Los signos y síntomas de la insuficiencia renal aguda son: supresión de la excreción urinaria (anuria); oliguria (disminución de la excreción urinaria); disminución de la capacidad de concentración del riñón, y/o un aumento del potasio sérico que puede detener el corazón en fase de relajamiento (parada diastólica). El tratamiento consiste en medidas de mantenimiento clínico y, siempre que sea posible, en la supresión de la exposición a la sustancia tóxica. El aumento del potasio sérico o la retención excesiva de líquido son los dos indicadores fundamentales para proceder a la hemodiálisis o la diálisis peritoneal, dependiendo la elección de la estabilidad cardiovascular del paciente y del acceso vascular para la hemodiálisis. El nefrólogo, un especialista en riñón, es la pieza clave en la estrategia de tratamiento de estos pacientes, que pueden necesitar además la intervención de un especialista en cirugía urológica.

Tras una insuficiencia renal, el tratamiento a largo plazo depende en gran medida del grado de recuperación y rehabilitación y del estado de la salud general del paciente. Conviene que éste reanude una actividad laboral limitada y que evite las condiciones que acentúen la patología subyacente. Los pacientes con piuria o hematuria persistente requieren un seguimiento muy cuidadoso, posiblemente con marcadores biológicos, durante los dos años siguientes a su recuperación.

Nefropatía crónica

Las nefropatías crónicas o terminales suelen ser secundarias a un proceso subclínico crónico continuo en el que intervienen diferentes factores, la mayoría de los cuales no se conocen bien. La glomerulonefritis, las causas vasculares y la hipertensión son factores contribuyentes importantes. Otros factores son la diabetes y las sustancias nefrotóxicas. Los pacientes afectados presentan aumentos progresivos de los niveles séricos de nitrógeno ureico en sangre, creatinina y potasio, así como oliguria (disminución de la excreción urinaria). Se necesitan marcadores biológicos o baterías de marcadores biológicos más perfeccionados para identificar con mayor precisión la nefrotoxicidad subclínica. El médico del trabajo debe utilizar métodos de valoración no invasivos, muy específicos y reproducibles. Ningún marcador biológico cumple por el momento estos criterios para poder aplicarse a gran escala.

Las nefropatías crónicas pueden deberse a diferentes sustancias nefrotóxicas, y la patogenia se conoce mejor en unos casos que en otros. En la Tabla 8.6 presentamos una lista de sustancias nefrotóxicas y los lugares donde ejercen su toxicidad. Como ya hemos señalado, las toxinas pueden atacar al glomérulo, a diferentes segmentos de los túbulos o a las células intersticiales. La

Tabla 8.5 • Causas principales de insuficiencia renal aguda de origen profesional.

Isquemia renal	Necrosis tubular	Hemoglobinuria, mioglobinuria
Shock traumático	Mercurio	Arsénico
Shock anafiláctico	Cromo	Síndrome de aplastamiento
Intoxicación aguda por monóxido de carbono	Arsénico	Impacto de un rayo
Golpe de calor	Acido oxálico	
	Tartratos	
	Etilenglicol	
	Tetracloruro de carbono	
	Tetracloroetano	

Fuente: Crepet 1983.

Tabla 8.6 • Segmentos de la nefrona afectados por sustancias tóxicas seleccionadas.

<i>Túbulo proximal</i>	<i>Glómérulo</i>
Antibióticos	Inmunocomplejos
Cefalosporinas	Antibióticos aminoglucósidos
Aminoglucósidos	Aminonucleósido de puromicina
Antineoplásicos	Adriamicina
Nitrosoureas	Penicilamina
Cisplatino y análogos	
Contrastes radiológicos	<i>Túbulo distal/conducto colector</i>
Hidrocarburos halogenados	Litio
Clorotrifluoroetileno	Tetraciclinas
Hexafluoropropeno	Anfotericina
Hexaclorobutadieno	Fluoruro
Tricloroetileno	Metoxiflurano
Cloroformo	
Tetracloruro de carbono	
Acido maleico	<i>Papila</i>
Citrinina	Aspirina
Metales	Fenacetina
Mercurio	Paracetamol
Nitrato de uranilo	Antiinflamatorios no esteroideos
Cadmio	2-Bromoetilamina
Cromo	

Fuente: Tarloff y Goldstein 1994.

exposición a un xenobiótico puede producir hematuria, piuria, glucosuria, aminoaciduria, frecuencia urinaria y disminución de la excreción urinaria. No se conocen con exactitud los mecanismos de la lesión renal producida por muchos nefrotóxicos, pero la identificación de marcadores biológicos específicos de nefrotoxicidad debería ayudarnos a resolver este problema. Aunque la prevención de la vasoconstricción protege en parte al riñón, en la mayoría de los casos persiste la lesión tubular. A modo de ejemplo, la toxicidad del plomo es fundamentalmente de tipo vascular, mientras que el cromo a dosis reducidas afecta a las células de los túbulos proximales. Parece que estos compuestos alteran la maquinaria metabólica de las células. Se ha observado una relación entre diferentes formas mercuriales y una nefrotoxicidad elemental aguda. El cadmio, a diferencia del mercurio y de otros muchos nefrotóxicos industriales, ataca primero a las células de los túbulos proximales.

● CÁNCERES RENALES Y URINARIOS

Timo Partanen, Harri Vainio, Paolo Boffetta y Elisabete Weiderpass

Cáncer de riñón

Epidemiología

Históricamente, dentro del cáncer de riñón se han incluido todas las neoplasias malignas del sistema renal (carcinoma de células renales (CCR), CIE-9 189.0; de la pelvis renal, CIE-9 189.1, y del uréter, CIE-9 189.2) o únicamente el CCR. Esta clasificación ha originado cierta confusión en los estudios epidemiológicos, lo que

ha obligado a revisar los datos publicados previamente. El CCR representa un 75-80 % del total, y el resto son fundamentalmente carcinomas de células de transición de la pelvis y el uréter. Es conveniente separar estos dos tipos de neoplasias, ya que ambas tienen una patogenia bastante diferente, y también son distintos los factores de riesgo epidemiológico y los signos y síntomas de ambos trastornos. En esta sección nos centraremos en el estudio del CCR.

El principal factor de riesgo conocido de cáncer de riñón es el tabaquismo, seguido por factores de riesgo profesionales y ambientales sospechados pero poco definidos. Se calcula que la supresión del tabaquismo reduciría la incidencia del cáncer de riñón un 30-40 % en los países industrializados, pero no se conocen bien los factores profesionales determinantes de CCR. Se ha calculado que el riesgo para la población atribuible a exposiciones profesionales oscila entre cero, basado en la carcinogénesis reconocida, y el 21 %, basado en un estudio de casos-controlados llevado a cabo en diversos centros y lugares de trabajo de la región de Montreal (Canadá). Los marcadores biológicos precoces de efecto en combinación con los marcadores biológicos de exposición deben ayudarnos a aclarar los factores de riesgo importantes. En estudios epidemiológicos se ha descubierto que existe un riesgo aumentado de cáncer de riñón en varias profesiones y sectores. No obstante, las pruebas existentes no son concluyentes, con la posible excepción de los productos empleados en la limpieza en seco y de las exposiciones en el proceso de refinado del petróleo. El análisis estadístico de los datos epidemiológicos de exposición en relación con los marcadores biológicos de sensibilidad y efecto permitirá desentrañar otros factores etiológicos.

En diversos estudios epidemiológicos se han asociado determinadas industrias, profesiones y exposiciones profesionales con un aumento del riesgo de carcinoma de células renales. El patrón que se desprende de esos estudios no es totalmente constante. Las refinerías de petróleo, las imprentas, la limpieza en seco y la conducción de camiones son algunos ejemplos de trabajos asociados a un mayor riesgo de cáncer de riñón. Los granjeros suelen estar menos expuestos al cáncer de riñón, pero un estudio danés ha relacionado la exposición prolongada a los insecticidas y los herbicidas con un riesgo de CCR casi cuatro veces mayor. Es necesario confirmar estos resultados con datos independientes, incluida la especificación de la posible naturaleza causal de esta asociación. Otros productos que podrían guardar alguna relación con el CCR son: diversos disolventes y derivados de hidrocarburos; productos del refinado del petróleo; petróleo, alquitrán y productos de la brea; gases de combustión de la gasolina; combustible para reactores; emisiones de motores diesel y a reacción; compuestos de arsénico; cadmio; compuestos de cromo (VI); compuestos inorgánicos de plomo, y amianto. Algunos estudios epidemiológicos han relacionado la exposición laboral a los vapores de la gasolina con riesgo de cáncer de riñón, en algunos casos del tipo dosis-respuesta, un fenómeno observado en la rata macho expuesta a vapores de gasolina sin plomo. Estos hallazgos adquieren una cierta importancia potencial, dada la exposición generalizada de las personas a los vapores de la gasolina en las estaciones de servicio y el reciente aumento de la incidencia del cáncer de riñón. La gasolina es una mezcla compleja de hidrocarburos y aditivos, incluido el benceno, un conocido cancerígeno humano.

El riesgo de cáncer de riñón no guarda una relación constante con las clases sociales, aunque a veces se ha asociado un aumento del riesgo con las clases socioeconómicas más privilegiadas. Sin embargo, en algunas poblaciones se ha observado un gradiente inverso, y en otras no se ha podido establecer un patrón definido. Posiblemente estas variaciones guarden relación con el estilo de vida. Estudios realizados con emigrantes

demuestran que el riesgo de CCR se va igualando con los niveles de la población del primer país, lo que sugiere que los factores ambientales son importantes en el desarrollo de esta neoplasia maligna.

Salvo el nefroblastoma (tumor de Wilms), que es una neoplasia infantil, el cáncer de riñón suele aparecer a partir de los 40 años de edad. En conjunto, se calcula que en 1985 se produjeron unos 127.000 nuevos casos de cáncer de riñón (incluyendo el CCR y el carcinoma de células de transición (CCT) de la pelvis renal y el uréter), lo que equivale al 1,7 % de la incidencia total del cáncer en el mundo. La incidencia del cáncer de riñón varía de unas poblaciones a otras. Se ha medido una incidencia elevada en ambos sexos en Norteamérica, Europa, Australia y Nueva Zelanda, y una incidencia reducida en Melanesia, África central y oriental y el este y el sureste asiáticos. La incidencia del cáncer de riñón ha ido aumentando en la mayoría de los países occidentales, pero se ha estancado en algunos de ellos. En 1985, la incidencia normalizada por edades alcanzó valores máximos en Norteamérica y en Europa occidental, septentrional y oriental, y tuvo su menor incidencia en África, Asia (con la excepción de los varones japoneses) y el Pacífico. El cáncer de riñón es más frecuente en los hombres que en las mujeres, y en algunos países se encuentra entre las diez neoplasias más frecuentes.

El carcinoma de células de transición (CCT) de la pelvis renal se asocia con agentes etiológicos parecidos a los del cáncer de vejiga, como las infecciones crónicas, los cálculos y los analgésicos que contienen fenacetina. La nefropatía de los Balcanes, una nefropatía crónica lentamente progresiva y mortal prevalente en los países balcánicos, se asocia a una mayor incidencia de tumores de la pelvis renal y el uréter. Se ignoran las causas de esta nefropatía. Se ha relacionado su desarrollo con una exposición excesiva a la ocratoxina A, un posible cancerígeno humano, pero no se puede descartar el papel de otros agentes nefrotóxicos. La ocratoxina A es una toxina producida por unos hongos que pueden encontrarse en muchos alimentos, especialmente en los cereales y los derivados del cerdo.

Exploración selectiva y diagnóstico del cáncer de riñón

El patrón de síntomas del CCR varía de unos pacientes a otros, incluso hasta la fase en la que aparecen metástasis. Debido a la situación de los riñones y a la movilidad de las estructuras contiguas a la masa en expansión, estos tumores son a menudo muy grandes en el momento de su detección clínica. Aunque el síntoma primordial del CCR es la hematuria, ésta aparece más tarde que en los tumores de células de transición debido a la localización intrarenal del CCR. Se ha considerado al CCR como "el sueño médico de los médicos" pero "la maldición de los cirujanos" debido a la interesante constelación de síntomas relacionados con los síndromes paraneoplásicos. Se han encontrado sustancias que aumentan el número de hematíes, calcio y factores que simulan una función suprarrenal anormal, y también se han observado masas abdominales, pérdida de peso, fatiga, dolor, anemia, alteraciones de la función hepática e hipertensión. Los facultativos solicitan cada vez con más frecuencia tomografías axiales computadorizadas (TAC) y ecografías del abdomen y, debido a ello, se calcula que un 20 % de los CCR se diagnostican de forma casual durante el estudio de otros problemas médicos.

La valoración clínica de un caso de CCR incluye una exploración física para identificar una masa en el costado, que aparece en el 10 % de los pacientes. Una radiografía renal con contraste puede delimitar una masa renal, y la ecografía o el TAC suelen confirmar la naturaleza sólida o quística de la tumoración. Estos tumores están muy vascularizados y presentan un aspecto característico cuando se inyecta un contraste radiopaco en la arteria. Puede realizarse una arteriografía para embolizar el tumor si es

muy grande o para definir su aporte arterial si se va a practicar una nefrectomía parcial. Para obtener una muestra de un posible CCR se puede recurrir a la aspiración con aguja fina.

Los CCR localizados se extirpan quirúrgicamente con los ganglios linfáticos regionales; durante la intervención es importante ligar precozmente la arteria y la vena. El paciente puede mejorar sintomáticamente con la resección de tumores grandes o sangrantes que hayan metastatizado, pero la supervivencia no aumenta. En los tumores metastáticos puede conseguirse un control localizado del dolor mediante la radioterapia, pero el tratamiento de elección para los cuadros metastáticos consiste en la administración de modificadores de la respuesta biológica (interleucina 2 o interferón α), aunque a veces se utiliza la quimioterapia sola o en combinación con otras formas de tratamiento.

Algunos marcadores, como el gen del cáncer que se observa en el cromosoma 3 de las familias con cáncer y en la enfermedad de von Hippel-Lindau pueden servir de marcadores biológicos de sensibilidad. Aunque se han notificado antígenos marcadores tumorales del CCR, actualmente no disponemos de los medios para detectarlos adecuadamente en la orina o la sangre con la sensibilidad y la especificidad adecuadas. Debido a la escasa prevalencia de esta enfermedad en la población general, hay que utilizar una prueba muy específica y sensible para poder detectarla precozmente. Se podría examinar selectivamente a los grupos de trabajadores en riesgo mediante la ecografía. La detección de estos tumores sigue representando un desafío para los científicos generales, los epidemiólogos moleculares y los médicos.

Cáncer de vejiga

Epidemiología

Más del 90 % de las neoplasias vesicales de Europa y Norteamérica son carcinomas de células de transición (CCT). Los carcinomas de células escamosas y los adenocarcinomas representan el 5 % y el 1 %, respectivamente, de los tumores vesicales en esas regiones. Los diversos tipos histopatológicos de los tumores vesicales tienen una distribución muy diferente en regiones como Oriente Próximo y África, zonas en las que el cáncer de vejiga se asocia a la esquistosomiasis. Por ejemplo, en Egipto, donde la esquistosomiasis es endémica y el cáncer de vejiga es el principal problema oncogénico, el tipo más frecuente es el carcinoma de células escamosas, pero la incidencia del CCT está aumentando con el tabaquismo. El siguiente comentario se centra en el CCT.

El cáncer de vejiga sigue siendo una patología muy importante. En 1980 representaba el 3,5 % de las neoplasias malignas diagnosticadas en el mundo. En 1985 ocupaba el puesto número 11 por su frecuencia a nivel mundial, siendo el octavo en frecuencia entre los hombres, con una previsión total de 243.000 nuevos casos. Se observa un pico de incidencia en el séptimo decenio de vida, y a nivel mundial la relación hombres/mujeres es aproximadamente de tres a uno. La incidencia ha ido aumentando en casi todas las poblaciones europeas, especialmente en los varones. En Dinamarca, que tiene una incidencia anual de las más altas del mundo (45 por 100.000 en hombres y 12 por 100.000 en mujeres), la tendencia ha sido últimamente a un aumento aún mayor del 8-9 % cada cinco años. En Asia, la incidencia muy elevada medida entre los chinos de Hong Kong ha ido disminuyendo de forma sostenida, pero la incidencia del cáncer de vejiga en ambos sexos sigue siendo mucho mayor que en otras zonas asiáticas, y más del doble de la observada en los chinos de Shanghai o Singapur. También es muy alta la incidencia del cáncer de vejiga entre los chinos de Hawái.

El tabaquismo es el factor etiológico más importante en el cáncer vesical, y las exposiciones laborales ocupan el segundo

lugar en importancia. Se ha calculado que el tabaco es el responsable de un tercio de los casos de cáncer vesical fuera de las regiones en las que la esquistosomiasis es endémica. Se ha cifrado el número de casos de cáncer vesical achacables al tabaquismo en 1985 en más de 75.000 en todo el mundo, y puede causar la mitad de los casos en las naciones occidentales. El hecho de que no todas las personas que fuman cantidades parecidas desarrollan cáncer de vejiga con la misma frecuencia sugiere que los factores genéticos son importantes en el control de la sensibilidad. Dos aminas aromáticas, el 4-aminobifenilo y la 2-naftilamina, son cancerígenos relacionados con el tabaco; se encuentran en mayores concentraciones en el "tabaco negro" (secado al aire) que en el "tabaco rubio" (secado con humos). El tabaquismo pasivo aumenta los aductos en la sangre, y se ha establecido una relación dosis-respuesta de la formación de aductos con el aumento del riesgo de cáncer de vejiga. Se han observado niveles más elevados de formación de aductos en los fumadores de cigarrillos que son acetiladores lentos en comparación con los acetiladores rápidos, lo que sugiere que la capacidad de acetilación genéticamente heredada puede ser un marcador biológico de sensibilidad importante. La menor incidencia del cáncer de vejiga en los negros que en los blancos puede atribuirse a la conjugación de los intermediarios metabólicos cancerígenos por sulfotransferasas que producen electrófilos. Los sulfatos fenólicos destoxificados pueden proteger el urotelio. Se ha señalado que la sulfotransferasa hepática tiene una mayor actividad sobre las N-hidroxiarilaminas en los negros que en los blancos. Esto podría dar lugar a una disminución de los N-hidroxi metabolitos libres que actúan como cancerígenos.

El cáncer vesical profesional es uno de los cánceres laborales antes conocidos y mejor documentados. El primer caso identificado de cáncer vesical de origen profesional apareció unos 20 años después del surgimiento de la industria de colorantes sintéticos en Alemania. En los últimos 25 años se han descubierto muchos otros trabajos como riesgos profesionales de cáncer vesical. Las exposiciones profesionales pueden contribuir hasta a un 20 % de los tumores vesicales. Están expuestos en el entorno laboral los trabajadores que manipulan breas de alquitrán de carbón, los que intervienen en la gasificación del carbón y la producción de caucho, aluminio, auramina y magenta, así como los peluqueros y barberos. Se ha comprobado que las aminas aromáticas producen cáncer vesical en trabajadores de muchos países. Entre esos productos destacan la 2-naftilamina, la bencidina, el 4-nitrobifenilo y la 3,3'-diclorobencidina. Otras dos aminas aromáticas, la 4,4'-metilendianilina (MD) y la 4,4'-metilen-bis-2-cloroanilina (MOCA) se encuentran entre los posibles cancerígenos vesicales más utilizados. Todavía quedan por identificar otros cancerígenos asociados a las exposiciones industriales; sin embargo, las aminas aromáticas son muy frecuentes en el entorno laboral.

Exploración selectiva y diagnóstico del cáncer de vejiga

La exploración selectiva del cáncer de vejiga sigue recibiendo atención, en un intento de diagnosticarlo antes de que empiece a producir síntomas y, presumiblemente, responda peor a los tratamientos curativos. Como posibles pruebas selectivas se han considerado la citología de la orina evacuada y la búsqueda de hematuria en el análisis de orina. Una cuestión fundamental en esta exploración selectiva es la forma de identificar los grupos de alto riesgo y a los posibles afectados dentro de estos grupos. Los estudios epidemiológicos permiten identificar los grupos de riesgo, mientras que los marcadores biológicos permiten identificar a los individuos potencialmente afectados dentro de esos grupos. En general, la exploración selectiva para el cáncer vesical de origen profesional mediante las pruebas de hematuria y la citología de Papanicolau no ha resultado muy eficaz.

Se puede mejorar la detección del cáncer vesical utilizando la prueba del hemastick durante 14 días descrita por Messing y sus colaboradores. Se obtuvo un resultado positivo al menos una vez en el 84 % de 31 pacientes con cáncer de vejiga como mínimo dos meses antes del diagnóstico cistoscópico de la enfermedad. Esta prueba da falsos positivos en un 16-20 % de los casos, la mitad de los cuales no presenta ninguna alteración urológica. Su coste reducido puede convertirla en una prueba útil en una exploración selectiva en dos fases en combinación con los marcadores biológicos y la citología (Waples y Messing 1992).

En un estudio reciente, el análisis cuantitativo de imágenes de fluorescencia con el anticuerpo monoclonal DD23 permitió detectar el cáncer de vejiga en células uroteliales exfoliadas. Se consiguió una sensibilidad del 85 % y una especificidad del 95 % en una mezcla de carcinomas de células de transición de grado inferior y elevado, incluidos tumores TaT1. El antígeno tumoral M344 combinado con la ploidia de ADN obtuvo una sensibilidad cercana al 90 %.

Estudios recientes indican que la mejor opción puede ser la combinación de marcadores biológicos con las pruebas de hematuria. En la Tabla 8.7 se resume una lista de las aplicaciones de la citología urinaria de fluorescencia cuantitativa combinada con marcadores biológicos. Los cambios genéticos, bioquímicos y morfológicos precoces en las células asociados con cuadros premalignos respaldan la idea de que es posible identificar a los individuos en riesgo años antes de que desarrollen una neoplasia maligna manifiesta. La combinación de marcadores biológicos de sensibilidad y de efecto permitirá seguramente detectar a los individuos de riesgo con una

Tabla 8.7 • Aplicaciones de la citología urinaria.

Detección del CIS ¹ y cáncer de vejiga:
Control del tratamiento quirúrgico:
Control vesical tras RTUTV ²
Control de vías urinarias altas
Control del remate uretral
Control de derivaciones urinarias
Control del tratamiento intravesical
Elección del tratamiento intravesical
Control de los efectos del tratamiento con láser
Valoración de pacientes con hematuria
Determinación de la necesidad de la cistoscopia
Estudio selectivo de poblaciones de alto riesgo:
Grupos de exposición profesional
Grupos de drogadictos con riesgo de cáncer de vejiga
Criterios de decisión para:
Cistectomía
Resección ureteral segmentaria o nefroureterectomía
Otras indicaciones:
Detección de fistulas enterovesicales
Tumores extraurológicos que invaden las vías urinarias
Definición de quimioterápicos eficaces
Control de la eficacia de la quimioterapia

¹ CIS: carcinoma in situ.

² RTUTV: resección transuretral de un tumor vesical.

Fuente: Hemstreet y cols. 1996.

precisión aún mayor. Estos avances son posibles gracias a las nuevas tecnologías capaces de cuantificar los cambios moleculares fenotípicos y genotípicos a nivel unicelular y que, por consiguiente, permiten identificar a los individuos en riesgo. La valoración del riesgo en cada caso facilita el control estratificado y rentable de grupos elegidos para la quimioprevención dirigida.

El cáncer de vejiga tiene unos síntomas parecidos a los de una infección urinaria y puede producir disuria, frecuencia urinaria y aparición de células sanguíneas y purulentas en la orina. Dado que los síntomas de una infección urinaria pueden ser el anuncio de un tumor vesical, especialmente si se acompañan de hematuria macroscópica en pacientes mayores, es necesario confirmar la presencia de bacterias y mantenerse alerta. Si un paciente tratado de una infección urinaria no mejora inmediatamente, hay que remitirlo al urólogo para un estudio más completo.

La valoración diagnóstica del cáncer vesical exige en primer lugar una pielografía intravenosa (PIV) para descartar una posible anomalía de vías altas (pelvis renal o uréteres). Para confirmar el diagnóstico hay que examinar la vejiga con un cistoscopio y obtener varias muestras de biopsia con un instrumento con luz introducido por la uretra para determinar si el tumor es invasivo o no invasivo (es decir, papilar o CIS). Las biopsias aleatorias de la vejiga y la uretra prostática ayudan a definir la cancerización por campos y los cambios de efecto por campos. Los pacientes con trastornos no invasivos requieren un control muy estrecho, ya que están expuestos a posteriores recidivas, aunque no es frecuente que se produzca una progresión en el estadio y el grado de sus lesiones. Los pacientes que presentan un cáncer vesical de grado avanzado o que ha invadido la lámina propia corren el mismo riesgo de recidivas, pero

las probabilidades de una progresión en el estadio tumoral son mucho mayores. Debido a ello, se les suele someter a una resección transuretral y a la instilación intravesical de agentes inmuno o quimioterapéuticos. Los pacientes con tumores que han invadido la muscular propia o estructuras más profundas suelen presentar ya metástasis, y raras veces pueden recibir tratamiento conservador. Sin embargo, aunque se les practique una cistectomía total (el tratamiento estándar para el cáncer de vejiga que ha invadido el músculo vesical), un 20-60 % acaban sucumbiendo a su enfermedad, debido casi siempre a las metástasis. Cuando ya existen metástasis regionales o distantes en el momento del diagnóstico, los índices de supervivencia a los 5 años descienden al 35 y al 9 %, respectivamente, a pesar de utilizar un tratamiento agresivo. La quimioterapia sistémica del cáncer vesical metastático ha mejorado mucho, y se han comunicado índices de respuesta completa del 30 %. Estudios recientes sugieren que el empleo de la quimioterapia antes de la cistectomía puede aumentar la supervivencia en pacientes escogidos.

El estadiaje del cáncer de vejiga permite predecir el potencial biológico de progresión, metástasis o recidiva en el 70 % de los casos. Para dicho estadiaje suele precisarse la TAC para descartar las metástasis hepáticas, la gammagrafía ósea para descartar la diseminación ósea y la radiografía o la TAC de tórax para descartar las metástasis pulmonares. Hay que seguir buscando marcadores biológicos en el tumor y en la región del cáncer vesical que permitan predecir qué tumores van a metastatizar o recidivar. La accesibilidad de las células vesicales exfoliadas presentes en las muestras de orina seguramente nos permitirá utilizar marcadores biológicos para controlar las recidivas y prevenir el cáncer.

Referencias

- Committee on Biological Markers of the National Research Council. 1987. Biological markers in environmental health research. *Environ Health Persp* 74:3-9.
- Crepet, M. 1983. En *Enciclopedia de la salud y seguridad en el trabajo*. Ginebra: OIT).
- Hemstreet, G, R Bonner, R Hurst, and G O'Dowd. 1996. Cytology of bladder cancer. En *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*, dirigido por NJ Vogelzang, Wu Shipley, PT Scardino y DS Coffey. Baltimore: Williams & Wilkins.
- National Research Council. 1995. *Biological Markers in Urinary Toxicology*. Washington, DC: National Academy Press.
- Schulte, PA, K Ringen, GP Hemstreet, and E Ward. 1987. Exposure: Occupational cancer of the urinary tract. En *Occupational Cancer and Carcinogenesis*. Filadelfia: Hanley & Belfus.
- Tarloff, JB and RS Goldstein. 1994. Biochemical mechanisms of renal toxicity. En *Introduction to Biochemical Toxicology*, dirigido por E Hodgson y PE Levi. E. Norwalk, Conn.: Appleton and Lange.
- Waples, M and EM Messing. 1992. The management of stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder. En *Advances in Urology*. St. Louis: Mosby.
- Wyker, A. 1991. Standard diagnostic considerations. En *Adult and Pediatric Urology*, dirigido por JY Gillenwater et al. (3ª ed. 1996). St. Louis: Mosby.
- Otras lecturas recomendadas**
- Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC). 1982. *Some industrial chemicals and dyestuffs*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 29. Lyon: IARC.
- . 1986. *Tobacco smoking*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, No. 38. Lyon: IARC.
- . 1991. *Mycotoxins, endemic nephropathy and urinary tract tumour*. IARC Scientific Publications. Lyon: IARC.
- . 1993a. *Occupational exposures of hairdressers and barbers and personal use of hair colourants: Some hair dyes, cosmetic colourants, industrial dyestuffs and aromatic amines*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: IARC.
- . 1993b. *Some naturally occurring substances: Food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 56. Lyon: IARC.
- . 1994. *Schistosomes, liver flukes and helicobacter pylori*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: IARC.
- Bane, B, J Rao, and G Hemstreet. 1996. Pathology and staging of bladder cancer. *Semin Oncol* 23(5):546-570.
- Catalona, W. 1992. Urothelial tumours of the urinary tract. En *Cambell's Urology*, dirigido por P Walsc, A Retic y J Stamoj. Filadelfia: WB Saunders.
- Comings, KB, JG Barone, and WS Ward. 1992. Diagnosis and staging of bladder cancer. *Urol Clin N Am* 19:455-465.
- Fair, W, Z Fuks, and H Scher. 1982. Cancer of bladder. En *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, dirigido por V DeVita, S Hellman, y S Rosenberg. Filadelfia: JB Lippincott.
- Hemstreet, G, R Hurst, and NR Asal. 1993. Biologic markers in the genitourinary system. En *Molecular Epidemiology: Principles and Practices*, dirigido por PA Schulte y FP Perera. San Diego, Calif.: Academic Press.
- Higginson, J, C Muir, and N Monoz. 1992. Human cancer: Epidemiology and environmental causes. En *Cambridge Monographs on Cancer Research*. Cambridge: Cambridge Univ. Press.
- Holtzman, EJ and DA Ausiello. 1994. Nephrogenic diabetes insipidus: Causes revealed. *Hosp Pract* 29:89-93.
- Hook, J and W Hewitt. 1986. Toxic responses of the kidney. En *The Basic Science of Poisons*. Nueva York: Macmillan.
- Linehan, W, W Shipley, and W Parkinson. 1993. Cancer of the kidney and ureter. En *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, dirigido por V DeVita, S Hellman y S Rosenberg. Filadelfia: JB Lippincott.
- Pitha, JV, GP Hemstreet, NR Asal, RL Petrone, BF Trump, and FG Silva. 1987. Occupational hydrocarbon exposure and renal histopathology. *Toxicol Ind Health* 3:491-506.
- Schulte, P, K Ringen, G Hemstreet, and E Ward. 1995. Exposure: Occupational medicine. *State Art Rev*:85-107.
- Trump, B, T Jones, and B Heatfield. 1984. The biology of the kidney. En *Renal Effects of Petroleum Hydrocarbons*. Princeton: Scientific Publishers.