

UNIVERSITAT AUTÓNOMA DE BARCELONA

FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE CIRURGIA

**OBSTRUCCIÓN INFRAVESICAL Y
RETENCIÓN URINARIA AGUDA:
VALORACIÓN MORFOMÉTRICA DEL
DETRUSOR Y CORRELACIÓN
URODINÁMICA**

ARGIMIRO COLLADO SERRA

BARCELONA, 2002

UNIVERSITAT AUTÓNOMA DE BARCELONA
FACULTAT DE MEDICINA
DEPARTAMENT DE CIRURGIA

**OBSTRUCCIÓN INFRAVESICAL Y
RETENCIÓN URINARIA AGUDA:
VALORACIÓN MORFOMÉTRICA DEL
DETRUSOR Y CORRELACIÓN
URODINÁMICA**

Tesis presentada por
Argimiro Collado Serra
para optar al grado de
Doctor en Medicina y Cirugía

Barcelona, 2002

A mi familia y a mi mujer, aliento constante.

AGRADECIMIENTOS

Todos aquellos que me conocen sabrán lo que mucho que me ha costado este capítulo, es mas, comprenderán que ha sido el más difícil. Dificultad y angustia derivada del miedo a dejarme a alguien en el tintero y de no saber corresponder en la justa medida a todos los que me han ayudado. Ruego a las personas no citadas que me sepan perdonar y a todos los presentes que acojan con cariño estas palabras de agradecimiento. Y como dice la máxima, el orden de los factores no altera el producto.

En fin, me gustaría agradecer:

A mi mujer Amparo, sin su cariño y comprensión este trabajo no hubiera sido posible.

A mis padres. Su educación, amor y ánimo continuo han sido vitales.

A mi hermano Pau, ejemplo constante de superación y bálsamo en los momentos difíciles.

Al Profesor Gelabert, por haberme brindado todo su apoyo y aportado su valiosa experiencia y conocimiento desde el primer momento. Ha sido un verdadero placer trabajar con mi paisano y espero que sea el punto de partida de futuros trabajos.

Al Dr. Batista, Emilio. Por haberme presentado hace años a la que sería mi segunda novia, "la Tesis". Por haber creído desde el primer momento en mi relación con ella y por haberme hecho creer a mi. Gracias por el apoyo y ánimo constante y por la increíble cantidad de cosas que he aprendido durante este tiempo.

Al Dr. Corominas, a la Dra. Mariñoso y al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital del Mar, por poner a mi alcance todos su conocimientos y equipo, y enseñarme a conocer mejor la morfometría.

A Merçé y Teresa. Por su trabajo infatigable, impecable y desinteresado en los estudios urodinámicos. Por su excelente carácter y buen humor que se transmite día a día.

A la Dra. Baiget, a Carolina Soler y a todo el Servicio de Genética del Hospital Sant Pau, por su colaboración y ayuda en la logística de laboratorio.

A Sheila y Mireia. Por mimar mis muestras, ayudarme a solventar los problemas con las preparaciones de histología y por vuestra excelente compañía.

Al Dr. Oliver y a Diego Torres, mis estadísticos. Por su excelente trabajo a la hora de dar sentido a esta vorágine de datos.

Al Dr. Arañó y al Servicio de Urodinamia de la Fundación Puigvert. Por haberme iniciado y formado en el conocimiento funcional de la vejiga.

Al Dr. Salvador y a la antigua Unidad de Endoscopia de la Fundación Puigvert. Por haberme formado como endoscopista, el campo más atractivo de nuestra especialidad.

Al Dr. Villavicencio, Jefe de Servicio de la Fundación Puigvert. Por haberme apoyado en este y en anteriores proyectos y por confiar en mi trabajo.

Al Dr. Vicente, mi primer jefe. Por haber facilitado en todo momento la elaboración de mi trabajo.

A todos mis compañeros y sobre todo amigos residentes y a todos los adjuntos de la Fundación Puigvert. Por su siempre desinteresada colaboración en quirófano y por prestarme parte de su valioso e irrecuperable tiempo, tanto en la valoración de los enfermos hospitalizados como en el seguimiento ambulatorio.

A Anna, excelente uróloga y mejor amiga. Por su estímulo y ánimo continuo.

A Violeta, Elena, Juan Antonio, Carlos, Paco y Ernesto, ilustres urólogos, compañeros y amigos ilicitanos. Por haber guardado con resignación mis ausencias doctorales. Y al Dr. García López, mi jefe, por haberlas respetado, comprendido y apoyado.

A Toni, mi informático de cabecera. Héroe cibernético y excelente amigo, siempre dispuesto a solventar mis problemas con el ordenador.

A Muia Palou, del Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Barcelona. Por guiarme con paciencia y buen humor por el complicado mundo burocrático académico.

A la Fundación para la Investigación en Urología, ya que gracias a la Beca "Juan Naval" para la Investigación en Neurourología concedida en 1.999 ha sido posible realizar gran parte de este trabajo.

Y por último a los pacientes. Porque no existe nada más gratificante en nuestra profesión que tratar con ellos, aunque a veces nos parezca lo contrario.

RESUMEN

OBSTRUCCIÓN INFRAVESICAL Y RETENCIÓN URINARIA AGUDA: VALORACIÓN MORFOMÉTRICA DEL DETRUSOR Y CORRELACIÓN URODINÁMICA

OBJETIVOS

Los objetivos eran estudiar la fiabilidad y reproductibilidad de la morfometría del detrusor mediante la valoración del diámetro del miocito y la cuantificación de la ratio colágeno/músculo, estudiar las diferencias entre pacientes con obstrucción infravesical y los varones control y analizar las diferencias, tanto morfológicas como funcionales, de los pacientes obstruidos en función del antecedente de retención urinaria aguda.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo sobre 62 pacientes que se dividieron en tres grupos, pacientes con clínica y diagnóstico urodinámico de obstrucción infravesical (grupo Obstrucción), pacientes con clínica y diagnóstico urodinámico de obstrucción infravesical y antecedentes de episodio de retención urinaria aguda (grupo RAO) y pacientes sin obstrucción infravesical (grupo Control). El estudio fue aprobado por el Comité de Ensayos e Investigación Clínica de la Fundación Puigvert y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para participar en él. Como valoración funcional se realizó un cuestionario de síntomas (IPSS y Calidad de vida) y un estudio urodinámico. El estudio morfométrico se realizó a partir de muestras de detrusor obtenidas durante la resección transuretral (RTU) de próstata (pacientes del grupo Obstrucción y RAO) y RTU de tumor vesical inicial (grupo Control). Tras digitalización de la imagen de microscopía óptica, se valoró el diámetro del miocito y la relación o ratio entre colágeno y músculo (interfascicular y pericelular). Finalmente se realizó un estudio evolutivo funcional temprano a los 6 meses de la cirugía desobstructiva.

RESULTADOS

Se valoraron 62 pacientes, con una edad media de 63 años. Los pacientes con obstrucción infravesical y antecedentes de RAO tenían una menor puntuación en la escala de síntomas y un mayor residuo postmiccional en la flujometría. En la valoración morfométrica, los pacientes con obstrucción infravesical (grupo Obstrucción y RAO) tenían un mayor diámetro del miocito (hipertrofia), así como una mayor ratio colágeno/músculo (fibrosis). Entre el grupo Obstrucción y RAO no se observaron diferencias en el diámetro del miocito y si un mayor infiltrado de colágeno pericelular en el grupo RAO. Tras la cirugía desobstructiva no se observaron diferencias evolutivas entre los pacientes del grupo Obstrucción y RAO. Existía una relación entre el diámetro del miocito y la recuperación funcional, pero no con la ratio colágeno/músculo.

CONCLUSIONES

La morfometría del detrusor mediante medición del diámetro del miocito y cuantificación de la ratio colágeno/músculo es una técnica fiable y reproducible. En la obstrucción infravesical existe una hipertrofia del miocito y una fibrosis del detrusor. Existen diferencias morfométricas en los pacientes con obstrucción infravesical en función del antecedente de retención urinaria aguda y no existen diferencias funcionales previas a la cirugía desobstructiva ni en la evolución postoperatoria temprana.

"Allí donde hay una voluntad hay un camino"

Robert Tezzenas du Montcel

ÍNDICE

ÍNDICE DE TEXTO

<u>1. INTRODUCCIÓN</u>	22
<u>2. FUNDAMENTOS</u>	24
<u>2.1. INTRODUCCIÓN</u>	25
<u>2.2. MORFOLOGÍA NORMAL DEL DETRUSOR</u>	26
<u>2.2.1. MIOCITO</u>	26
<u>2.2.1.1. Descripción anatómica</u>	26
<u>2.2.1.2. Morfometría del detrusor</u>	27
<u>2.2.2. MATRIZ EXTRACELULAR</u>	28
<u>2.2.2.1. Colágeno</u>	28
<u>2.2.2.2. Elastina</u>	31
<u>2.2.3. LÁMINA PROPIA</u>	32
<u>2.2.4. INERVACIÓN</u>	33
<u>2.2.5. VASCULARIZACIÓN</u>	34
<u>2.3. FISIOLOGÍA NORMAL DEL DETRUSOR</u>	35
<u>2.3.1. FASE DE LLENADO</u>	35
<u>2.3.2. FASE DE VACIADO</u>	35
<u>2.4. ALTERACIONES MORFOLÓGICAS ATRIBUIBLES A LA EDAD</u>	36
<u>2.4.1. ALTERACIONES DEL MIOCITO</u>	36
<u>2.4.2. ALTERACIONES DEL COLÁGENO</u>	36
<u>2.4.3. ALTERACIONES DE LA ELASTINA</u>	37
<u>2.4.4. ALTERACIONES DE LA INERVACIÓN</u>	37
<u>2.5. ALTERACIONES FUNCIONALES ATRIBUIBLES A LA EDAD</u>	38
<u>2.5.1. SÍNTOMAS</u>	38
<u>2.5.2. ALTERACIONES URODINÁMICAS</u>	38
<u>2.6. ALTERACIÓN FUNCIONAL DEL DETRUSOR EN LA OBSTRUCCIÓN INFRAVESICAL</u>	39
<u>2.6.1. SINTOMATOLOGÍA</u>	39
<u>2.6.2. ESTUDIO URODINÁMICO</u>	39
<u>2.6.2.1. Flujometría</u>	39
<u>2.6.2.2. Residuo postmiccional</u>	40
<u>2.6.2.3. Cistometría</u>	40
<u>2.6.2.4. Estudio presión/flujo</u>	40
<u>2.6.3. CIRUGÍA DESOBSTRUCTIVA: RESECCIÓN TRANSURETRAL PROSTÁTICA</u>	41
<u>2.6.3.1. Indicaciones</u>	41
<u>2.6.3.2. Morbi-mortalidad</u>	41
<u>2.6.3.3. Evolución postoperatoria</u>	41

<u>2.7. ALTERACIÓN MORFOLÓGICA DEL DETRUSOR EN LA OBSTRUCCIÓN INFRAVESICAL</u>	42
<u>2.7.1. HIPERTROFIA E HIPERPLASIA DEL DETRUSOR</u>	42
<u>2.7.1.1. Determinación del diámetro del miocito</u>	42
<u>2.7.1.2. Trabeculación de la pared vesical</u>	43
<u>2.7.1.3. Grosor de la pared vesical</u>	43
<u>2.7.1.4. Alteraciones funcionales de la hipertrofia del detrusor</u>	44
<u>2.7.2. COLÁGENO</u>	45
<u>2.7.2.1. Depósito de colágeno en las vejigas hipertróficas</u>	45
<u>2.7.2.2. Síntesis de colágeno</u>	49
<u>2.7.2.3. Fisiopatología del acúmulo de colágeno</u>	49
<u>2.7.2.4. Alteración en vejigas con baja acomodación</u>	50
<u>2.7.2.5. Alteración en vejigas con inestabilidad del detrusor</u>	50
<u>2.7.3. ELASTINA</u>	52
<u>2.7.3.1. Depósito alterado de elastina en pacientes obstruidos</u>	52
<u>2.7.3.2. Depósito alterado en vejigas con baja acomodación</u>	53
<u>2.7.4. RATIO COLÁGENO/MÚSCULO LISO</u>	54
<u>2.7.4.1. Medición de la ratio colágeno/músculo</u>	54
<u>2.7.4.2. Hallazgos en pacientes con obstrucción infravesical</u>	55
<u>2.8. RETENCION URINARIA AGUDA</u>	58
<u>2.8.1. EPIDEMIOLOGÍA</u>	58
<u>2.8.2. FACTORES DE RIESGO</u>	59
<u>2.8.3. HALLAZGOS CLÍNICOS</u>	60
<u>2.8.4. HALLAZGOS URODINÁMICOS</u>	61
<u>2.8.4.1. Fase de llenado</u>	61
<u>2.8.4.2. Fase de vaciado</u>	61
<u>2.8.5. ALTERACIONES MORFOLÓGICAS DEL DETRUSOR</u>	62
<u>2.8.5.1. Alteraciones morfológicas en estudios experimentales</u>	62
<u>2.8.5.2. Alteraciones morfológicas en humanos</u>	62
<u>2.8.6. EVOLUCION POSTOPERATORIA</u>	63
<u>2.8.6.1. Hallazgos clínicos</u>	63
<u>2.8.6.2. Hallazgos urodinámicos</u>	63
<u>2.8.6.3. Factores de mal pronóstico en la evolución postoperatoria</u>	64
<u>3. HIPÓTESIS</u>	66
<u>4. OBJETIVOS</u>	68
<u>5. PACIENTES Y MÉTODOS</u>	70
<u>5.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN E INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO</u>	71
<u>5.1.1. SELECCIÓN POR GRUPOS</u>	71
<u>5.1.1.1. GRUPO OBSTRUCCIÓN</u>	71
<u>5.1.1.2. GRUPO RAO</u>	72
<u>5.1.1.3. GRUPO CONTROL</u>	72
<u>5.1.2. INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO</u>	73

<u>5. 2. VALORACIÓN DEL PACIENTE</u>	76
<u>5.2.1. SINTOMATOLOGÍA</u>	76
<u>5.2.1.1. SÍNTOMAS DEL TRAMO URINARIO INFERIOR</u>	76
<u>5.2.1.2. CUESTIONARIO IPSS</u>	77
<u>5.2.1.3. PREGUNTA DE CALIDAD DE VIDA</u>	78
<u>5.2.2. ESTUDIO URODINÁMICO</u>	79
<u>5.2.2.1. METODOLOGÍA</u>	79
<u>5.2.2.2. FLUJOMETRÍA</u>	79
<u>5.2.2.3. CISTOMETRÍA Y ESTUDIO DE PRESIÓN/FLUJO</u>	80
<u>5.2.2.4. PARÁMETROS Y DEFINICIONES</u>	81
<u>5.2.3. CIRUGÍA</u>	86
<u>5.2.3.1. PROSTATOTOMÍA</u>	86
<u>5.2.3.2. RESECCIÓN TRANSURETRAL DE PRÓSTATA</u>	86
<u>5.2.3.3. RESECCIÓN TRANSURETRAL DE TUMOR VESICAL INICIAL</u>	86
<u>5.2.3.4. CUIDADOS POSTOPERATORIOS</u>	86
<u>5.2.4. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO</u>	87
<u>5.2.4.1. OBTENCIÓN DE LA BIOPSIA VESICAL PARA ESTUDIO</u>	87
<u>5.2.4.2. MEDICIÓN DEL DIÁMETRO CELULAR</u>	90
<u>5.2.4.3. MEDICIÓN DE LA RATIO COLÁGENO/MÚSCULO</u>	91
<u>5. 3. CRONOLOGÍA DEL ESTUDIO</u>	96
<u>5.3.1. VISITA INICIAL</u>	96
<u>5.3.1.1. Anamnesis</u>	96
<u>5.3.1.2. Síntomas del tramo urinario inferior</u>	96
<u>5.3.1.3. Cuestionario IPSS y pregunta de Calidad de vida</u>	96
<u>5.3.1.4. Estudio urodinámico inicial</u>	96
<u>5.3.2. CIRUGÍA</u>	96
<u>5.3.3. VISITA CONTROL</u>	97
<u>5.3.3.1. Evolución postoperatoria</u>	97
<u>5.3.3.2. Anamnesis</u>	97
<u>5.3.3.3. Síntomas del tramo urinario inferior</u>	97
<u>5.3.3.4. Cuestionario IPSS y pregunta de Calidad de vida</u>	97
<u>5.3.3.5. Estudio urodinámico de control</u>	97
<u>5.3.4. ESQUEMA DE TRABAJO</u>	97
<u>5. 4. METODOS ESTADÍSTICOS</u>	98
<u>5.4.1. TIPOS DE DATOS</u>	98
<u>5.4.1.1. Variables cuantitativas</u>	98
<u>5.4.1.2. Variables cualitativas</u>	98
<u>5.4.2. DESCRIPCIÓN Y FUNDAMENTO DE LAS PRUEBAS ESTADÍSTICAS UTILIZADAS</u>	98
<u>6. RESULTADOS</u>	100
<u>6.1. DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIABLES</u>	101
<u>6.2. PERIODO DE ESTUDIO</u>	102
<u>6.3. PACIENTES INCLUIDOS</u>	102

<u>6.4. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS</u>	103
6.4.1. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS MÉDICOS.....	103
6.4.2. ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS.....	103
<u>6.5. SINTOMATOLOGÍA EN VISITA INICIAL</u>	104
6.5.1. GRUPO CONTROL.....	104
6.5.2. GRUPO OBSTRUCCIÓN.....	104
6.5.3. GRUPO RAO.....	104
6.5.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	105
<u>6.6. VALORACION URODINÁMICA INICIAL</u>	106
6.6.1. FLUJOMETRÍA FISIOLÓGICA.....	106
6.6.1.1. <i>Grupo Control</i>	106
6.6.1.2. <i>Grupo Obstrucción y grupo RAO</i>	106
6.6.2. CISTOMETRÍA.....	107
6.6.2.1. <i>Diagnóstico de la fase de llenado</i>	107
6.6.2.2. <i>Inestabilidad vesical aislada por grupos</i>	107
6.6.2.3. <i>Parámetros de la fase de llenado</i>	108
6.6.3. ESTUDIO PRESIÓN/FLUJO.....	109
6.6.3.1. <i>Diagnóstico de la fase de vaciado</i>	109
6.6.3.2. <i>Parámetros de la fase de vaciado</i>	109
6.6.4. ESCAPE DURANTE EL EUD.....	110
6.6.4.1. <i>Grupo Obstrucción</i>	110
6.6.4.2. <i>Grupo RAO</i>	110
<u>6.7. INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA</u>	111
6.7.1. GRUPO CONTROL.....	111
6.7.2. GRUPO OBSTRUCCIÓN Y GRUPO RAO.....	111
6.7.3. COMPLICACIONES.....	111
<u>6.8. BIOPSIA VESICAL</u>	111
<u>6.9. DIÁMETRO DEL MIOCITO</u>	112
6.9.1. DIÁMETRO MEDIO.....	112
6.9.2. DIÁMETRO MÁXIMO Y MÍNIMO.....	113
<u>6.10. DIÁMETRO DEL MIOCITO Y EDAD</u>	114
<u>6.11. RATIO COLÁGENO/MÚSCULO</u>	115
6.11.1. CASOS EVALUADOS.....	115
6.11.2. RATIO COLÁGENO/MÚSCULO A 10 AUMENTOS.....	117
6.11.3. RATIO COLÁGENO/MÚSCULO A 40 AUMENTOS.....	119
6.11.4. CORRELACIÓN RATIO 10 / RATIO 40.....	122
<u>6.12. RATIO COLÁGENO/MÚSCULO Y EDAD</u>	123
<u>6.13. INESTABILIDAD DEL DETRUSOR Y RATIO COLÁGENO/MÚSCULO</u>	123
6.13.1. DESCRIPTIVA.....	123
6.13.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO UNIVARIANTE PARA LOS DOS GRUPOS.....	124
6.13.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO UNIVARIANTE ENTRE GRUPOS.....	124

<u>6.14. CORRELACION ENTRE DIÁMETRO DEL MIOCITO, RATIO COLAGENO/MUSCULO Y ESTUDIO INICIAL</u>	125
<u>6.14.1. CORRELACIÓN ENTRE DIÁMETRO Y RATIO COLÁGENO/MÚSCULO</u>	125
<u>6.14.2. CORRELACIÓN ENTRE DIÁMETRO Y PARÁMETROS DEL ESTUDIO INICIAL</u>	125
<u>6.15. CORRELACIÓN ENTRE RATIO COLÁGENO/MÚSCULO Y ESTUDIO INICIAL</u>	126
<u>6.15.1. GRUPO OBSTRUCCIÓN Y RAO</u>	126
<u>6.15.1.1. Ratio colágeno/músculo 10x</u>	126
<u>6.15.1.2. Ratio colágeno/músculo 40x</u>	126
<u>6.15.2. GRUPO OBSTRUCCIÓN</u>	127
<u>6.15.2.1. Ratio colágeno/músculo 10x</u>	127
<u>6.15.2.2. Ratio colágeno/músculo 40x</u>	127
<u>6.15.3. GRUPO RAO</u>	128
<u>6.15.3.1 Ratio colágeno/músculo 10x</u>	128
<u>6.15.3.2. Ratio colágeno/músculo 40x</u>	128
<u>6.16. EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA</u>	129
<u>6.17. VISITA CONTROL</u>	129
<u>6.17.1. VISITA</u>	129
<u>6.17.2. FLUJOMETRÍA FISIOLÓGICA</u>	129
<u>6.17.3. CISTOMETRÍA Y PRESIÓN/FLUJO</u>	129
<u>6.18. SINTOMATOLOGÍA EN VISITA CONTROL</u>	130
<u>6.18.1. GRUPO OBSTRUCCIÓN</u>	130
<u>6.18.2. GRUPO RAO</u>	130
<u>6.18.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO</u>	130
<u>6.18.4. COMPARACIÓN DE SÍNTOMAS</u>	130
<u>6.19. VALORACION URODINÁMICA DE CONTROL</u>	131
<u>6.19.1. FLUJOMETRÍA FISIOLÓGICA</u>	131
<u>6.19.1.1. Parámetros de la flujometría fisiológica</u>	131
<u>6.19.1.2. Modificación de los parámetros tras la cirugía</u>	132
<u>6.19.2. CISTOMETRÍA</u>	134
<u>6.19.2.1. Diagnóstico de la fase de llenado</u>	134
<u>6.19.2.2. Inestabilidad vesical por grupos</u>	134
<u>6.19.2.3. Parámetros de la fase de llenado</u>	135
<u>6.19.2.4. Comparación entre ambos estudios</u>	135
<u>6.19.3. ESTUDIO PRESIÓN/FLUJO</u>	139
<u>6.19.3.1. Diagnóstico de la fase de vaciado</u>	139
<u>6.19.3.2. Parámetros de la fase de vaciado</u>	140
<u>6.19.3.3. Comparación entre ambos estudios</u>	140
<u>6.19.4. ESCAPE DURANTE EL ESTUDIO</u>	142
<u>6.19.4.1. Grupo Obstrucción</u>	142
<u>6.19.4.1. Grupo RAO</u>	142

6.20. INESTABILIDAD VESICAL EN ESTUDIO CONTROL	143
6.20.1. RATIO COLÁGENO/MÚSCULO E INESTABILIDAD DEL DETRUSOR	143
6.20.2. RATIO COLÁGENO/MÚSCULO E INESTABILIDAD DEL DETRUSOR ENTRE GRUPOS	143
6.20.3. DESAPARICIÓN DE LA INESTABILIDAD VESICAL POR GRUPOS	144
6.20.4. DESAPARICIÓN DE LA INESTABILIDAD VESICAL Y RATIO	145
6.21. MORFOMETRIA DEL DETRUSOR Y ESTUDIO CONTROL	145
6.21.1. CORRELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS MORFOMÉTRICOS Y ESTUDIO CONTROL	145
6.21.1.1. <i>Diámetro del miocito</i>	145
6.21.1.2. <i>Ratio colágeno/músculo</i>	146
6.21.2. CORRELACIÓN ENTRE PARÁMETROS MORFOMÉTRICOS Y MODIFICACIÓN DEL ESTUDIO URODINÁMICO	146
6.21.2.1. <i>Diámetro del miocito</i>	146
6.21.2.2. <i>Ratio colágeno/músculo</i>	147
7. DISCUSIÓN	148
7.1. INTRODUCCIÓN	149
7.1.1. EPIDEMIOLOGÍA	149
7.1.2. GRUPO CONTROL	150
7.1.2.1. <i>Consideraciones éticas</i>	150
7.1.2.2. <i>Biopsia vesical</i>	150
7.1.2.3. <i>Decisión del grupo control</i>	150
7.1.3. FISIOPATOLOGÍA DEL EPISODIO DE RAO	151
7.2. SINTOMATOLOGÍA INICIAL	153
7.2.1. TIEMPO DE EVOLUCIÓN	153
7.2.2. MEDICIÓN DE LA SEVERIDAD DE LOS SÍNTOMAS	153
7.2.3. RAO Y FACTORES DE RIESGO	156
7.2.4. RECUPERACIÓN DE LA MICCIÓN TRAS UN EPISODIO DE RAO	157
7.3. VALORACIÓN FISIOLÓGICA INICIAL	158
7.3.1. RESIDUO POSTMICCIONAL	158
7.3.2. ESTUDIO URODINÁMICO	159
7.3.2.1. <i>Estudio urodinámico en pacientes asintomáticos</i>	159
7.3.2.2. <i>Diferencias atribuibles a la edad</i>	160
7.3.2.3. <i>Hallazgos en el estudio urodinámico</i>	160
7.3.3. DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES OBSTRUIDOS Y PACIENTES CON RETENCIÓN URINARIA AGUDA	162
7.4. VALORACIÓN MORFOMÉTRICA INICIAL	163
7.4.1. MORFOMETRÍA: ASPECTOS TÉCNICOS	163
7.4.1.1. <i>Obtención de la muestra</i>	163
7.4.1.2. <i>Localización de la toma</i>	163
7.4.1.3. <i>Eficacia de la técnica</i>	164
7.4.2. HISTORIA EVOLUTIVA DEL DETRUSOR EN LA OBSTRUCCIÓN INFRAVESICAL	165
7.4.3. MIOCITO	166

7.4.4. COLÁGENO.....	168
7.4.4.1. <i>Utilidad de la medición de la ratio colágeno/músculo</i>	168
7.4.4.2. <i>Alteración de la ratio colágeno/músculo</i>	169
7.4.4.3. <i>Ratio y edad</i>	170
7.4.4.4. <i>Síntesis del colágeno</i>	170
7.4.4.5. <i>Ratio colágeno/músculo y diámetro del miocito</i>	170
<u>7.5. RELACIÓN ENTRE LOS HALLAZGOS MORFOLÓGICOS Y FISIOLÓGICOS</u>	171
7.5.1. ESTUDIOS COMPARATIVOS.....	171
7.5.1.1. <i>Parámetros macroscópicos y valoración urodinámica</i>	171
7.5.1.2. <i>Parámetros microscópicos y estudio urodinámico</i>	172
7.5.2. CORRELACIONES DE LA RATIO COLÁGENO/MÚSCULO.....	173
<u>7.6. CIRUGÍA</u>	174
7.6.1. INTENCIÓN DE TRATAMIENTO.....	174
7.6.2. COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO.....	175
<u>7.7. EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA</u>	176
7.7.1. <u>CAMBIOS DE LA SINTOMATOLOGÍA TRAS LA CIRUGÍA</u>	176
7.7.2. <u>CAMBIOS FISIOLÓGICOS</u>	177
7.7.3. <u>CAMBIOS MORFOLÓGICOS TRAS LA CIRUGÍA</u>	178
<u>8. CONCLUSIONES</u>	179
<u>9. BIBLIOGRAFÍA</u>	182

ÍNDICE DE TABLAS

<u>TABLA F-I. PORCENTAJE DEL CONTENIDO GLOBAL DE COLÁGENO.</u>	29
<u>TABLA F-II. CARACTERÍSTICAS DEL TIPO DE COLÁGENO TRAS TINCIÓN DE ROJO PICROSIRIUS Y OBSERVACIÓN AL MICROSCOPIO CON LUZ POLARIZADA.</u>	30
<u>TABLA F-III. RECEPTORES DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO IMPLICADOS EN EL TRAMO URINARIO INFERIOR.</u>	33
<u>TABLA F-IV. POSIBLES NEUROTRANSMISORES DE LOS MECANISMOS NO- COLINÉRGICOS NO-ADRENÉRGICOS Y SU PROBABLE EFECTO A NIVEL DE DETRUSOR.</u>	34
<u>TABLA F-V. PREVALENCIA DE SÍNTOMAS EN DOS POBLACIONES DE EDAD SEGÚN SEXO.</u>	38
<u>TABLA F-VI. CORRELACIÓN FLUJOMETRÍA FISIOLÓGICA-ESTUDIO PRESIÓN-FLUJO.</u>	39
<u>TABLA F-VII. INDICACIONES DE LA RTUP.</u>	41
<u>TABLA F-VIII. LONGITUD DE LA CÉLULA Y NÚCLEO SEGÚN GRUPOS.</u>	42
<u>TABLA F-IX. COMPARACIÓN ENTRE EL PESO VESICAL ESTIMADO ANTES Y DESPUÉS DE LA CIRUGÍA Y SU CORRELACIÓN CON EL FLUJO MÁXIMO.</u>	44
<u>TABLA F-X. CONTENIDO TOTAL Y CONCENTRACIÓN RELATIVA DE COLÁGENO EN RELACIÓN AL PESO SECO.</u>	45
<u>TABLA F-XI. CONTENIDO TOTAL DE COLÁGENO Y ELASTINA SEGÚN EDAD Y PATOLOGÍA.</u>	46
<u>TABLA F-XII. ANÁLISIS DEL ÁREA RELATIVA DE COLÁGENO, ELASTINA Y MÚSCULO.</u>	51
<u>TABLA F-XIII. DENSIDAD DE ÁREAS NERVIOSAS Y MUSCULARES SEGÚN GRUPOS.</u>	51
<u>TABLA F-XIV. CONTENIDO TOTAL DE COLÁGENO Y ELASTINA SEGÚN EDAD Y PATOLOGÍA.</u>	52
<u>TABLA F-XV. RESIDUO DE AMINOÁCIDOS POR 1.000 RESIDUOS.</u>	53
<u>TABLA F-XVI. COMPARACIÓN DE RATIOS SEGÚN EL PESO VESICAL ECOGRÁFICO.</u>	56
<u>TABLA F-XVII. COMPARACIÓN DE RATIOS SEGÚN EL PESO VESICAL.</u>	56
<u>TABLA F-XVIII. RATIO COLÁGENO-MÚSCULO SEGÚN GRUPOS DE EDAD.</u>	57
<u>TABLA F-XIX. RATIO COLÁGENO-MÚSCULO SEGÚN GRUPOS DE EDAD.</u>	57
<u>TABLA F-XX. DESENCADENANTES DE UN EPISODIO DE RAO.</u>	59
<u>TABLA F-XXI. RIESGO RELATIVO DE PADECER UN EPISODIO DE RAO SEGÚN EL GRUPO DE PACIENTES.</u>	60
<u>TABLA F-XXII. HALLAZGOS PREOPERATORIOS EN PACIENTES CON RAO.</u>	61
<u>TABLA F-XXIII. FASE DE VACIADO (EUD).</u>	61
<u>TABLA F-XXIV. INCIDENCIA DE COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS SEGÚN LOS FACTORES DE RIESGO.</u>	63
<u>TABLA F-XXV. ESTUDIO URODINÁMICO PREOPERATORIO SEGÚN RESULTADO DE LA CIRUGÍA DESOBSTRUCTIVA.</u>	64
<u>TABLA F-XXVI. COMPARACIÓN DE PARÁMETROS EN LOS PACIENTES CON BUENA Y MALA EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA A LOS 3 MESES.</u>	65
<u>TABLA P-I. CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA CISTITIS.</u>	71
<u>TABLA P-II. UNIDADES DE VALORACIÓN DE LA SINTOMATOLOGÍA DEL TRAMO INFERIOR.</u>	76
<u>TABLA P-III. CORRELACIÓN DEL NUMERO DE A/G CON EL DIAGNOSTICO DEL ESTUDIO P/F SEGÚN RECOMENDACIONES DE ICS.</u>	84

<u>TABLA P-IV. RESULTADO OBTENIDO TRAS LA TINCIÓN EN TRICRÓMICO DE MASSON.</u>	88
<u>TABLA P-V. COMPOSICIÓN DE LAS SOLUCIONES DE TRABAJO.</u>	89
<u>TABLA P-VI. COMPOSICIÓN DE LAS SOLUCIONES DE TRABAJO.</u>	89
<u>TABLA P-VII. COMPOSICIÓN DE LAS SOLUCIONES DE TRABAJO.</u>	89
<u>TABLA P-VIII. ESQUEMA DE TRABAJO.</u>	97
<u>TABLA R-I. DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIABLES.</u>	101
<u>TABLA R-II. EDAD POR GRUPOS.</u>	102
<u>TABLA R-III. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS MÁS RELEVANTES.</u>	103
<u>TABLA R-IV. MOTIVO DE CONSULTA INICIAL.</u>	104
<u>TABLA R-V. CARACTERÍSTICAS DEL EPISODIO DE RETENCIÓN DEL GRUPO RAO</u>	104
<u>TABLA R-VI. SINTOMATOLOGÍA SEGÚN GRUPOS.</u>	105
<u>TABLA R-VII. SINTOMATOLOGÍA SEGÚN GRUPOS.</u>	105
<u>TABLA R-VIII. HALLAZGOS DE LA FLUJOMETRÍA EN EL GRUPO CONTROL.</u>	106
<u>TABLA R-IX. HALLAZGOS DE LA FLUJOMETRÍA EN EL GRUPO OBSTRUCCIÓN Y RAO.</u>	106
<u>TABLA R-X. HALLAZGOS DE LA FASE DE LLENADO EN EL ESTUDIO INICIAL.</u>	107
<u>TABLA R-XI. HALLAZGOS DE LA FASE DE LLENADO POR GRUPOS.</u>	107
<u>TABLA R-XII. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN LA PRESENCIA O AUSENCIA DE INESTABILIDAD DEL DETRUSOR EN LA FASE DE LLENADO.</u>	107
<u>TABLA R-XIII. VALORES OBTENIDOS EN LA FASE DE LLENADO SEGÚN GRUPOS.</u>	108
<u>TABLA R-XIV. VALORES OBTENIDOS EN LA FASE DE LLENADO SEGÚN GRUPOS.</u>	108
<u>TABLA R-XV. HALLAZGOS DE LA FASE DE VACIADO EN EL EUD INICIAL.</u>	109
<u>TABLA R-XVI. HALLAZGOS DE LA FASE DE VACIADO POR GRUPOS.</u>	109
<u>TABLA R-XVII. VALORES OBTENIDOS EN LA FASE DE VACIADO SEGÚN GRUPOS.</u>	109
<u>TABLA R-XVIII. INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS PRACTICADAS.</u>	111
<u>TABLA R-XIX. DIÁMETRO CELULAR SEGÚN GRUPOS.</u>	112
<u>TABLA R-XX. TEST DE ANOVA Y COMPARACIONES MÚLTIPLES ENTRE GRUPOS PARA EL DIÁMETRO MEDIO (TEST DE TAMHANE).</u>	112
<u>TABLA R-XXI. TEST DE ANOVA Y COMPARACIONES MÚLTIPLES ENTRE GRUPOS SEGÚN EL DIÁMETRO.</u>	113
<u>TABLA R-XXII. CORRELACIÓN ENTRE DIÁMETRO Y EDAD SEGÚN GRUPOS.</u>	114
<u>TABLA R-XXIII. CAUSAS DE ALTERACIÓN DE LA RATIO COLÁGENO/MÚSCULO.</u>	115
<u>TABLA R-XXIV. RATIO COLÁGENO/MÚSCULO A 10 AUMENTOS SEGÚN GRUPO.</u>	117
<u>TABLA R-XXV. TEST DE ANOVA Y COMPARACIONES MÚLTIPLES (TEST DE TAMHANE) ENTRE GRUPOS PARA RATIO CM 10X.</u>	117
<u>TABLA R-XXVI. RATIO CM 40X SEGÚN GRUPOS.</u>	119
<u>TABLA R-XXVII. TEST DE ANOVA Y COMPARACIONES MÚLTIPLES ENTRE GRUPOS.</u>	119
<u>TABLA R-XXVIII. CORRELACIÓN ENTRE RATIO CM Y EDAD SEGÚN GRUPOS.</u>	123
<u>TABLA R-XXIX. RATIO COLÁGENO/MÚSCULO SEGÚN INESTABILIDAD DEL DETRUSOR.</u>	123
<u>TABLA R-XXX. RATIO COLÁGENO/MÚSCULO SEGÚN ID Y GRUPO.</u>	123
<u>TABLA R-XXXI. RELACIÓN ENTRE RATIO CM Y PRESENCIA O AUSENCIA DE CI (PRUEBA T PARA MUESTRAS INDEPENDIENTES).</u>	124
<u>TABLA R-XXXII. RELACIÓN ENTRE RATIO Y PRESENCIA O AUSENCIA DE CI SEGÚN GRUPOS (PRUEBA U DE MANN-WHITNEY).</u>	124
<u>TABLA R-XXXIII. CORRELACIÓN DEL DIÁMETRO MEDIO DEL MIOCITO CON LA RATIO CM.</u>	125

<u>TABLA R-XXXIV. CORRELACIÓN DEL DIÁMETRO MEDIO DEL MIOCITO Y</u>	
<u>PARÁMETROS DEL ESTUDIO INICIAL.</u>	125
<u>TABLA R-XXXV. CORRELACIÓN DE LA RATIO CM 10X CON EL ESTUDIO INICIAL.</u>	126
<u>TABLA R-XXXVI. CORRELACIÓN DE LA RATIO CM 40X CON EL ESTUDIO INICIAL.</u>	126
.....	
<u>TABLA R-XXXVII. CORRELACIÓN DE LA RATIO CM 10X CON EL ESTUDIO INICIAL.</u>	127
.....	
<u>TABLA R-XXXVIII. CORRELACIÓN DE LA RATIO CM 40X CON EL ESTUDIO INICIAL.</u>	127
.....	
<u>TABLA R-XXXIX. CORRELACIÓN DE LA RATIO CM 10X CON EL ESTUDIO INICIAL.</u>	128
<u>TABLA R-XL. CORRELACIÓN DE LA RATIO CM 40X CON LOS PARÁMETROS DEL</u>	
<u>ESTUDIO INICIAL.</u>	128
<u>TABLA R-XLI. SINTOMATOLOGÍA SEGÚN GRUPOS EN VISITA CONTROL.</u>	130
<u>TABLA R-XLII. DATOS COMPARATIVOS ENTRE VISITA INICIAL Y FINAL SEGÚN</u>	
<u>GRUPOS.</u>	130
<u>TABLA R-XLIII. HALLAZGOS DE LA FLUJOMETRÍA EN GRUPO OBSTRUCCIÓN Y RAO.</u>	131
.....	
<u>TABLA R-XLIV. HALLAZGOS DE LA FLUJOMETRÍA EN EL GRUPO OBSTRUCCIÓN Y</u>	
<u>RAO.</u>	131
<u>TABLA R-XLV. DATOS COMPARATIVOS ENTRE FLUJOMETRÍA INICIAL Y FINAL SEGÚN</u>	
<u>GRUPOS.</u>	132
<u>TABLA R-XLVI. HALLAZGOS DE LA FASE DE LLENADO EN EL ESTUDIO URODINÁMICO.</u>	134
.....	
<u>TABLA R-XLVII. HALLAZGOS DE LA FASE DE LLENADO POR GRUPO.</u>	134
<u>TABLA R-XLVIII. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN LA PRESENCIA O</u>	
<u>AUSENCIA DE INESTABILIDAD DEL DETRUSOR.</u>	134
<u>TABLA R-XLIX. VALORES DE LA FASE DE LLENADO SEGÚN GRUPO.</u>	135
<u>TABLA R-L. DATOS COMPARATIVOS ENTRE CISTOMETRÍA INICIAL Y FINAL SEGÚN</u>	
<u>GRUPO.</u>	135
<u>TABLA R-LI. HALLAZGOS DE LA FASE DE VACIADO EN EL ESTUDIO URODINÁMICO</u>	
<u>INICIAL.</u>	139
<u>TABLA R-LII. HALLAZGOS DE LA FASE DE VACIADO POR GRUPOS .</u>	139
<u>TABLA R-LIII. VALORES OBTENIDOS EN LA FASE DE VACIADO SEGÚN GRUPOS.</u>	140
<u>TABLA R-LIV. DATOS COMPARATIVOS ENTRE ESTUDIO PRESIÓN/FLUJO INICIAL Y</u>	
<u>FINAL SEGÚN GRUPOS.</u>	140
<u>TABLA R-LV. RELACIÓN ENTRE RATIO CM E INESTABILIDAD DEL DETRUSOR.</u>	143
<u>TABLA R-LVI. RELACIÓN ENTRE RATIO Y PRESENCIA O AUSENCIA DE INESTABILIDAD</u>	
<u>DEL DETRUSOR (CI) SEGÚN EL GRUPO.</u>	143
<u>TABLA R-LVII. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN LA DESAPARICIÓN O NO DE</u>	
<u>LA INESTABILIDAD VESICAL.</u>	144
<u>TABLA R-LVIII. RATIO SEGÚN LA DESAPARICIÓN O NO DE LA INESTABILIDAD</u>	
<u>VESICAL SIN CONSIDERAR EL GRUPO.</u>	145
<u>TABLA R-LIX. CORRELACIÓN DEL DIÁMETRO DEL MIOCITO CON LOS PARÁMETROS</u>	
<u>DEL ESTUDIO CONTROL.</u>	145
<u>TABLA R-LX. CORRELACIÓN DE LA RATIO CM CON EL ESTUDIO CONTROL.</u>	146
<u>TABLA R-LXI. CORRELACIÓN DEL DIÁMETRO DEL MIOCITO CON LA MODIFICACIÓN</u>	
<u>DE LOS PARÁMETROS DEL ESTUDIO URODINÁMICO.</u>	146
<u>TABLA R-LXII. CORRELACIÓN DE LA RATIO CM CON LA MODIFICACIÓN DE LOS</u>	
<u>PARÁMETROS DEL ESTUDIO URODINÁMICO.</u>	147

<u>TABLA D-I. TAMAÑO PROSTÁTICO (MEDIA) SEGÚN EL GRUPO DE EDAD.</u>	149
<u>TABLA D-II. PORCENTAJE DEL CUESTIONARIO IPSS Y QMAX SEGÚN EL GRUPO DE EDAD.</u>	149
<u>TABLA D-III. TABLA COMPARATIVA DEL PATRÓN HISTOLÓGICO PROSTÁTICO SEGÚN EL ANTECEDENTE DE RAO (DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS).</u>	151
<u>TABLA D-IV. DISTRIBUCIÓN DE LOS RESULTADOS DEL CUESTIONARIO IPSS SEGÚN LOS GRUPOS DE EDAD Y SEXO.</u>	154
<u>TABLA D-V. PORCENTAJE DE SÍNTOMAS EN EL GRUPO SEGÚN EL ANTECEDENTE DE RAO.</u>	155
<u>TABLA D-VI. PARÁMETROS DEL ESTUDIO URODINÁMICO EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS.</u>	159
<u>TABLA D-VII. RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA BIOPSIA DEL DETRUSOR SEGÚN AUTORES.</u>	164
<u>TABLA D-VIII. COMPARACIÓN MORFOMÉTRICA DE VEJIGAS OBSTRUIDAS Y CONTROL EN RELACIÓN A GESTACIÓN INICIAL O TARDÍA.</u>	169
<u>TABLA D-IX. ANÁLISIS DE REGRESIÓN MÚLTIPLE DEL PESO VESICAL ESTIMADO COMO VARIABLE DEPENDIENTE.</u>	171
<u>TABLA D-X. RELACIÓN DE PARÁMETROS MORFOMETRICOS Y URODINÁMICOS.</u>	172
<u>TABLA D-XI. RIESGO RELATIVO DE INTERVENCIÓN SEGÚN ALGUNOS PARÁMETROS DE DISFUNCIÓN DEL TRAMO URINARIO INFERIOR.</u>	174
<u>TABLA D-XII. RESULTADOS PREOPERATORIOS Y POSTOPERATORIOS DEL ESTUDIO URODINÁMICO Y CUESTIONARIO IPSS EN PACIENTES INTERVENIDOS DE RTUP.</u>	177

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA F-1. MICROSCOPIA ÓPTICA DE MÚSCULO DETRUSOR HUMANO (TRICRÓMICO DE MASSON, x10).	26
FIGURA F-2. MICROSCOPIA ÓPTICA DEL MÚSCULO DETRUSOR HUMANO (TRICRÓMICO DE MASSON, x40).	27
FIGURA F-3. DISPOSICIÓN DE LAS FIBRAS DE COLÁGENO Y ELASTINA EN LA LAMINA PROPIA. MODIFICACIÓN DE LA ESTRUCTURA SEGÚN EL LLENADO VESICAL. TOMADA DE EWALTS Y COLS. (18).	32
FIGURA F-4. RATIO COLÁGENO/MÚSCULO (COLLAGEN FIBER/MUSCLE) DE ACUERDO CON LA EDAD DEL FETO. TOMADA DE KIM Y COLS. (7).	37
FIGURA F-5. TENSIÓN ACTIVA VERSUS RADIO VESICAL EN VEJIGAS CONTROL Y VEJIGAS HIPERTRÓFICAS TOMADA DE MATTIASON Y COLS. (46).	44
FIGURA F-6. GROSOR DE LA CAPA MUSCULAR EN VEJIGAS CONTROL (NORMAL) Y OBSTRUIDAS (OBST) EN FUNCIÓN DE LA EDAD FETAL (FETAL AGE) . TOMADA DE KIM Y COLS. (23).	47
FIGURA F-7. RATIO COLÁGENO-MÚSCULO EN VEJIGAS CONTROL (NORMAL) Y OBSTRUIDAS (OBST) DE ACUERDO CON LA EDAD FETAL (FETAL AGE). TOMADA DE KIM Y COLS. (23).	47
FIGURA F-8. CORRELACIÓN ENTRE LA RATIO CM (C/M %) Y EL PESO VESICAL ESTIMADO (UEBW). TOMADA DE INUI Y COLS. (55).	55
FIGURA P-1. FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.	74
FIGURA P-2. FORMULARIO DE DERECHOS DE LOS PACIENTES DE LA INVESTIGACIÓN.	75
FIGURA P-3. CUESTIONARIO IPSS (76).	77
FIGURA P-4. PREGUNTA DE CALIDAD DE VIDA (QL) (76).	78
FIGURA P-5. NOMOGRAMA DE LIVERPOOL. TOMADA DE HAYLEN Y COLS. (78).	80
FIGURA P-6. NOMOGRAMA DE ABRAMS-GRIFFITHS. TOMADA DE ABRAMS Y COLS. (39).	84
FIGURA P-7. NOMOGRAMA DE SCHAEFER. TOMADA DE ARAÑO Y COLS. (82).	85
FIGURA P-8. PREPARACIÓN DE DETRUSOR (TM) PARA MEDICIÓN DEL DIÁMETRO CELULAR.	90
FIGURA P-9. PREPARACIÓN DE DETRUSOR (TM) A 10 AUMENTOS PARA MEDICIÓN DE LA RATIO CM 10x.	91
FIGURA P-10. PREPARACIÓN A 40 AUMENTOS PARA MEDICIÓN DE LA RATIO CM 40x.	92
FIGURA P-11. SISTEMÁTICA DE TRABAJO DE VISILOG[®] (I).	93
FIGURA P-12. SISTEMÁTICA DE TRABAJO DE VISILOG[®] (II).	93
FIGURA P-13. SISTEMÁTICA DE TRABAJO DE VISILOG[®] (III).	94
FIGURA P-14. SISTEMÁTICA DE TRABAJO DE VISILOG[®] (IV).	94
FIGURA P-15. EJEMPLO DE RESULTADOS OBTENIDOS POR VISILOG[®] Y CÁLCULO DE LA RATIO CM (V).	95
FIGURA R-1. PREPARACIÓN DE DETRUSOR (TM) PACIENTE DEL GRUPO CONTROL (MEDICIÓN DEL DIÁMETRO).	113
FIGURA R-2. PREPARACIÓN DE DETRUSOR (TM) PACIENTE DEL GRUPO RAO (MEDICIÓN DEL DIÁMETRO).	114
FIGURA R-3. DETRUSOR A 10 AUMENTOS (TM). ESCASO MÚSCULO.	115
FIGURA R-4. DETRUSOR A 10x (TM) . AUSENCIA DE MÚSCULO.	116
FIGURA R-5. DETRUSOR A 10x (TM). MUESTRA ARTEFACTUADA POR CORTE.	116

<u>FIGURA R-6. PREPARACIÓN DEL GRUPO CONTROL A 10 AUMENTOS (TM).</u>	117
<u>FIGURA R-7. PREPARACIÓN DEL GRUPO OBSTRUCCIÓN A 10 AUMENTOS (TM).</u>	118
<u>FIGURA R-8. PREPARACIÓN DEL GRUPO RAO A 10 AUMENTOS (TM).</u>	118
<u>FIGURA R-9. PREPARACIÓN DEL GRUPO CONTROL A 40 AUMENTOS (TM).</u>	120
<u>FIGURA R-10. PREPARACIÓN DEL GRUPO OBSTRUCCIÓN A 40 AUMENTOS (TM).</u>	120
<u>FIGURA R-11. PREPARACIÓN DEL GRUPO RAO A 40 AUMENTOS (TM).</u>	121
<u>FIGURA R-12. CORRELACIÓN ENTRE RATIO CM 10X Y RATIO CM 40X.</u>	122
<u>FIGURA R-13. MODIFICACIÓN DEL VOLUMEN MICCIONAL TRAS LA CIRUGÍA SEGÚN EL GRUPO.</u>	132
<u>FIGURA R-14. MODIFICACIÓN DEL FLUJO MÁXIMO TRAS LA CIRUGÍA SEGÚN EL GRUPO.</u>	133
<u>FIGURA R-15. MODIFICACIÓN DEL RESIDUO POSTMICCIONAL TRAS LA CIRUGÍA SEGÚN EL GRUPO.</u>	133
<u>FIGURA R-16. MODIFICACIÓN DEL PRIMER DESEO TRAS LA INTERVENCIÓN.</u>	136
<u>FIGURA R-17. MODIFICACIÓN DEL VINFUS PRIMERA CI TRAS LA INTERVENCIÓN.</u> ... 136	136
<u>FIGURA R-18. MODIFICACIÓN DE PDET MÁXIMA CI TRAS LA INTERVENCIÓN.</u>	137
<u>FIGURA R-19. MODIFICACIÓN DE LA CAPACIDAD TRAS LA INTERVENCIÓN.</u>	137
<u>FIGURA R-20. MODIFICACIÓN DE ACOMODACIÓN TRAS LA INTERVENCIÓN.</u>	138
<u>FIGURA R-21. MODIFICACIÓN DE LA QMAX EN P/F TRAS LA INTERVENCIÓN.</u>	141
<u>FIGURA R-22. MODIFICACIÓN DEL NÚMERO A/G TRAS LA INTERVENCIÓN.</u>	141
<u>FIGURA R-23. DESAPARICIÓN DE LA ID TRAS LA CIRUGÍA DESOBSTRUCTIVA SEGÚN GRUPO.</u>	144

1. INTRODUCCIÓN

No hace mucho tiempo que empezó a gestarse esta Tesis. Como he recordado, y recordaré siempre, no hubiera sido posible sin la inestimable ayuda de muchos compañeros y amigos. No obstante, quienes encendieron la mecha de mi inquietud científica en este tema fueron mis dos directores de tesis, El Profesor Antoni Gelabert y el Dr. Emilio Batista. Ellos dos despertaron mi interés la obstrucción infravesical y por los cambios funcionales y estructurales que se producen en el detrusor de estos pacientes.

La hiperplasia benigna de próstata es una de las patologías urológicas con mayor prevalencia. Se calcula que en Estados Unidos existen en la actualidad 6.5 millones de pacientes diagnosticados de hiperplasia benigna de próstata (1). En nuestro país, aproximadamente un 30% de los varones mayores de 40 años presentan síntomas del tramo urinario inferior (2). Se sabe que la prevalencia de síntomas obstructivos del tramo urinario inferior y el tamaño glandular prostáticos se incrementan con la edad (3). Y además, gracias al desarrollo científico la esperanza de vida aumenta y en los países desarrollados se produce un envejecimiento progresivo de la población. Por lo tanto, la prevalencia e incidencia de la hiperplasia de próstata aumentarán progresivamente.

Los mecanismos fisiopatológicos implicados y responsables de la alteración funcional de la vejiga en la obstrucción infravesical son complejos (4). La vejiga, como cualquier otro órgano, responde al incremento de la demanda con unos determinados cambios morfológicos. Y en este caso, los dos principales componentes implicados son el músculo liso del detrusor y la matriz extracelular (compuesta en su mayor parte por colágeno) (4). Por lo tanto, la medición de los cambios que experimentan en estos pacientes nos pueden ayudar a conocer mejor la morfología vesical.

Paralelamente, el desarrollo del estudio urodinámico nos ha permitido valorar mejor la fisiología vesical. La estandarización de los parámetros urodinámicos es una realidad (5) y gracias a la cuantificación numérica de los hallazgos, podemos establecer correlaciones estadísticas con los hallazgos morfométricos.

En nuestro trabajo, hemos querido aunar ambas vertientes, la morfológica y la funcional, con el objeto de entender mejor la obstrucción infravesical. El desarrollo de la morfometría óptica asistida mediante digitalización de imagen ha permitido cuantificar de forma precisa la relación entre los componentes del detrusor, principalmente colágeno y músculo (6). Y gracias a este tratamiento informático se ha simplificado mucho la obtención de estos valores, eliminando los antiguos, complicados e imprecisos sistemas de conteo mediante rejilla (7).

Y dentro del estudio de la obstrucción infravesical, hemos querido diferenciar a aquellos pacientes con antecedentes de retención urinaria aguda. Esta complicación, que tiene una incidencia anual aproximada del 4% en los varones diagnosticados de obstrucción infravesical (8), supone un episodio crucial en la historia evolutiva de esta enfermedad. Así, interesa conocer si existen diferencias funcionales o morfológicas en este subgrupo de pacientes.

Finalmente, creemos que el desarrollo de estas herramientas de estudio tiene implicaciones futuras y nos puede ayudar a conocer muchos de los aspectos de la obstrucción infravesical que todavía quedan por desvelar, destacando quizás el impacto funcional y morfológico que los nuevos tratamientos médicos puedan ejercer sobre el detrusor.

2. FUNDAMENTOS

2.1. INTRODUCCIÓN

El tramo urinario inferior está diseñado para almacenar orina progresivamente en unas condiciones que garanticen la integridad fisiológica de todo el tramo urinario y evacuar de manera periódica y voluntaria dicha orina en las mismas condiciones.

Para que este proceso se lleve a cabo debe existir una perfecta armonía entre todos los sistemas integrantes del mismo, principalmente el músculo detrusor y la inervación correspondiente. Así, la vejiga debe ser capaz de albergar un volumen creciente de orina sin que aumente la presión en su interior y una vez alcanzada la máxima capacidad, vaciarla de forma voluntaria, indolora y completa

En el hombre, conforme avanza su edad, se producen determinados cambios a nivel prostático que provocan en muchos casos una obstrucción al flujo miccional (9). Esta obstrucción puede modificar el ciclo miccional así como las características anatómicas del tramo urinario(10;12). Para poder estudiar estas alteraciones debemos entender inicialmente la fisiología y morfología normal del tramo urinario inferior.

2.2. MORFOLOGÍA NORMAL DEL DETRUSOR

2.2.1. MIOCITO

2.2.1.1. Descripción anatómica

La unidad funcional del músculo detrusor es el fascículo muscular (Fig. F-1 y Fig. F-2). Está formado por un grupo de 4 a 12 células o fibras musculares orientadas en la misma dirección (13-15). Esta orientación viene dada por la disposición de los miofilamentos en el sarcoplasma (4). En condiciones normales, en el interior de los fascículos únicamente existe un depósito escaso e irregular de colágeno, algunas fibras elásticas y sólo ocasionalmente algún fibroblasto (4).

Los haces musculares están compuestos por varios fascículos musculares dispuestos en distintas direcciones (13;14). Únicamente en el trígono están orientados hacia la uretra.

Los distintos haces musculares pueden agruparse en una capa externa (longitudinal), una capa media (circular) que se continua con la capa circular externa del uréter y una capa interna (longitudinal) que se continua con la capa longitudinal interna del uréter.

En las vejigas, en condiciones normales, hay depósitos de colágeno y elastina tanto entre los distintos haces musculares y en el interior de los mismos (13).

Las fibras de músculo liso aparecen en la vejiga del feto a partir de la 7ª semana de gestación y se encuentran estructuradas en delgados haces musculares a partir de las 20 semanas de gestación (7).

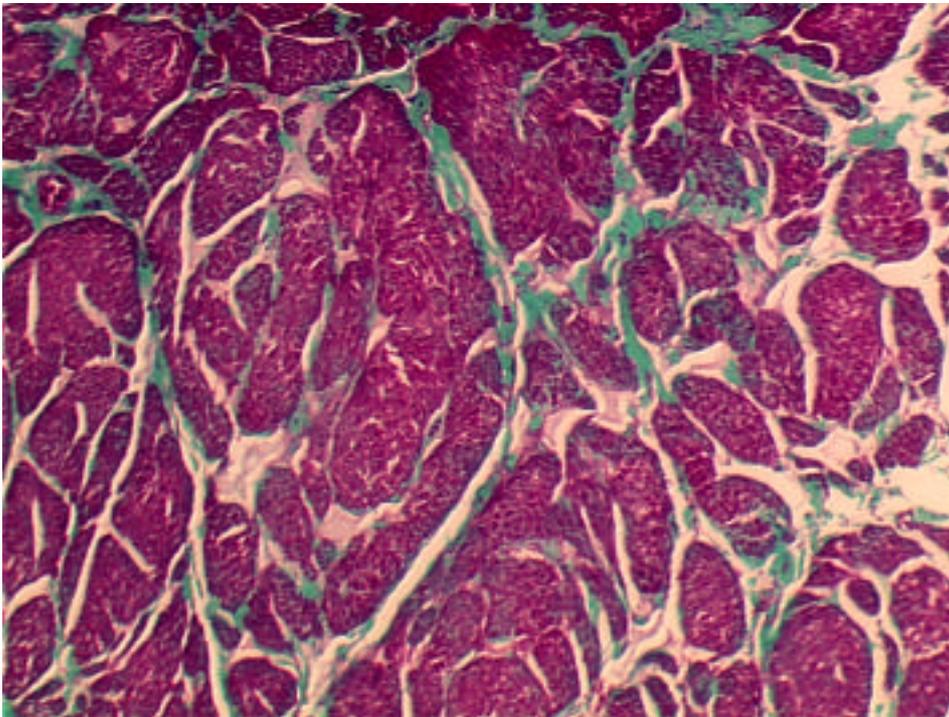


Figura F-1. Microscopía óptica de músculo detrusor humano (tricrómico de Masson, x10).

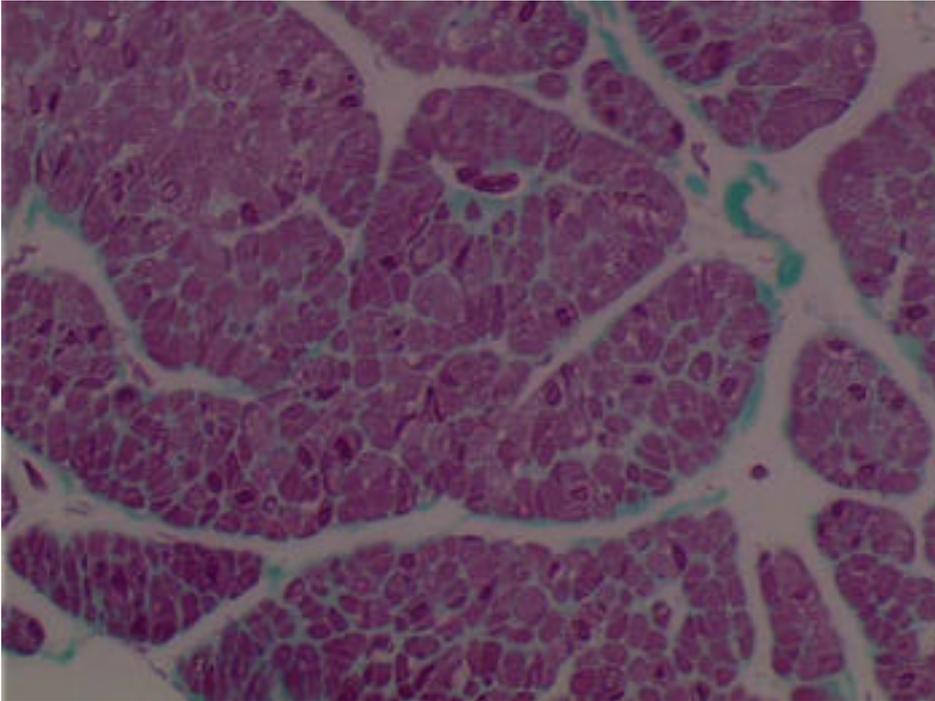


Figura F-2. Microscopía óptica del músculo detrusor humano (tricroómico de Masson, x40).

2.2.1.2. Morfometría del detrusor

El estudio morfométrico del miocito se puede llevar a cabo mediante microscopía óptica o electrónica, si bien ésta última y debido a su complejidad se utiliza con menor frecuencia.

Los métodos de estudio actuales están basados en la tinción de tricrómico de Masson. Sobre ésta se evalúan, entre otros, los siguientes parámetros (16):

- **Superficie celular media (MPA)**

Su medición se lleva a cabo en cortes transversales. Utilizando una rejilla de 25 x 25cm (dividida en 625 cuadrículas de 1 cm) se contabilizan aquellas intersecciones ocupadas por células musculares. El área celular media equivale a dividir el valor obtenido para el total del área muscular entre el número total de células musculares de cada fotografía (16).

- **Diámetro celular medio**

Se toman microfotografías a partir de cortes transversales del detrusor. En este caso se utiliza una red compuesta 30 círculos cuyos diámetros ascienden progresivamente desde 1 mm a 30 mm con incrementos progresivos de 1 mm. Para cada célula se toma el valor más cercano y los resultados se expresaban en relación al número total de células musculares.

- **Porcentaje del área nuclear**

Se obtiene de forma similar al diámetro celular medio.

- **Longitud nuclear**

Se estudia en cortes longitudinales. Tomando el eje axial de la célula muscular, se realiza la medición directamente.

2.2.2. MATRIZ EXTRACELULAR

Si el músculo es el responsable directo de la función activa del detrusor, las propiedades relacionadas con la resistencia a la tensión y la elasticidad vesical se deben principalmente a la matriz extracelular (17).

En la vejiga normal y a pesar de su importancia, el colágeno y la elastina (principales integrantes de la matriz extracelular) suponen un modesto porcentaje de la pared del detrusor (18). Sin embargo, los cambios en la arquitectura de la matriz tienen un significado funcional, ya que las fibras de colágeno transmiten la tensión generada por las fibras musculares (19).

La matriz extracelular está compuesta por la matriz interfascicular (rodeando los fascículos musculares) y la matriz intrafascicular o pericelular (dentro de los haces musculares) (18).

2.2.2.1. Colágeno

2.2.2.1.1. Biosíntesis y estructura

El colágeno es una familia de proteínas estructurales que tienen una morfología tridimensional característica y específica. Se trata de una estructura helicoidal rígida formada por 3 hebras. Cada molécula de colágeno se compone de 3 cadenas de polipéptidos llamadas cadenas alfa, que están enrolladas unas sobre otras. Cada cadena es codificada por un gen distinto. Hasta la fecha, se han identificado un total de 20 cadenas. Las diferentes combinaciones de estas 20 cadenas originan hasta 15 tipos de colágeno distintos. Los colágenos tipo I, II y III se denominan colágeno fibrilar y son los más frecuentes en la matriz extracelular. El tipo II se encuentra principalmente en el cartílago y no se encuentra habitualmente en la vejiga urinaria (18).

El colágeno tipo I forma grandes fibras y predomina en el tejido menos distensibles. Sin embargo, el tipo III predomina en aquellos tejidos que requieren una mayor acomodación. La presencia y proporción de cada uno de ellos determinará en gran parte la acomodación y resistencia a la tensión de cada tejido.

Una vez finalizada la síntesis de las cadenas alfa, se producen determinadas glicosilaciones e hidroxilaciones en los aminoácidos que las componen. Tras su secreción al compartimiento extracelular se producen los entrecruzamientos que forman el colágeno en sí, lo que les hace progresivamente más insolubles. Con estos cambios, la estabilidad y la resistencia a la tensión se incrementan notablemente (18).

2.2.2.1.2. Características fisiológicas

El colágeno es responsable de la resistencia a la tensión (7;17) y proporciona a la vejiga la capacidad de transmisión de la fuerza que se produce durante la contracción.

En estudios experimentales se ha observado que el tratamiento de estructuras vasculares con enzimas tipo colagenasa aumenta su acomodación (20). Por lo tanto y como veremos más adelante, la acumulación de colágeno afecta a la contractilidad y a la distensibilidad de los tejidos (7). También actúa dentro de los fascículos musculares como herramienta de transmisión de la fuerza que se genera (a modo de tendón intramuscular) (21). En estudios experimentales se ha observado que el tratamiento con colagenasas disminuye hasta un 40 % la actividad del músculo liso vascular (20).

El colágeno se encuentra tanto en la matriz extracelular del músculo liso como en la lamina propia.

2.2.2.1.3. Contenido global

La concentración total de colágeno de un tejido se puede medir mediante la estimación de la cantidad de hidroxiprolina. La hidroxiprolina en tejidos animales y humanos esta confinada casi exclusivamente a las escleroproteínas del tejido conectivo: colágeno y elastina (22). Por lo tanto, se puede obtener el porcentaje total de colágeno a partir de la siguiente fórmula (21):

$$\text{Porcentaje de colágeno} = 7.46 \times \text{Porcentaje de hidroxiprolina}$$

En un estudio retrospectivo en vejigas de cadáver, Susset y cols. referían un porcentaje del 55.1 % del peso seco para pacientes varones. Este porcentaje correspondía a la totalidad del detrusor, aunque no se hallaron diferencias significativas al valorar el porcentaje de colágeno del triángulo (55.9 %) (22).

Edad (años)	Varones	Mujeres	p
Serie global	55.1	62.3	<0.001
0-10 años	53.90	54.1	NS
11-50	57.67	53.1	NS
51-75	55.14	61.3	<0.001
>75	56.37	67.9	<0.01

TABLA F-I. PORCENTAJE DEL CONTENIDO GLOBAL DE COLÁGENO (22).

En vejigas de pacientes mayores de 50 años se observaba un descenso en la cantidad global de colágeno. Sin embargo, en las mujeres de la misma edad, las cifras eran superiores (22).

En el mismo trabajo se valoró la relación de la cantidad de colágeno con la trabeculación observada en la exploración endoscópica, presente en 16 pacientes del estudio. Estos pacientes tenían un 6 % menos de colágeno vesical que los que no presentaban trabeculación ($p < 0.01$). Para estos autores, la trabeculación implicaba una hipertrofia muscular y por lo tanto, un aumento del porcentaje de tejido muscular en relación al colágeno. Sin embargo, se trata de un trabajo realizado sobre vejigas de cadáver y por lo tanto no dispone de estudio funcional para poder corroborar estos datos (22).

No obstante, el contenido total de colágeno varía entre los diversos autores. Así, Kondo y cols. (20) observaron valores cercanos al 27 %. Estas diferencias podían tener su explicación en que en este caso no se disecó la grasa del detrusor al valorar la muestra y además, se utilizaron técnicas distintas, midiendo la proteína total, soluble e insoluble. Susset y cols. sólo cuantificaron la proteína insoluble y eliminaron la grasa previamente (22).

2.2.2.1.4. Clasificación

La técnica más habitual para estudiar los distintos tipos de colágeno que se pueden encontrar en la matriz extracelular es la observación al microscopio de luz polarizada (método de Junqueira). El grado de refringencia que presentan las diversas fibras tras la tinción con rojo de Picrosirius permite su clasificación y se correlaciona con las características estructurales de las mismas (23;24). Los dos tipos de colágeno más frecuentes son el tipo I y tipo III, cuyas principales características se reflejan en la Tabla F-II.

	Tipo I	Tipo III
Tinción	Amarillo / Rojo	Verde
Refringencia	Fuerte	Débil
Localización	Tendones Piel Huesos Vejiga (70%)	Útero Capa media de las arterias Músculo liso intestinal Vejiga (30%)
Grosor	Fibras gruesas	Fibras finas
Características	Fuerte resistencia a la tensión	Proporcionan elasticidad

TABLA F-II. CARACTERÍSTICAS DEL TIPO DE COLÁGENO TRAS TINCIÓN DE ROJO PICSIRIUS Y OBSERVACIÓN AL MICROSCOPIO CON LUZ POLARIZADA (23).

2.2.2.1.5. Disposición del colágeno

El 97 % de colágeno de la matriz extracelular está formado por el subtipo I y III. El 3 % restante corresponde a los subtipos IV, V, XII y XIV (25).

El colágeno tipo I es el más abundante en el tejido intersticial, seguido del colágeno tipo III (7). En porcentaje, el colágeno tipo I puede representar hasta un 70 % del total, frente al 25 % del tipo III.

En el espacio conectivo entre haces musculares predomina el colágeno tipo I, aunque en menor medida existen depósitos de colágeno tipo III.

El colágeno de tipo III se encuentra predominantemente dentro de los fascículos musculares (intrafascicular o pericelular) (7).

En un estudio realizado sobre 15 fetos sin evidencia de patología urológica, Kim y cols. encontraron que el colágeno tipo I era el más frecuente en el intersticio en los fetos de menor edad. Sin embargo, al comparar la relación entre fibras gruesas y finas, observaban que al aumentar la edad de los fetos se producía una alteración de esta relación, aumentando el porcentaje de fibras finas de colágeno tipo III. Estos hallazgos eran paralelos al desarrollo muscular del feto y estaban relacionados con el aumento de la acomodación y la capacidad vesical (7).

Ewalt y cols. describieron hallazgos similares en pacientes sin obstrucción infravesical. Observaron que las fibras musculares estaban bien empaquetadas y las de colágeno formaban una delgada capa entre los haces musculares. El colágeno tipo I se encontraba a nivel interfascicular y prácticamente no aparecía en el espacio pericelular. El colágeno tipo III se encontraba tanto a nivel interfascicular como intrafascicular (18).

2.2.2.1.6. Estudios en animales

Muchos de los conocimientos actuales sobre el comportamiento del detrusor se deben a la experimentación animal. En un trabajo en el que se comparaban vejigas de cerdo, rata y humanas se observó que las fibras tipo III eran más abundantes en la vejiga del cerdo y del hombre que en la de la rata. Por el contrario, en la rata el depósito de colágeno tipo I era más frecuente. Por lo tanto, la ratio fibra gruesa /fibra fina fue mayor en la rata que en el cerdo o en el hombre (17).

Si bien los hallazgos de este trabajo no vienen refrendados por la correlación funcional y los resultados deben ser valorados con cautela, demuestran que existen diferencias en la composición de las diferentes estructuras y que por lo tanto, no siempre se pueden extrapolar a humano los hallazgos de la experimentación animal.

2.2.2.2. Elastina

2.2.2.2.1. Biosíntesis y estructura

La elastina es el principal componente de las fibras elásticas. Se trata de un polipéptido que se segrega en la matriz extracelular donde forma filamentos que se entrecruzan de forma extensa. Adoptan una forma espiral que se puede estirar y retraerse como un muelle (18).

La elastina se encuentra en la matriz extracelular de dos formas. La mayor parte (90 %) se encuentra de forma amorfa, sin formar fibras y es la responsable básica de las propiedades viscoelásticas. El resto (10 %) se encuentra en forma fibrilar, formado fibras de 10-12 nm de diámetro, situado alrededor y en el interior del componente amorfo (26).

2.2.2.2.2 Características fisiológicas

Al contrario que las fibras de colágeno, la elastina tiene una baja resistencia a la fuerza de estiramiento pero una buena elasticidad, colaborando en la acomodación vesical (18) (7).

Las fibras elásticas se sitúan especialmente en aquellos tejidos sometidos a estiramientos, como los vasos, pulmón, piel y cartílagos elásticos (17).

2.2.2.2.3. Tinción y disposición de la elastina

En general, las fibras elásticas no se observan en las preparaciones teñidas con hematoxilina-eosina o tricrómico de Masson. Las tinciones específicas para este tipo de fibra son el colorante Verhoeff, la resorcina-fucsina de Weigert o el método de la aldehydofucsina de Halmi.

Las fibras elásticas se observan habitualmente entre los haces musculares y raramente se observan en el interior de los mismos (18) (7).

2.2.3. LAMINA PROPIA

La lámina propia o membrana basal es la capa delimitada entre el epitelio de transición y la submucosa. Es y ha sido una estructura discutida por algunos autores que no la diferencian estrictamente de la submucosa subyacente (18). En la actualidad se encuentra totalmente definida tanto histoquímica como estructuralmente (14).

La membrana basal sirve de soporte al epitelio y actúa como barrera control de los intercambios entre el epitelio y el estroma. Además, según Ewalt y cols., la lámina propia tiene un papel muy importante en la acomodación vesical (18).

Mediante microscopía óptica se define como una fina lámina que separa el epitelio del tejido conectivo submucoso. En el estudio con microscopía electrónica se observan una lámina lucida externa, compuesta por laminina y una capa de proteoglicano heparán-sulfato a la que se fijan las células basales de la mucosa, una lamina densa de colágeno tipo IV y V y una lámina lucida interna compuesta también por laminina y proteoglicano heparán-sulfato que se fija al estroma (14).

En vejigas normales, la elastina y el colágeno tipo I y III forman parte de la lamina propia. En menor medida también se identifica colágeno de tipo IV. La lamina propia muestra haces de tejido conectivo a este nivel. Si se tiñen con anticuerpos específicos, el colágeno de tipo III aparece principalmente en el núcleo de estos haces, mientras que el colágeno de tipo I se localiza principalmente en la periferia (18).

La disposición estructural de la elastina y los haces de colágeno se representa en la siguiente figura.

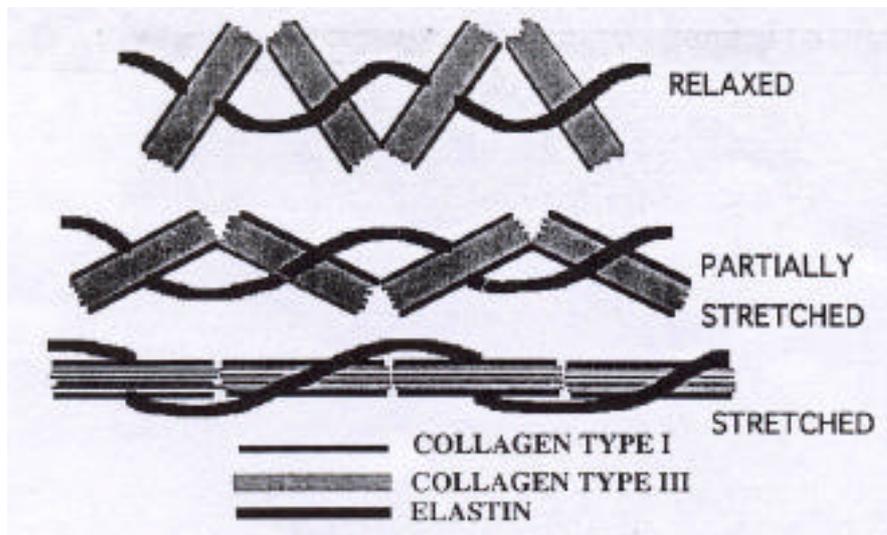


Figura F-3. Disposición de las fibras de colágeno y elastina en la lamina propia. Modificación de la estructura según el llenado vesical. Relaxed: vejiga vacía, stretched: vejiga distendida. Tomada de Ewalts y cols. (18).

2.2.4. INERVACIÓN

La vejiga urinaria recibe inervación somática y del sistema nervioso autónomo. El nervio pélvico aporta a la vejiga y uretra la inervación parasimpática, y el nervio hipogástrico la simpática. Ambos recogen la sensibilidad exteroceptiva y nociceptiva desde la uretra y vejiga y la trasladan a la médula espinal (27).

En la siguiente tabla se reflejan los receptores del sistema nervioso autónomo y su distribución en el tramo urinario inferior.

Localización	Receptor colinérgico	Receptores adrenérgicos
Cuerpo vesical	M ₂	
Base vesical	M ₂	1, 2
Ganglios	N, M ₂	1, 2,
Uretra	M ₂	1, 2, 2
Próstata	M ₂	1
Esfínter estriado	N	-

TABLA F-III. RECEPTORES DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO IMPLICADOS EN EL TRAMO URINARIO INFERIOR (27).

M: receptores muscarínicos

N: receptores nicotínicos

Según el neurotransmisor que emplean, los receptores pueden ser colinérgicos (acetilcolina) o adrenérgicos (catecolamina).

Los receptores colinérgicos se subdividen a su vez en muscarínicos (que se encuentran a nivel postsináptico en la células efectoras) y nicotínicos (que predominan en la placa motora del músculo estriado y en los ganglios).

Los receptores adrenérgicos se dividen en receptores alfa (α) que producen vasoconstricción y contracción de la musculatura lisa y receptores beta (β) que producen vasodilatación y relajación de la musculatura lisa. Además, se conocen varios tipos de receptores alfa. Los alfa-1(α_1) son receptores postsinápticos que median la respuesta en el órgano diana y se han identificado varios subtipos (a,b,c,d). Los alfa-2 (α_2) son receptores presinápticos que inhiben la liberación de adrenalina mediante un feedback negativo.

En la actualidad se han descrito una serie de nuevos neurotransmisores que se han englobado bajo la denominación de neurotransmisión no-colinérgica no-adrenérgica (27). Los más valorados, cuyos efectos se conocen parcialmente, se describen en la Tabla F-IV. De todos ellos, el adenosin trifosfato (ATP) es el más estudiado y parece ser que está implicado en vejigas patológicas, como la cistitis intersticial (15).

Además de su localización en el detrusor, tanto el neuropéptido Y como el péptido intestinal vasoactivo (VIP) se han hallado a nivel de los vasos de la vejiga, por lo que se cree que ambos pueden estar implicados en la regulación del flujo vascular (11).

Neurotransmisor	Efecto
ATP	Coparticipe de la contracción del detrusor por estimulación parasimpática
Prostaglandinas	Contracción del detrusor
Péptido intestinal vasoactivo (VIP)	Inhibición de la contractilidad vesical
Sustancia P	Efecto contráctil
Neuropéptido Y	Favorecedor de la contractilidad vesical
Oxido nítrico	Mediador de la relajación de la musculatura lisa uretral
Histamina	-
Serotonina	-

TABLA F-IV. POSIBLES NEUROTRANSMISORES DE LOS MECANISMOS NO-COLINÉRGICOS NO-ADRENÉRGICOS Y SU PROBABLE EFECTO A NIVEL DE DETRUSOR (27).

2.2.5. VASCULARIZACIÓN

La irrigación vesical proviene principalmente de dos vasos. En primer lugar de la arteria vesical superior y una de sus ramificaciones, la arteria vesiculodeferencial en el hombre y arteria uterina en la mujer. La arteria vesical superior es una rama de la arterias ilíaca interna (hipogástrica). Irriga principalmente la cúpula y cara posterior de la vejiga. En segundo lugar, la arteria vesical inferior, que puede ser rama de la arteria pudenda interna, proceder directamente de la arteria iliaca interna o en ocasiones de la arteria glútea inferior. Irriga la base vesical, la uretra proximal y la próstata. En la mujer, tanto la arteria uterina como la vaginal aportan irrigación a la vejiga (14).

Todos estos vasos desarrollan anastomosis alrededor de la vejiga y constituyen la red prevesical, cuyas ramificaciones penetran en la capa muscular y forman el plexo intramural. Finalmente las ramificaciones forman el plexo submucoso .

El drenaje venoso se lleva a cabo a través de plexos venosos laterales y el plexo de Santorini, al que también drenan la vena dorsal profunda del pene y las venas cavernosas. Desde estos puntos, las venas corren paralelas a los plexos latero-prostáticos y desembocan en las arteria ilíacas profundas (14).

2.3. FISIOLÓGÍA NORMAL DEL DETRUSOR

2.3.1. Fase de llenado

En condiciones normales, la vejiga como órgano de almacenamiento tiene la propiedad de acumular cantidades progresivas de orina sin sufrir modificaciones de su presión interna (intravesical). Esto depende de las propiedades viscoelásticas o no neurogénicas de la pared vesical, debidas a las propiedades elásticas de las fibras musculares y el componente viscoso atribuido principalmente al colágeno (27).

En estas condiciones, entendemos la acomodación como la propiedad de que aumente el volumen de orina acumulado sin que aumente la presión intravesical (27).

Junto a las propiedades mecánicas está implicado el componente neurógeno. Durante el llenado se produce un estímulo adrenérgico que actúa a nivel del cuello vesical (tipo alfa), produciendo una contracción del mismo y un estímulo a nivel del propio detrusor (beta), que produce una relajación. De forma conjunta se produce una activación de los receptores alfa presinápticos cuya consecuencia es inhibir la liberación de acetilcolina de las neuronas colinérgicas. A este mecanismo contribuyen también las señales emitidas por los estímulos aferentes de la musculatura estriada pélvica. Se produce un reflejo sacro que inhibe las motoneuronas del detrusor y facilita el llenado.

2.3.2. Fase de vaciado

Cuando la capacidad vesical alcanza su límite se desencadenan una serie de mecanismos (principalmente parasimpáticos) que desembocan en la micción.

El inicio de la fase miccional coincide con una disminución de la contracción del esfínter estriado externo (mediada por la disminución de la actividad eferente transmitida por el nervio pudendo). La actividad parasimpática produce, además de la contracción del detrusor, una inhibición adrenérgica a nivel del cuello (tipo alfa) y del detrusor (tipo beta).

2.4. ALTERACIONES MORFOLÓGICAS ATRIBUIBLES A LA EDAD

Aproximadamente un 15 % de los individuos (varones y mujeres) en la sexta década de la vida padecen incontinencia urinaria, dificultad para vaciar la vejiga o síntomas de llenado (28). Probablemente este porcentaje sería mucho más elevado si se valoran grupos de mayor edad.

Según cálculos aproximados, un hombre de 70 años ha realizado durante toda su vida un total de 200.000 ciclos miccionales (4).

Cabe determinar, por tanto, el tipo de relación que existe entre el envejecimiento progresivo del tramo urinario y la sintomatología urinaria. Igualmente en el varón, asociado a este envejecimiento progresivo de todo el organismo, se solapa el aumento de la prevalencia de la hiperplasia benigna de próstata (HBP), principal responsable de la obstrucción infravesical.

2.4.1. Alteraciones del miocito

A diferencia de otros órganos, en la vejiga no se observan células muertas en las preparaciones de pacientes añosos (4). Sin embargo, se han observado ciertas alteraciones de membrana relacionadas con el envejecimiento, que podrían estar relacionadas con alteraciones en el mecanismo de excitación-contracción del detrusor que se observan con la edad (29).

2.4.2. Alteraciones del colágeno

Kim y cols., al estudiar el detrusor de fetos nacidos muertos sin confirmación de enfermedad del tramo urinario, observaron que el porcentaje de colágeno en el músculo decrecía progresivamente durante el desarrollo del feto. Así, en fetos de corto desarrollo, el porcentaje de colágeno en relación al músculo era de 1.1, cifra que descendía hasta 0.65 al final de la gestación, tal como queda reflejado en la Figura F-4 (7).

Sin embargo, Gosling y cols. al estudiar con microscopía óptica y electrónica vejigas obstruidas de diferentes edades no encontraron relación entre los depósitos de colágeno y la edad (30).

En referencia a la variación de la composición del colágeno con la edad, existen también discrepancias en los trabajos publicados. Mientras que para Ewalt y cols. no parece existir una modificación de las características inmuno-histoquímicas del colágeno con la edad (18), según algunos estudios experimentales en animales sí se producen cambios en la composición y estructura del colágeno (glicosilación no enzimática y aumento del entrelazado) que pudieran ser los causantes de un aumento de rigidez de la vejiga (22).

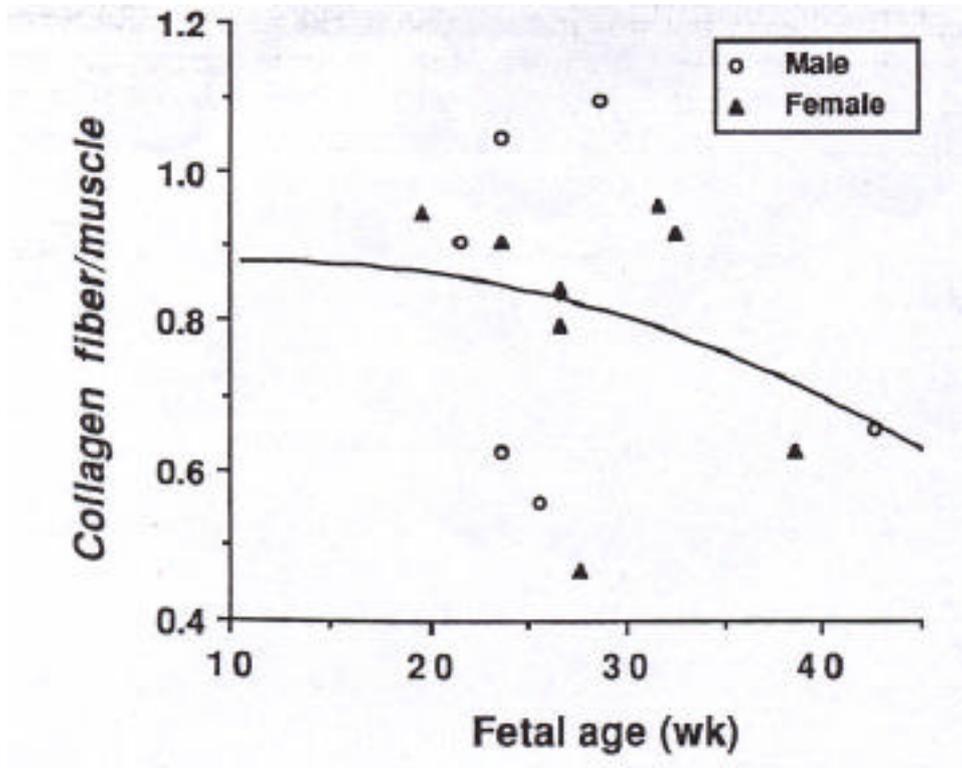


Figura F-4. Ratio colágeno/músculo (Collagen fiber/muscle) de acuerdo con la edad del feto (Fetal age). Tomada de Kim y cols. (7).

2.4.3. Alteraciones de la elastina

Kim y cols. en un estudio realizado sobre fetos humanos sin alteraciones urológicas, observaron que se producía un incremento del número de fibras de elastina con la edad. No sólo aumentaba el número, sino que además éstas se tornaban más gruesas y tortuosas (7).

Estos hallazgos son comparables a los de Cortivo y cols., que advirtieron que el porcentaje de elastina en una vejiga humana era el 1.17 % del peso total de las proteínas en un niño de cuatro años de edad y de un 2.42 % en un adulto de 63 años (31).

2.4.4. Alteraciones de la inervación

En un estudio realizado sobre 54 pacientes con edades comprendidas entre los 20 y 79 años (con estudio urodinámico normal) Gilpin y cols. encontraron una disminución progresiva de la inervación en las muestras del detrusor (32).

2.5. ALTERACIONES FUNCIONALES ATRIBUIBLES A LA EDAD

2.5.1. Síntomas

Se han realizado varios estudios comparando el incremento progresivo de síntomas con la edad, tanto en hombres como en mujeres. Homma y cols. afirmaban que conforme avanzaba la edad se producía un aumento progresivo en la incidencia de frecuencia diurna, urgencia y frecuencia nocturna. Este incremento era similar en la población femenina y masculina (para varones con peso prostático estimado inferior a 20 g) (33).

	Mujeres <49 años	Varones <49 años	Mujeres 80-84 años	Varones 80-84 años
Titubeo inicial	4	14	17	38
Chorro débil	17	30	42	77
Goteo postmiccional	4	27	17	31
Urgencia	4	9	33	23
Frecuencia diurna	13	11	33	38
Frecuencia nocturna	8	5	58	72

TABLA F-V. PREVALENCIA DE SÍNTOMAS EN DOS POBLACIONES DE EDAD SEGÚN SEXO (33).

2.5.2. Alteraciones urodinámicas

Tal y como sucede en otros órganos de la economía, se debería reconocer un empeoramiento progresivo de la capacidad contráctil y de almacenamiento del detrusor con la edad. Sin embargo, existen discrepancias en los estudios publicados acerca de si empeora o no la contractilidad del detrusor. Homma y cols. encontraron que existía un deterioro progresivo de la función del detrusor con la edad (tanto en varones como en mujeres), con un descenso de la presión máxima del detrusor, del flujo máximo y de la capacidad cistométrica (33). Malone-Lee y Wahedna no hallaron diferencias de estos parámetros atribuibles a la edad (34).

Madersbacher y cols. realizaron un estudio sobre 183 mujeres y 253 hombres con sintomatología del tramo inferior. Ellos observaron que existía una correlación entre la edad y el descenso del flujo máximo, el residuo postmiccional, el volumen miccional y la capacidad (28). Balslev-Jørgensen y cols. en un estudio con varones asintomáticos demostraron un descenso en el flujo máximo y en el volumen miccional (35).

Sin embargo, Madersbacher y cols. no describieron diferencias respecto a la presión máxima del detrusor (Pdet) y a la presión del detrusor en flujo máximo (Qmax). En relación a la inestabilidad del detrusor (ID), mientras que en varones aumentaba su incidencia conforme avanza la edad, no sucedía igual en las mujeres. De forma global, la incidencia de ID fue mas elevada en mujeres (48 %) que en varones (33 %) (28).

Este paralelismo en las alteraciones urodinámicas de ambos sexos dependiendo de la edad podría indicar que no sólo la obstrucción infravesical es la responsable del empeoramiento de la funcionalidad vesical en los varones, sino que existe asociado un envejecimiento vesical. Sin embargo, hay que remarcar que en este estudio no se observó un empeoramiento de la capacidad contráctil.

2.6. ALTERACIÓN FUNCIONAL DEL DETRUSOR EN LA OBSTRUCCIÓN INFRAVESICAL

2.6.1. SINTOMATOLOGÍA

En general, se acepta que los síntomas producidos por la hiperplasia prostática benigna se deben a la obstrucción infravesical. No obstante, no todos los pacientes con HBP van a presentar sintomatología urinaria baja, ni todos los síntomas de llenado y vaciado son patrimonio único de la HBP. Sin embargo, la sintomatología es la principal indicación de la cirugía desobstructiva (36).

En un estudio con 94 pacientes diagnosticados de HBP (tacto rectal y ecografía) Centinel y cols. observaron que los síntomas obstructivos estaban presentes en el 80 % de los casos, mientras que los irritativos aparecían en el 78 %. Un 20 % de los pacientes referían un predominio de síntomas irritativos y un 22 % de los obstructivos (37).

Existen discrepancias a la hora de establecer la relación entre los síntomas de llenado y los hallazgos del estudio urodinámico. Así, mientras que Cetinel y cols. encontraron una relación entre ambos (37), para otros autores la imperiosidad se puede correlacionar con la ID únicamente en los pacientes con obstrucción infravesical, mientras que otros signos irritativos como la frecuencia nocturna o la polaquiuria no guardan relación (38).

2.6.2. ESTUDIO URODINÁMICO

2.6.2.1. Flujometría

La flujometría fisiológica es una de las exploraciones no invasivas más utilizada para el diagnóstico de la obstrucción infravesical. A pesar de ello, el flujo urinario es el producto de la presión miccional y de la resistencia de la uretra. Por lo tanto, flujos bajos no siempre están motivados por obstrucción infravesical, como queda demostrado en la siguiente tabla comparativa entre flujometría fisiológica y valoración con presión flujo siguiendo los criterios de Abrams-Griffiths (39).

	Qmax (ml/s) <10	Qmax (ml/s) 10-15	Qmax (ml/s) >15
Obstrucción infravesical	88 %	54 %	24 %
No obstrucción infravesical	12 %	46 %	76 %

TABLA F-VI. CORRELACIÓN FLUJOMETRÍA FISIOLÓGICA-PRESIÓN-FLUJO (39).

En general, y según los datos publicados en la literatura, el porcentaje de pacientes obstruidos con flujo superior a 15 ml /s oscila entre el 7 y el 25 % (37).

2.6.2.2. Residuo postmiccional

El residuo postmiccional se puede cuantificar mediante métodos invasivos (cateterismo) o no invasivos (ecografía vesical). Se considera significativo cuando supera el 20 % del volumen miccional (40).

En ocasiones se ha considerado el residuo postmiccional (RPM) como indicador de obstrucción infravesical. No obstante, la presencia de residuo postmiccional puede estar asociada a una obstrucción infravesical o bien a un defecto de contractilidad del detrusor, sea miógeno o neurógeno. Por lo tanto, no siempre se puede relacionar la presencia de RPM con una obstrucción infravesical, sino más bien con un fallo primario del detrusor (4;40). Es más, pacientes con obstrucción infravesical pueden vaciar perfectamente su vejiga (37) y hay estudios de pacientes con HBP y obstrucción infravesical en los que se ha demostrado que hasta un 24 % de los mismos tenían un residuo postmiccional inferior a 50 (40).

De la misma forma, se ha demostrado que la elevación del volumen residual postmiccional no es un factor pronóstico de la mala evolución de la cirugía desobstructiva (38).

2.6.2.3. Cistometría

Aproximadamente, un 50 % de los pacientes obstruidos tienen una fase de llenado normal (37).

En un estudio de Jensen y cols. sobre 139 pacientes con estudio urodinámico previo a la cirugía desobstructiva, el 58 % tenían una ID preoperatoria. En el estudio postoperatorio de control a los 6 meses, la ID persistía en el 39.8 % de los casos. Estos hallazgos no mostraban relación con la evolución postoperatoria por sí mismos en relación a la escala de síntomas y las variables urodinámicas (38). Sin embargo, para Cetinel y cols. la cifra de inestabilidad preoperatoria era más baja y se situaba en torno al 23 % (37).

Por otra parte y según los estudios, hasta un 26 % de los pacientes con obstrucción infravesical pueden presentar una alteración de la sensibilidad vesical (37).

En lo referente a la capacidad vesical, se ha demostrado que los pacientes con una capacidad vesical máxima superior a 300 tiene una tasa menor de fracasos de la cirugía frente a los pacientes con menor capacidad (38).

2.6.2.4. Estudio presión/flujo

En el estudio ya citado, Cetinel y cols. encontraron que un 23 % de los pacientes tenía una presión del detrusor y un flujo normal, un 51 % una presión alta con un flujo bajo o normal, un 20 % tenían valores equívocos y un 5 % presentaron un intento miccional fallido(37).

2.6.3. CIRUGÍA DESOBSTRUCTIVA: RESECCIÓN TRANSURETRAL PROSTÁTICA

Un 10 % de los pacientes candidatos a cirugía desobstrutiva no muestran criterios de obstrucción infravesical en el estudio urodinámico (EUD). En estos casos el diagnóstico urodinámico más frecuente es el de ID, y los pacientes no mejoran tras la cirugía (38). En algún estudio esta cifra es mayor. Así para Cetinel y cols. un 23 % de los pacientes diagnosticados de hiperplasia benigna de próstata (tacto rectal y ecografía) con síntomas de vaciado no presentaban obstrucción infravesical en el EUD preoperatorio (37).

2.6.3.1. Indicaciones

En el estudio multicéntrico de Mebust y cols. el tratamiento de los síntomas fue la indicación principal de la RTUP (36). En la tabla F-VII se reflejan las principales indicaciones y el porcentaje que suponen, de acuerdo con un estudio realizado en 3.885 pacientes. Este es un estudio americano con unos criterios urodinámicos más laxos que los aplicados en Europa (en especial ingleses y escandinavos).

Indicación	%
Síntomas	90.7
Residuo postmiccional	34.4
Retención urinaria aguda	27.1
Infección urinaria de repetición	12.3
Hematuria	12.0
Alteración urodinámica	9.9
Insuficiencia renal	4.5
Litiasis vesical	3.0

TABLA F-VII. INDICACIONES DE LA RTUP (36).

2.6.3.2. Morbi-mortalidad

En la actualidad, la mortalidad intraoperatoria y postoperatoria inmediata de la RTUP es muy baja, no superando el 0.25 % en la mayoría de estudios (36). La tasa de complicaciones intraoperatorias se mantiene en torno al 6.9 %. La complicación más frecuente es el sangrado, que requiere transfusión sanguínea en el 2.5 % de los casos y el síndrome de reabsorción, que acontece en el 2 % de los pacientes intervenidos (36).

La tasa de complicaciones postoperatorias es del 18 % de los casos. La más frecuente es el sangrado, que precisa transfusión en el 3.95 % de los casos, seguido de la infección urinaria en el 2.3 % (36).

No hay diferencias significativas en relación a la edad como factor de riesgo. Sin embargo, se ha demostrado que en pacientes mayores de 80 años, la tasa de complicaciones en el postoperatorio alcanza el 22.6 % de los casos (36).

2.6.3.3. Evolución postoperatoria

Según el estudio americano citado previamente, en un 2.4 % de los casos fracasó el intento de retirada de sonda previo al alta hospitalaria. En el 55 % de estos casos, el estudio urodinámico puso de manifiesto un detrusor hipocontráctil (36). Para Lepor y cols. la RTUP produce una mejoría de los síntomas en el 84 % de los casos (41).

2.7. ALTERACIÓN MORFOLÓGICA DEL DETRUSOR EN LA OBSTRUCCIÓN INFRAVESICAL

Según diversos autores, el primer cambio morfológico de la obstrucción infravesical es el aumento de diámetro de las células musculares lisas (13).

2.7.1. HIPERTROFIA E HIPERPLASIA DEL DETRUSOR.

Se sabe que muchos órganos, como los vasos o el intestino responden a la demanda de incremento funcional con una hipertrofia (aumento del tamaño celular) y una hiperplasia (aumento del número) de las células musculares lisas (42). Por lo tanto, cabe determinar si la vejiga responde de forma similar.

2.7.1.1. Determinación del diámetro del miocito

Gilpin y cols. llevaron a cabo un estudio morfométrico del detrusor en 47 pacientes, valorados asimismo mediante estudio urodinámico y cistoscopia. En este trabajo se tomó como criterio de obstrucción infravesical una presión del detrusor en Qmax superior a 100 cm de H₂O y un flujo máximo inferior a 10 ml/s. En todos se había realizado una cistoscopia, donde se evaluaba el grado de trabeculación en una escala categórica (ausencia, leve, moderada y severa). Así, se obtuvieron 2 grupos compuestos por 14 pacientes con criterios de obstrucción infravesical y 33 pacientes control (16).

A nivel morfométrico, no se observaron diferencias en el área celular media (*cell mean profile area*) relacionadas con la edad o sexo del paciente. Sin embargo, sí se observaron diferencias estadísticas entre los pacientes del grupo control y aquellos con obstrucción infravesical ($47\mu\text{m}^2$ versus $98\mu\text{m}^2$). En el diámetro celular (*cell profile diameter*) los hallazgos fueron similares. Todos los diámetros de los pacientes control estaban comprendidos en el rango de $1\mu\text{m}$ a $12\mu\text{m}$, mientras que un 26 % de los pacientes obstruidos tenían diámetros comprendidos entre 12 y $24\mu\text{m}$. Estos hallazgos podrían atribuirse al hecho que durante la contracción celular se puede provocar una disminución del diámetro de la misma, que podría traducirse en una disminución ficticia del diámetro. Sin embargo, cuando se representa de forma gráfica la distribución de todos los datos esta aparece como una distribución unimodal, y no en una distribución bimodal como correspondería caso que se afectara debido a la contracción de las células (16).

En la siguiente tabla se reflejan las longitudes correspondientes al núcleo y al miocito en función del grupo de estudio (media y desviación estándar).

	Control (n = 12)	Obstrucción infravesical (n = 12)
Longitud del núcleo (μm)	22.51 (DE* 1.05)	34.45 (DE: 1.45)
Longitud de la célula (μm)	121.7 (De 10.7)	161.7 (DE: 17.8)

TABLA F-VIII. LONGITUD DE LA CÉLULA Y NÚCLEO SEGÚN GRUPOS. (16).

*DE = Desviación estándar.

En la Tabla F-VIII se observa un aumento de la longitud celular en las vejigas obstruidas. Este dato confirma la validez de los hallazgos en relación a que los aumentos del diámetro y área celular corresponden a una hipertrofia celular.

Si el incremento de diámetro correspondiera a una contracción, la longitud media de las células debería disminuir. Sin embargo, y de acuerdo con los datos representados en la Tabla F-VIII, se observa un aumento concomitante de la longitud celular (16). Por lo tanto se puede afirmar que el crecimiento de la sección transversal del miocito junto con su elongación corresponde a una hipertrofia celular. No obstante, al no valorarse el grosor del detrusor en su totalidad y no contar el número de células, no se puede determinar si en estos casos coexiste una hiperplasia celular.

A pesar de que no realizaron una valoración morfométrica cuantitativa, Gilpin y cols. observaron una mayor infiltración de colágeno en los pacientes con hipertrofia del detrusor. Este aumento de colágeno se repite en 12 de los 14 pacientes con obstrucción infravesical. Aunque en este trabajo no se valoró ni la localización específica (intrafascicular o interfascicular) ni una cuantificación numérica, este estudio es interesante porque realiza una correcta valoración urodinámica inicial de los pacientes del grupo control (16).

2.7.1.2. Trabeculación de la pared vesical

Tradicionalmente se ha asociado la trabeculación vesical a la presencia de obstrucción infravesical (16). Esta asociación no ha sido corroborada después, ya que no todas las vejigas de pacientes obstruidos presentan dicha alteración (4).

Además, Elbadawi y cols. confirmaron la existencia de trabeculación vesical en un 50 % de los pacientes con vejigas inestables sin obstrucción infravesical (43).

2.7.1.3. Grosor de la pared vesical

Se ha demostrado en estudios experimentales que el peso vesical aumenta después de la obstrucción infravesical. Así, tras un estudio experimental, Uvelius y cols. corroboraron un incremento del peso vesical de 10 veces en vejigas de rata después de 6 semanas de obstrucción parcial (21).

En la actualidad se han desarrollado técnicas que permiten valorar ecográficamente el grosor de la pared vesical y deducir a partir de éste el peso vesical. Mediante un transductor abdominal de 7.5MHz se realiza un ecografía vesical hipogástrica en decúbito supino, obteniendo tres medidas del grosor vesical. Posteriormente se mide el volumen vesical, que se obtiene sumado el volumen miccional y el volumen residual medido por cateterismo. Si se considera a la vejiga como una esfera, se obtiene el peso vesical a partir del volumen (volumen miccional) y el grosor de la pared vesical (valor medio de las 3 medidas ecográficas).

Se ha demostrado una buena correlación entre el peso vesical obtenido con esta técnica y estudios de necropsia realizados a posteriori, observándose además una variabilidad inter-observador muy baja (42), (44).

Gracias a esta técnica, Kojima y cols. calcularon el peso vesical estimado en pacientes control y pacientes con obstrucción infravesical en los que se iba a realizar una cirugía desobstructiva (42). Los pacientes obstruidos presentaban un peso vesical significativamente superior a los controles. Tras la cirugía, la mejora de parámetros como el flujo urinario se acompañaba de una disminución de peso vesical preoperatorio, de acuerdo con los datos que se reflejan en la siguiente tabla.

Pacientes	Flujo máximo (ml/s)	Peso vesical ecográfico (mg)
Grupo control	10.6 (DE 6.2)	26.5 (DE 5.8)
Obstruidos pre-cirugía	6.4 (DE 3.7)	52.9 (DE 22.6)
Post-cirugía (12 semanas)	12.6 (DE 7.1)	31.6 (DE 15.8)

TABLA F-IX. COMPARACIÓN ENTRE EL PESO VESICAL ESTIMADO ANTES Y DESPUÉS DE LA CIRUGÍA Y SU CORRELACIÓN CON EL FLUJO MÁXIMO (42).

Al valorar el peso vesical preoperatorio, Kojima y cols. observaron que en los casos en los que se superaba el valor de 80 mg, los valores no descendían tras la intervención. Esto podría estar relacionado con la irreversibilidad del proceso histológico, que estos autores atribuyen a un depósito de colágeno en estas vejigas (42).

2.7.1.4. Alteraciones funcionales de la hipertrofia del detrusor

La hipertrofia del detrusor no siempre se acompaña de una mejora de la contractilidad (45). Algunos trabajos han demostrado que la hipertrofia disminuye la contractilidad del detrusor. Mattiasson y Uvelius realizaron un estudio sobre las propiedades contráctiles del detrusor en vejigas hipertróficas, definidas macroscópicamente como aumento del peso vesical tras un periodo de 6 semanas de obstrucción infravesical iatrogena en animales de experimentación (46). En él observaron que las vejigas hipertróficas necesitan un mayor volumen de replección (mayor diámetro) para alcanzar la misma tensión activa que vejigas control a menor replección (Fig. F-5). La fuerza activa a longitudes cortas decrece en relación al músculo de vejigas control.

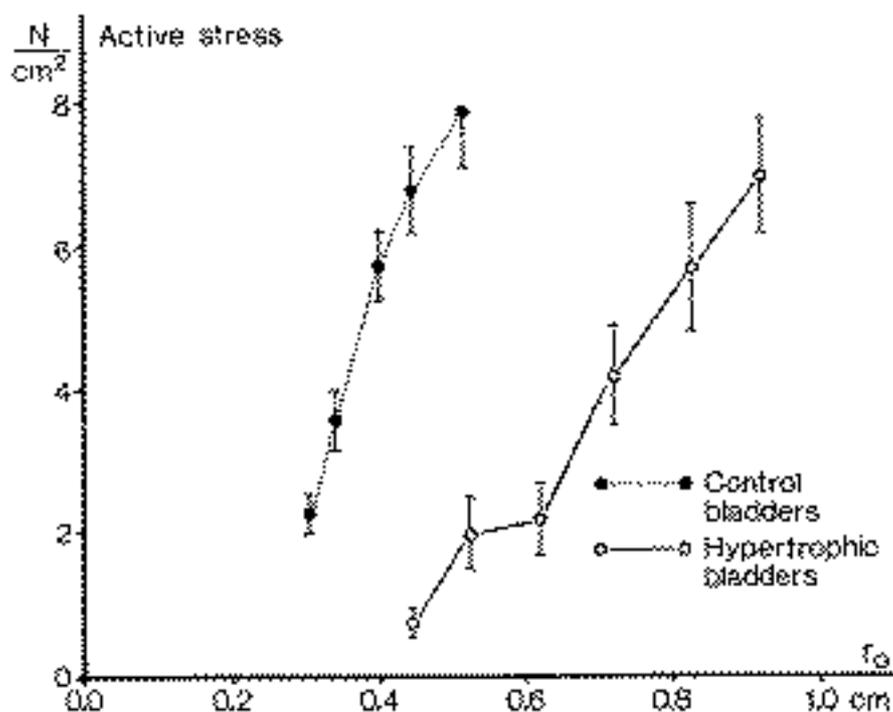


Figura F-5. Tensión activa (active stress) versus radio vesical (Ro) en vejigas control y vejigas hipertróficas Tomada de Mattiason y cols. (46).

2.7.2. COLÁGENO

2.7.2.1. Depósito de colágeno en las vejigas hipertróficas.

La principal observación en pacientes con obstrucción infravesical es la presencia de gruesas fibras de colágeno reemplazando los espacios inter e intrafasciculares (18). Si bien este hallazgo es una observación unánime en la literatura, existen multitud de trabajos con resultados dispares que intentan relacionar cuantitativamente este depósito de colágeno con la hipertrofia muscular.

Para estudiar los cambios morfológicos que se producen en la vejiga tras la obstrucción infravesical, Uvelius y Mattiasson provocaron una estenosis uretral quirúrgica en ratas de laboratorio. Posteriormente, los animales fueron sacrificados a los 3 días, 10 días, 6 semanas y 4 meses. A continuación calcularon la cantidad de colágeno mediante la cuantificación de hidroxiprolina (21).

	Colágeno total (mg)	Concentración de colágeno
Ratas control	4.77	448
3 días de obstrucción	5.46	265
10 días de obstrucción	7.48	216
6 semanas de obstrucción	22.0	187
4 meses de obstrucción	25.3	193

TABLA F-X. CONTENIDO TOTAL Y CONCENTRACIÓN RELATIVA DE COLÁGENO EN RELACIÓN AL PESO SECO (21).

De acuerdo con los resultados previos, se observa un aumento progresivo en la cantidad total de colágeno proporcional al tiempo de evolución de la obstrucción. Sin embargo, paralelamente se observa una disminución en el porcentaje de colágeno respecto al peso total del detrusor. La mínima variación de los valores que se observa entre la sexta semana y los 4 meses puede significar, según los autores, una estabilización de la hipertrofia del detrusor. La disminución relativa de colágeno se produce principalmente a nivel interfascicular y no intrafascicular. Para ellos, este hecho explicaría el mantenimiento de la capacidad contráctil del detrusor que está íntimamente ligada al colágeno intrafascicular (21).

En otro trabajo, Susset y cols. cuantificaron el colágeno total en vejigas humanas mediante la hidroxiprolina. Dichos autores encontraron que en 12 pacientes con vejiga trabeculada se producía una disminución significativa en la ratio del contenido total de colágeno con respecto al músculo. No obstante, estos datos no están corroborados por ningún estudio funcional de la vejiga, ya que este trabajo se llevó a cabo con piezas de autopsia (22).

Gosling y cols. realizaron un trabajo con 41 pacientes obstruidos y 7 no obstruidos, todos ellos valorados previamente mediante estudio urodinámico. No efectuaron una observación cuantitativa de la cantidad de colágeno depositada, aunque sí establecieron una interesante relación de los hallazgos en microscopía óptica con la trabeculación observada. En los pacientes con trabeculación severa, se observaba una marcada infiltración del colágeno, sobre todo interfascicular, si bien existían depósitos intrafasciculares. Estos cambios se observaron con mayor intensidad a nivel superficial del detrusor (intraluminal). En estos hallazgos, no parece haber diferencias en cuanto a la edad. En pacientes con trabeculación leve o moderada, se repitieron las mismas observaciones, aunque en menor grado (30).

Cortivo y cols. realizaron un estudio en pacientes infantiles y mayores de 60 años con vejigas normales y obstruidas, valorando el contenido total de colágeno y elastina. Según los datos obtenidos y representados en la Tabla F-XI, se observa que no existen diferencias en la cantidad total de colágeno según los grupos. Sin embargo, se confirma un aumento del porcentaje de elastina en las vejigas de los pacientes de mayor edad, dato más evidente en los casos de obstrucción infravesical (31).

	Peso seco (g %)	
	Colágeno	Elastina
Vejiga normal 4 años	29.3	1.17
Vejiga obstruida 8 años	30.9	1.17
Vejiga normal 63 años	28.6	2.42
Vejiga anormal 68 años	28.8	3.8

TABLA F-XI. CONTENIDO TOTAL DE COLÁGENO Y ELASTINA SEGÚN EDAD Y PATOLOGÍA (31).

Mayo y cols. llevaron a cabo un estudio con microscopía electrónica en 30 pacientes con afectación vesical, valorando el acúmulo patológico de colágeno y la separación intercelular. En el grupo de los pacientes con vejiga neurógena (grupo I), los hallazgos fueron muy variables y poco definidos. Sin embargo, en el grupo II, donde se incluían pacientes con escasa sintomatología urinaria del tramo inferior y una leve trabeculación vesical, se observaba un depósito discreto de colágeno y una distancia intercelular mínima. Tanto los depósitos de colágeno como la distancia intercelular aumentaron en aquellos pacientes con obstrucción del cuello vesical (47).

Kim y cols. estudiaron el acúmulo patológico de colágeno en vejigas fetales obstruidas (23). Observaron un aumento del grosor de la capa muscular (Fig. F-6) y una disminución de la ratio colágeno/músculo (Fig. F-7)

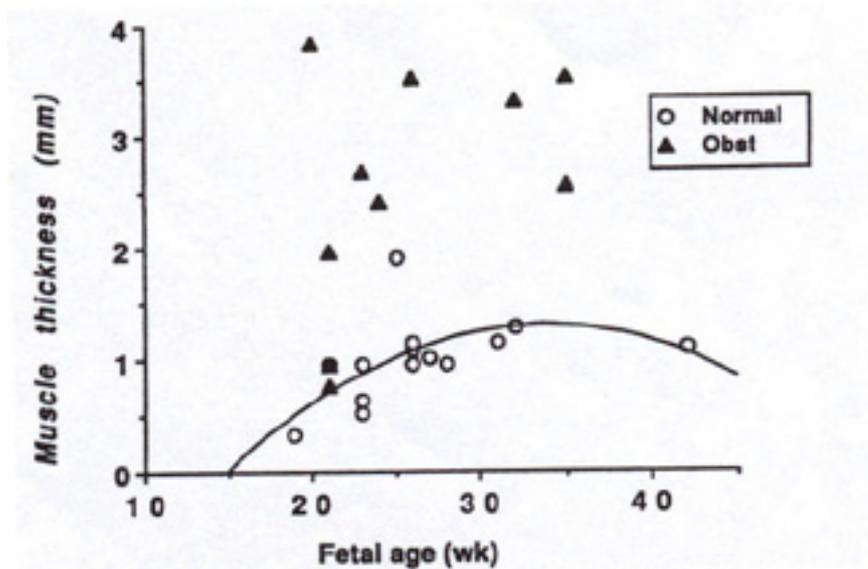


Figura F-6. Grosor de la capa muscular en vejigas control (Normal) y obstruidas (Obst) en función de la edad fetal (Fetal age) . Tomada de Kim y cols. (23).

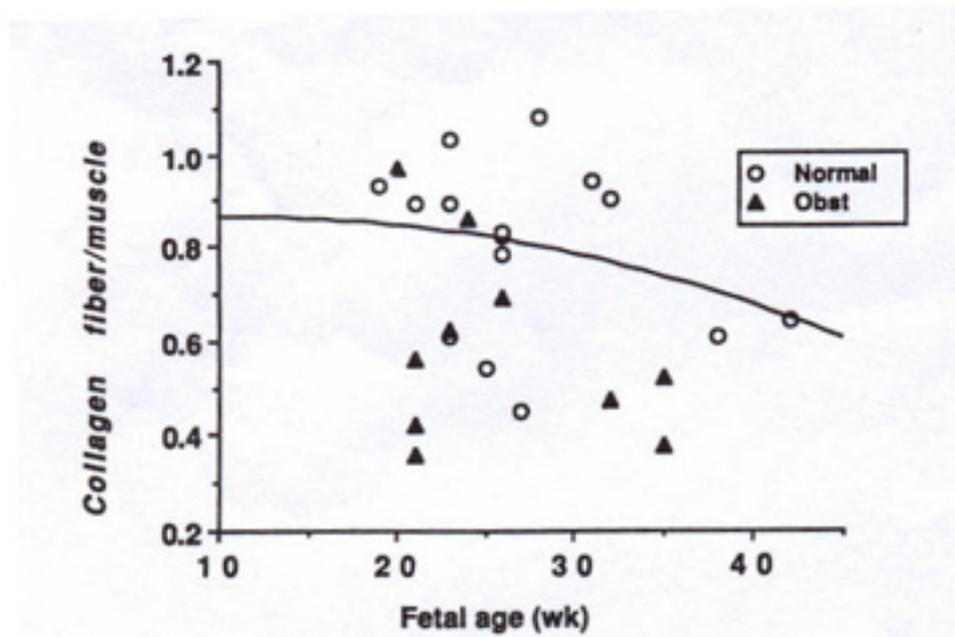


Figura F-7. Ratio colágeno-músculo en vejigas control (Normal) y obstruidas (Obst) de acuerdo con la edad fetal (Fetal age). Tomada de Kim y cols. (23).

Si se valoran los distintos tipos de colágeno, se observa un aumento de la ratio de fibras gruesas (tipo I)/fibras finas (tipo III). En las vejigas obstruidas, este aumento se produce tanto a nivel intrafascicular como interfascicular y es más intenso en aquellos fetos de mayor edad (23).

Esta diferencia en la ratio de ambas fibras en la vejiga obstruida podría atribuirse a un cambio en la afinidad por la tinción de picrosirius o a una alteración de la refringencia debido a la obstrucción. No obstante, estudios bioquímicos efectuados en ventrículos derechos de conejos han confirmado este cambio del tipo de fibras frente a la obstrucción (48), y parece evidente además, que se produce un cambio en el diámetro de las fibras. Para estos autores, este cambio en el tipo de colágeno explicaría el hecho de que a pesar de que existe un descenso en la ratio de colágeno/músculo, se produce una alteración paralela en la composición del mismo que explica la disminución de la acomodación y contractilidad del detrusor. El aumento de la proporción de colágeno tipo I sería el responsable de la disminución de la acomodación, mientras que el encajonamiento de los paquetes musculares, atrapados entre los haces de colágeno de tipo I, provocaría una disminución de contractilidad (23).

2.7.2.2. Síntesis de colágeno

En el análisis ultra-estructural del detrusor realizado mediante microscopía electrónica, se observa la interrelación las fibras de colágeno con los fibroblastos y los miocitos. Por lo tanto, es razonable afirmar que el colágeno hallado entre los haces musculares puede ser sintetizado por los fibroblastos. Sin embargo, en el interior de los haces, donde se encuentra el colágeno intrafascicular, no se ha demostrado la presencia de células inflamatorias. Así, es muy probable que el colágeno celular provenga de la propia síntesis de las células musculares lisas (21). Estudios in vitro han corroborado este planteamiento, ya que se ha observado síntesis de colágeno por parte de las células musculares (49).

Hallazgos similares describen Gosling y cols. Tanto en la valoración efectuada con microscopía óptica como con la microscopia electrónica no encontraron proliferación de fibroblastos en los haces musculares y observaron una correlación íntima de las células musculares de la lamina basal con la matriz intercelular de microfibrillas elásticas. Por lo tanto, estos hallazgos sugieren que la síntesis de tejido conectivo proviene de los miocitos (30).

De la misma forma, Elbadawi y cols. visualizaron con el microscopio electrónico fibroblastos en el intersticio de los haces musculares, pero no así entre las células musculares (43).

Ewalt y cols. coincidieron en atribuir a la célula muscular lisa el aumento en la síntesis del colágeno y elastina (18). Al estudiar el tipo de colágeno implicado, el aumento se producía a expensas del tipo III. Este aumento fue llamativo, ya que en general, en otros tejidos en los que se produce un incremento de síntesis, como en la fibrosis pulmonar o hepática, el acúmulo depende principalmente de colágeno tipo I (18).

El estímulo de la formación de colágeno podría provenir de la sobredistensión que se produce en los pacientes con obstrucción infravesical (47) y la disrupción intercelular ser la responsable de la síntesis del colágeno. Este fenómeno sucede de forma más importante en la retención urinaria aguda, aunque también se produce de manera intermitente en la obstrucción infravesical (47).

2.7.2.3. Fisiopatología del acúmulo de colágeno

En el trabajo de Gilpin y cols., 12 de los 14 pacientes con trabeculación mostraban infiltración intrafascicular de colágeno (16). Según Ewalt y cols., la acomodación en condiciones normales dependía de las propiedades viscoelásticas de la lámina propia. Sin embargo, en las vejigas obstruidas, los fascículos hipertróficos eran más rígidos, mientras que la lámina propia mantenía su acomodación. Así, las células musculares se hernian entre los rígidos haces musculares infiltrados, dependiendo entonces la acomodación de estos fascículos musculares (18).

Según Mayo y cols. el depósito de colágeno intercelular era el responsable de la pérdida de transmisión de la señal de excitación intercelular, causante de la pérdida de función de estas vejigas (47).

2.7.2.4. Alteración en vejigas con baja acomodación

La distribución de los componentes del tejido conectivo (colágeno y elastina) en la lamina propia de los vejigas de baja acomodación (con disfunción vesical neurógena) no varía en relación a las vejigas normales. A nivel interfascicular, se observa un aumento del colágeno tipo I, tipo III y elastina. Este depósito también se observa en el espacio intrafascicular. En los casos de hipoacomodación moderada existe una mayor infiltración intrafascicular de colágeno tipo III y elastina pero no parece haber un aumento de colágeno tipo I. El mismo patrón, pero con mayor intensidad, se observa en los pacientes con hipoacomodación severa donde tampoco se observan depósitos intrafasciculares de colágeno tipo I. Por otra parte, si se realiza una tinción de células musculares con anticuerpos policlonales de elastina se tiñen, indicando que pueden estar sintetizando elastina. También en vejigas de baja acomodación se advierte un aumento de los depósitos de colágeno tipo IV. Se trata de aquellos casos en los que se asocian hiperplasia e hipertrofia del detrusor (18).

Otros autores han confirmado estos datos. Landau y cols. también observaron una elevación en el porcentaje de colágeno tipo III/tipo I en vejigas con disminución de la acomodación respecto a vejigas con valores normales (30.53 ± 1.37 versus 24.00 ± 2.50 , respectivamente) (50).

Estos cambios estructurales se producen inicialmente a nivel superficial, cerca de la lamina propia. Sin embargo, a medida que progresa la severidad, dichos cambios profundizan y afectan a todo el grosor del detrusor. La razón de que el depósito se inicie en las capas superficiales no es del todo conocida. Probablemente se deba a factores locales que segregan células de tipo inflamatorio. También se puede deber a que las células musculares lisas puedan estar sometidas a distintas fuerzas de tensión dentro de las múltiples capas del detrusor y por lo tanto, sinteticen factores de crecimiento. Estos cambios estructurales no parecen estar relacionados de modo alguno con la edad ni con la severidad de la fibrosis (18).

2.7.2.5. Alteración en vejigas con inestabilidad del detrusor

Se ha sugerido que debido a las contracciones isométricas los pacientes con ID presentan una hipertrofia del miocito así como aumento del depósito de colágeno (30). Charlton y cols. estudiaron los cambios observados en el diámetro celular del miocito, la densidad de terminaciones nerviosas y el depósito de colágeno y elastina en pacientes con ID e hiperreflexia y compararon estos hallazgos con un grupo control (tumor vesical) (13).

En los 3 grupos existía un depósito interfascicular de colágeno y elastina. Sin embargo, en los pacientes con ID, sea idiopática o neurógena, sólo se observaron estos elementos a nivel intrafascicular. El examen detallado de estos dos grupos descubrió zonas de apariencia macroscópica normal, con similar concentración de elastina y mayor infiltración de colágeno. De forma global, el depósito era mayor en los pacientes con disfunción vesical neurógena, de acuerdo con los datos de la siguiente tabla (13).

Grupo	Porcentaje del área		
	Colágeno	Elastina	Músculo
Control	3.48	0.79	95.7
Idiopático normal	2.10	0.64	97.2
Neurógeno normal	6.15	0.56	93.3
Idiopático dañado	8.74	3.71	87.5
Neurógeno dañado	15.70	18.26	66.0

TABLA F-XII. ANÁLISIS DEL ÁREA RELATIVA DE COLÁGENO, ELASTINA Y MÚSCULO (13).

La distribución de terminaciones nerviosas (TNs) era uniforme en las vejigas del grupo control. Sin embargo, en los pacientes con inestabilidad se distinguían tres patrones; un patrón de apariencia normal, con numerosas terminaciones, un patrón con ligera infiltración de colágeno y una disminución de las TNs, y un tercer patrón con una severa infiltración de tejido conectivo y escasas o ausentes TNs (13).

Los hallazgos en relación al miocito se repetían, ya que tanto en vejigas con ID idiopática como en neurógenas, se observaban zonas de apariencia normal coexistiendo con zonas de marcada hipertrofia. Los hallazgos se describen en la Tabla F-III.

		Área nervio/mm ²	Diámetro miocito (µm)
Normal	Normal	752	6.81
ID idiopática	Áreas normales	905	6.72
	Disminución inervación	81	7.01
	Áreas de infiltración	74	7.34
ID neurógena	Áreas normales	627	6.75
	Disminución inervación	57	8.25
	Áreas de infiltrado	37	9.35

TABLA F-XIII. DENSIDAD DE ÁREAS NERVIOSAS Y MUSCULARES SEGÚN GRUPOS (13).

Pese a observarse cambios morfológicos similares, existen diferencias en relación a los hallazgos en vejigas con inestabilidad no asociada a obstrucción infravesical, ya que los cambios en esta última se producen de forma uniforme. La explicación fisiopatológica a este fenómeno no se conoce, pero se ha atribuido a probables deficiencias locales en la vascularización o a alteraciones circunscritas de sobredistensión vesical (13).

2.7.3. ELASTINA

2.7.3.1. Depósito alterado de elastina en pacientes obstruidos

Es sabido que las fibras elásticas forman parte del tejido conectivo de las estructuras sometidas a fuerzas de tensión (pulmones, vasos, piel, cartílagos elásticos, etc.). Las fibras elásticas forman parte del tejido conectivo del tramo urinario y se ha demostrado que en los uréteres obstruidos existe un aumento de elastina, y que ésta desaparece cuando se soluciona la obstrucción (17).

Cortivo y cols. llevaron a cabo un estudio en pacientes infantiles y mayores de 60 años con vejigas normales y obstruidas, en el que, además de valorar el contenido de colágeno, estudiaron los depósitos de fibras elásticas en el detrusor, cuyos principales resultados están descritos en la siguiente tabla (31).

GRUPO	Peso seco (g %)	
	Colágeno	Elastina
Vejiga normal (4 años)	29.3	1.17
Vejiga obstruida (8 años)	30.9	1.17
Vejiga normal (63 años)	28.6	2.42
Vejiga anormal (68 años)	28.8	3.8

TABLA F-XIV. CONTENIDO TOTAL DE COLÁGENO Y ELASTINA SEGÚN EDAD Y PATOLOGÍA (31).

Estos autores observaron un aumento en el porcentaje de elastina en las vejigas de pacientes de mayor edad, cifra que se incrementaba si existía obstrucción infravesical. En el estudio microscópico se observó que las fibras de elastina rodeaban las fibras musculares y que esto ocurría en todo el espesor del detrusor.

En este trabajo también se valoró la composición de la elastina. De acuerdo con los datos de la Tabla F-XV y al comparar las vejigas obstruidas y no obstruidas de los niños y adultos, se ha visto que la elastina de las vejigas patológicas es más rica en aminoácidos polares, más difíciles de movilizar con el tratamiento álcali (ácido aspártico, treonina, serina, ácido glutámico, lisina, histidina y arginina) (31). Este fenómeno también se ha descrito en los uréteres dilatados, en la aorta arteriosclerótica y se ha correlacionado con el aumento de presión hidrostática entre otros (51).

Además, este depósito es mayor en adultos, por lo que se ha relacionado con el envejecimiento. Así, en la siguiente tabla también se observa un aumento de estos aminoácidos en los adultos estudiados.

	Vejiga normal 4-8 años	Vejiga obstruida 4-8 años	Vejiga normal Adulto	Vejiga obstruida Adulto
Ácido aspártico	4.1	7.0	10.5	14.0
Treonina	9.0	8.8	13.4	12.0
Serina	8.3	8.9	11.2	12.6
Ácido glutámico	18.4	23.7	28.5	31.0
Lisina	7.6	6.8	9.0	12.5
Histidina	1.4	2.2	3.2	3.1
Arginina	8.1	9.9	13.0	13.9
Prolina	120.9	119.7	118.2	104.6
Glicina	314.7	310.8	290.9	295.9
Alanina	238.9	231.5	224.2	230.6
Valina	136.5	132.5	127.3	134.0

TABLA F-XV. RESIDUO DE AMINOÁCIDOS POR 1.000 RESIDUOS (31).

También Kim y cols., al estudiar muestras obtenidas de vejigas de fetos con obstrucción infravesical, observaron un aumento de la cantidad de fibras elásticas. No sólo se produjo un aumento cuantitativo sino también una modificación estructural, ya que se encontraron fibras más gruesas y tortuosas (23).

De igual forma, otros autores han confirmado estos hallazgos mediante microscopia electrónica, observando un acúmulo patológico de elastina en vejigas de pacientes con obstrucción infravesical (43).

2.7.3.2. Depósito alterado en vejigas con baja acomodación

Ewalt y cols., al realizar un estudio en vejigas con baja acomodación, obtuvieron un aumento de elastina en los espacios interfasciculares e interfasciculares (18).

De forma similar a los hallazgos descritos en el colágeno, se ha observado que determinadas células musculares se tiñen con anticuerpos de elastina. Por lo tanto, es muy probable que estas fibras se sinteticen a nivel de las propias células musculares (18).

2.7.4. RATIO COLÁGENO/MÚSCULO LISO

Tal como se ha demostrado, tras la obstrucción infravesical se producen dos fenómenos reactivos claramente definidos: la hipertrofia del miocito y el aumento del depósito de tejido conectivo (colágeno y elastina) (52).

No obstante, según el grado proporcional de aumento de cada una, la ratio entre ambos puede variar (53). Así, mientras que para Kim y cols. (23) la ratio colágeno/músculo (ratio CM) en vejigas obstruidas disminuía, para Freedman y cols. esta ratio no se modificaba en pacientes obstruidos al compararlo con el de los pacientes del grupo control (54).

2.7.4.1. Medición de la ratio colágeno/músculo

Existen varias técnicas que permiten cuantificar la ratio colágeno/músculo. Inicialmente, los recuentos se hacían de forma más o menos manual, lo que llevaba implícito un gasto importante de tiempo y una cierta imprecisión técnica. Actualmente y gracias al desarrollo de la digitalización de las muestras en histología y a los procesadores de imagen, esta medición se ha simplificado y los resultados son más precisos.

Recuento mediante rejilla

Una de las técnicas para medir la cantidad de colágeno existente y los distintos tipos del mismo, así como la relación que existe con los demás componentes de la matriz extracelular y el músculo liso es la técnica de la rejilla y el recuento por puntos. A través de una rejilla, se realiza la medición aleatoria en 300 puntos, anotando las observaciones en cada uno de ellos (a 40 aumentos para la ratio colágeno/músculo y a 200 aumentos para los tipos de colágeno). El cociente de variación inter-observador es del 8 % (7).

Digitalización de imagen tras tinción con tricrómico de Masson

La digitalización de imágenes permite la valoración automática. Después de la inclusión de la muestra en parafina, se practican secciones de 4µm del tejido a estudiar y se tiñe con tricrómico de Masson (el músculo aparece rojo y el tejido conectivo azul). A través de una cámara de video de alta resolución se captura la imagen histológica en un monitor y se digitaliza (ATvista®). Posteriormente, un sistema de análisis de la imagen que discrimina las diferencias de color halladas en la preparación (BQ MEG IV-Vista, R&M Biometrics, Nashville, TN) traduce las densidades de área correspondientes a cada color de la tinción y las transforma en una cifra, que corresponde a la ratio colágeno-músculo (6). En general, se toma la media de 30 campos (6).

Enzimo-inmunoensayo

Utiliza diversos antígenos con afinidad selectiva tanto para el colágeno como para el músculo. El digitalizador de imágenes distingue ambas tinciones y asigna densidades de área a cada zona, obteniendo igualmente la ratio colágeno-músculo (6).

Comparando los resultados obtenidos por ambos métodos, Lepor y cols. encontraron que los porcentajes de tejido muscular/conectivo eran entre un 7 % y un 25 % mayores si se utilizaba el enzima-inmunoensayo en vez del tricrómico de Masson (6). Probablemente estas diferencias deban ser atribuidas a una menor sensibilidad del antígeno que se debe fijar al colágeno en el enzima-inmunoensayo y por lo tanto provoca que haya una mayor relación a favor del músculo. Debido a ello, estos autores recomiendan la utilización de la tinción con tricrómico para la obtención de la ratio CM.

2.7.4.2. Hallazgos en pacientes con obstrucción infravesical

Inui y cols. estudiaron 26 pacientes diagnosticados y tratados de obstrucción infravesical y 13 pacientes control sin patología urológica (55). En estos pacientes realizaron un estudio morfométrico del detrusor mediante tinción con tricómico de Masson y una medición ecográfica del peso vesical.

A pesar de que en el grupo control observaron una ratio mayor, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Al valorar la ratio dentro del mismo grupo, confirmaron que en los casos control existía una correlación con la edad de los pacientes, hecho que no se refleja de la misma forma en los pacientes con obstrucción infravesical.

Tras su medición, encontraron una correlación lineal significativa entre la ratio de colágeno/músculo y el peso vesical estimado ($r = 0.778$ $p < 0.0001$) (Fig. F-8).

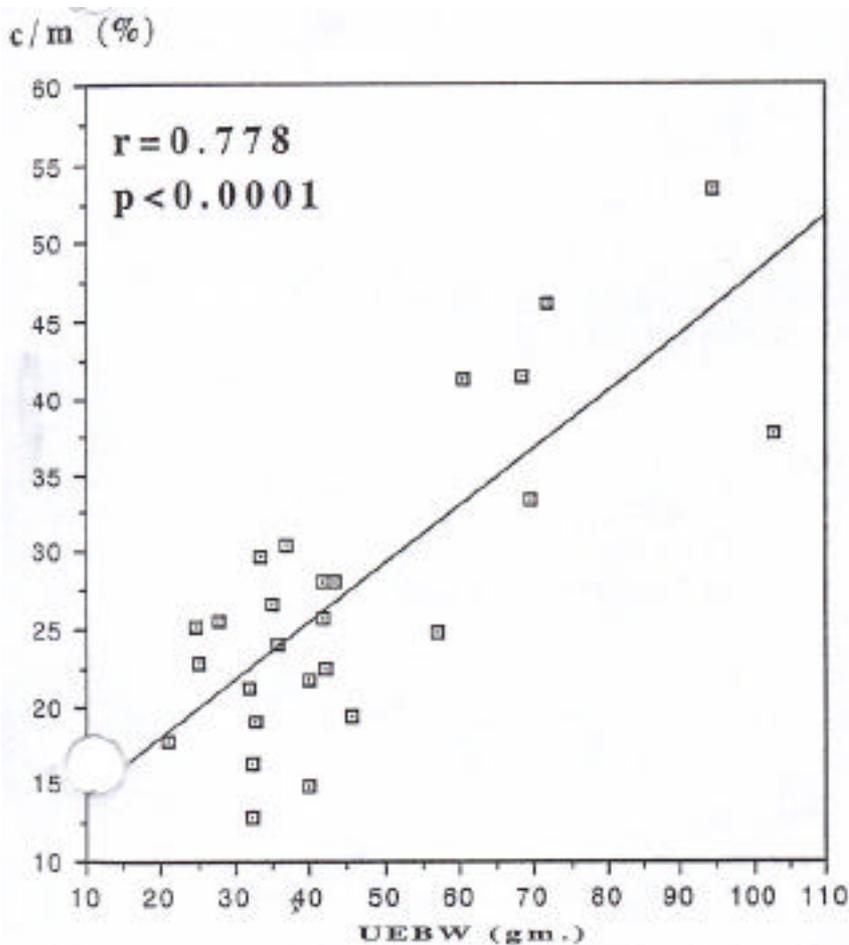


Figura F-8. Correlación entre la ratio CM (c/m %) y el peso vesical estimado (UEBW). Tomada de Inui y cols. (55).

En vejigas con peso ecográfico estimado inferior a 60 gramos, no se observó tal correlación y los hallazgos macroscópicos fueron similares a los observados en el grupo control.

Grupo	Ratio colágeno/músculo	p
Pacientes del grupo control (n = 13)	24.7 (DE: 2.4)	NS*
Pacientes con obstrucción infravesical y peso menor a 60 g (n = 20)	22.8 (DE: 4.9)	

TABLA F-XVI. COMPARACIÓN DE RATIOS SEGÚN EL PESO VESICAL ECOGRÁFICO (55).

*NS = No significativa

En vejigas con peso superior a 60 g, sí se observaron diferencias estadísticas en cuanto a la ratio y se puso de manifiesto un infiltrado macroscópico interfascicular de colágeno (55).

Grupo	Ratio colágeno/músculo	p
Obstrucción infravesical Peso vesical < 60 g	22.8 (DE: 4.9)	< 0.0001
Obstrucción infravesical Peso vesical > 60 g	42.2 (DE: 13.6))	

TABLA F-XVII. COMPARACIÓN DE RATIOS SEGÚN EL PESO VESICAL (55).

Estos datos sugerirían que en vejigas consideradas como hipertróficas efectivamente se produce un aumento en la ratio de colágeno. Sin embargo, en vejigas obstruidas con menor grado de hipertrofia vesical al poseer menos colágeno o más músculo no presentan diferencias en la ratio CM (55)

Por lo tanto, este artículo sugiere que la HBP tendría 2 fases: una primera fase con aumento de la fibra muscular (hipertrofia) y una segunda fase con aumento del tejido conectivo (incremento de la ratio) que también sería responsable del aumento de peso.

Apoyando estas observaciones, Kojima y cols. (42) han demostrado que tras la cirugía desobstructiva, disminuye el peso en vejigas hipertróficas pero no el de vejigas con hipertrofia severa (peso vesical superior a 80 g). Esto parece indicar que mientras exista hipertrofia se puede reestablecer el equilibrio, pero que si la hipertrofia es severa (con infiltración de colágeno) ya no hay vuelta a la normalidad (42).

Lepor y cols. efectuaron su trabajo con 89 biopsias vesicales obtenidas de cadáver, en las que se comparaban las ratios obtenidos mediante inmunoensayo y morfometría con tricómico de Masson. Las muestras se estratificaron según cuatro grupos de edad (hombres entre 35 y 45 años y entre 65 y 75 años y mujeres entre 35 y 45 años y entre 65 y 75 años). Al tratarse de un estudio sobre cadáver, no se dispuso de estudio urodinámico (6). Los principales hallazgos se describen en la siguiente tabla.

Grupo	Ratio músculo/colágeno*
Varones 35-45 años	2.90 (DE 0.22)
Varones 65-75 años	2.33 (DE: 0.16)
Mujeres 35-45 años	2.85 (DE: 0.13)
Mujeres 65-75 años	2.03 (DE: 0.20)

TABLA F-XVIII. RATIO COLÁGENO-MÚSCULO SEGÚN GRUPOS DE EDAD (6).

* Tinción con tricrómico de Masson

De acuerdo con estos resultados, estos autores observaron diferencias significativas en la ratio CM entre los diferentes grupos de edad del mismo sexo. Así, la ratio músculo-colágeno fue un 20 % superior en los varones jóvenes y un 29 % en mujeres jóvenes. Sin embargo, no hubo diferencias entre hombres y mujeres de la misma edad y esto podría indicar que no existe relación entre la HBP y la hipertrofia-fibrosis del detrusor.

Los datos son similares si la valoración se realiza con técnicas de tinción inmunoenzimática en los mismos pacientes, según se refleja en la siguiente tabla.

Grupo	Ratio músculo/colágeno
Varones 35-45 años	3.12 (DE: 0.26)
Varones 65-75 años	2.64 (DE: 0.18)
Mujeres 35-45 años	3.65 (DE: 0.48)
Mujeres 65-75 años	2.56 (DE: 0.36)

TABLA F-XIX. RATIO COLÁGENO-MÚSCULO SEGÚN GRUPOS DE EDAD (6).

*Tinción doble enzima inmunoensayo

Con esta técnica y de igual forma que la anterior, la ratio de varones y mujeres jóvenes fue un 15 % y 30 % superior, respectivamente (diferencias estadísticamente significativas). Por otra parte, no se observaron diferencias significativas entre los grupos de varones y mujeres de la misma edad.

Como se ha indicado anteriormente, las ratios músculo-colágeno obtenidos por esta técnica fueron entre un 7 y un 25% más elevados. Esto es debido a la labilidad a la fijación del anticuerpo anti-colágeno.

Para Lepor y cols. la aparición de fibrosis estaría relacionada únicamente con la edad. La prevalencia de HBP a los 41-50 años sería del 15 %, mientras que en la década de los 70 años del 79 %. Estos autores no observaron diferencias entre hombres y mujeres en el grupo de mayor edad. A tenor de la prevalencia de la HBP en la población senil masculina, si la obstrucción infravesical afectara a la ratio músculo-colágeno, deberían existir diferencias entre ambos grupos y no se han hallado (6).

2.8. RETENCION URINARIA AGUDA

2.8.1. EPIDEMIOLOGIA

La retención urinaria aguda (RAO) es un evento determinante para cualquier paciente. Una RAO es una verdadera urgencia urológica, intensamente dolorosa y que requiere una actuación inmediata. Estos hechos, ligados en ocasiones a la necesidad posterior de llevar una sonda vesical, hacen que sea un acontecimiento único en todos los casos.

Los datos de incidencia de este suceso varían en función de la población estudiada y principalmente en base a si los datos hacen referencia a una cohorte de pacientes en seguimiento por sintomatología del tramo inferior o si se relacionan con estudios epidemiológicos de la población general.

En USA, un estudio realizado por Meigs y cols. sobre una cohorte de 41.276 profesionales de la salud de edades comprendidas entre 45 y 83 años seguidos durante 3 años, mencionaba una incidencia global de RAO de 4.5/1000 personas/año (56). Este estudio es muy útil porque no selecciona los pacientes por su sintomatología prostática y por lo tanto da una idea muy aproximada del riesgo general de RAO en una población. De la misma forma, Jacobsen y cols. en un estudio sobre una cohorte de 2.215 varones de edades comprendidas entre los 40 y 79 años seleccionados aleatoriamente en el condado de Olmsted (Minnesota), hallaron una incidencia de 6.8 episodios de RAO por 1.000 persona y año (57). Y expresando estos datos de otro modo, se ha calculado que un varón con HBP en la década de los 60 años, tiene un riesgo del 20 % de desarrollar una RAO cuando llegue a los 80 años (57).

En el Reino Unido, en un estudio cooperativo sobre 5.361 pacientes sometidos a una prostatectomía desobstructiva, un 23 % presentaban antecedentes de retención urinaria aguda (58).

En nuestro país, la retención urinaria aguda supone el 9.65 % de las urgencias urológicas. Si estas se estratifican por edades, el porcentaje aumenta de forma gradual, implicando al 30% de las visitas en pacientes mayores de 80 años (59).

Si los datos se reflejan sobre pacientes con síntomas del tramo urinario inferior, lógicamente las cifras aumentan. En un trabajo realizado en la Comunidad Autónoma de Madrid sobre una cohorte de 2.002 varones mayores de 50 años con sintomatología del tramo urinario inferior, la RAO tenía una prevalencia del 5.1 % (60).

Existen también diferencias raciales en la incidencia. Así se deduce de un estudio cooperativo multicéntrico sobre 3.885 pacientes intervenidos de resección transuretral de próstata (36). La retención urinaria aguda supuso de forma global el 27 % de todas las indicaciones para la RTUP.

Marberger y cols. realizaron un metaanálisis sobre tres grandes ensayos multinacionales, multicéntricos, doble ciego y con dos años de seguimiento (SCARP, PORSPECT y PROWESS). Los 4.222 pacientes incluidos fueron distribuidos al azar para recibir tratamiento con finasteride o placebo. Un total de 2.113 pacientes en tratamiento con placebo fueron seguidos durante 2 años. La incidencia global de RAO espontánea en este grupo fue de 1.4 % anual (61).

2.8.2. FACTORES DE RIESGO

El riesgo de RAO se incrementa con la edad, la severidad de los síntomas y el diagnóstico clínico de HBP. Meigs y cols. llevaron a cabo un trabajo en el cual observaron que los pacientes con sintomatología leve o ausente (IPSS 0-7) tenían un riesgo de RAO de 2.6 ‰ personas/año, mientras que si presentaban sintomatología moderada o severa (IPSS 8-35) el riesgo aumentaba a 11.6 ‰ personas/año (56). Valorados individualmente los ítems, estos autores vieron que cada uno de ellos por sí sólo era potencialmente un factor de riesgo. Sin embargo, los factores que mejor pronosticaron el riesgo de RAO fueron la sensación de vaciado incompleto, la necesidad de orinar en las dos horas siguientes y el chorro débil, incrementando en un 20 % el riesgo de padecer una RAO. También el empeoramiento progresivo de la puntuación global o de los ítems de forma individual ejercían como factor de riesgo.

Existen muchos factores que pueden desencadenar de forma aguda un episodio de RAO (62), destacando:

Episodio de infección urinaria aguda
Ingesta de alcohol
Mal estado general
Fármacos
Abundante ingesta hídrica
Exposición al frío
Constipación
Viajes de larga duración
Intervenciones anales

TABLA F-XX. DESENCADENANTES DE UN EPISODIO DE RAO (62).

Uno de los factores más importantes es la toma de fármacos, principalmente medicación anticolinérgica, adrenérgica o anestésica (fármacos opiáceos). Meigs y cols. observaron que los pacientes hipertensos con sintomatología urinaria que recibían beta-bloqueantes (efecto sobre el sistema nervioso adrenérgico), antagonistas del calcio (relajante muscular liso) o antiarrítmicos (efecto anticolinérgico) tenían un riesgo mucho mayor de sufrir un episodio de RAO (56).

Jacobsen y cols., en un trabajo sobre 2.115 varones seleccionados de manera aleatoria en una población general (de una edad comprendida entre los 40 y 79 años), encontraron que la edad, el flujo urinario bajo y el tamaño de la próstata alto eran factores de riesgo para sufrir una retención urinaria aguda (57). En Tabla F-XXI se muestran los riesgos relativos en los diversos grupos estratificados. Estos autores también valoraron de forma aislada cada ítem del cuestionario de síntomas. Mientras que en los pacientes de mayor edad, todos los ítems tenían el mismo valor predictivo, en los pacientes más jóvenes, el chorro entrecortado y la necesidad de orinar en las siguientes dos horas presentaba un mayor valor predictivo de un episodio de RAO (57). Las correlaciones encontradas en estos estudios son similares a las de otros trabajos presentados en otras patologías como las enfermedades cardiovasculares y el asma (63).

	Grupo	Riesgo Relativo
Edad (años)	40-49	1
	50-59	1.2
	60-69	3.0
	70-79	7.8
IPSS	0-7	1
	7-35	3.2
Flujo máximo (ml/s)	>12	1
	<12	3.9
Volumen prostático (ml)	<30	1
	>30	3.0

TABLA F-XXI. RIESGO RELATIVO DE PADECER UN EPISODIO DE RAO SEGÚN EL GRUPO DE PACIENTES (57).

Sin embargo, para Randomski y cols. el IPSS no podría predecir el riesgo de retención urinaria aguda, ya que esta escala mide exclusivamente la severidad de los síntomas y no el grado de obstrucción y potencia del detrusor (64).

Tras un episodio de retención urinaria, la postura más habitual sería mantener la sonda vesical. Si ésta se retirase, dos tercios de los pacientes caerían de nuevo en retención, siendo el riesgo más elevado si esta retirada se realizara en los primeros días después del episodio (62). Los pacientes con volumen de retención inicial superior a 500 tendrían un riesgo 3.6 veces mayor de caer de nuevo en retención, y los pacientes sin un factor desencadenante claro del episodio un riesgo 1.9 veces mayor (62).

2.8.3. HALLAZGOS CLÍNICOS

En general, la sintomatología de los pacientes con RAO no es más severa que la de los pacientes obstruidos. Así, en el estudio de Randomski y cols. la puntuación media del cuestionario IPPS fue de 15 (64). Estos datos concuerdan con los de otros autores. Los pacientes con RAO en el estudio de Barry y cols. tenían una sintomatología moderada en el cuestionario IPPS (8 - 19) (65).

Para Barry y cols. la severidad de los síntomas evaluada mediante el cuestionario IPSS no se correlacionó con el flujo medio, el volumen postmiccional, el tamaño prostático o el grado de trabeculación vesical (66).

2.8.4. HALLAZGOS URODINÁMICOS

2.8.4.1. Fase de llenado

Los principales diagnósticos de la cistometría son la ID y el descenso de la acomodación. En un estudio realizado con 81 pacientes con antecedentes de RAO, Djavan y cols. observaron que un 24 % de los pacientes presentaban un descenso en la sensibilidad vesical y en un 42.7 % tenían ID (67).

Radomski y cols. realizaron un estudio sobre 50 pacientes con episodio de retención preoperatoria (64). El volumen medio de retención fue de 1.172 ml. Todos los pacientes fracasaron en un intento de retirada de sonda vesical preoperatoria. Las características preoperatorias se especifican en la siguiente tabla.

	n	%
Descenso de la sensibilidad	18	36
Descenso de la acomodación	19	38
Inestabilidad del detrusor (ID)	35	70

TABLA F-XXII. HALLAZGOS PREOPERATORIOS EN PACIENTES CON RAO (64).

2.8.4.2. Fase de vaciado

Según Radomski y cols., un 58 % de los pacientes presentaban una contracción voluntaria del detrusor en la fase de vaciado (64).

Los principales hallazgos del estudio de Djavan y cols. quedan reflejados en la siguiente tabla (67).

Hallazgos EUD	%
Contracción voluntaria detrusor en fase vaciado	42
Resistencia uretral pasiva entre 2 y 4	61.5
Resistencia uretral pasiva superior a 4	34

TABLA F-XXIII. FASE DE VACIADO (EUD) (67).

2.8.5. ALTERACIONES MORFOLÓGICAS DEL DETRUSOR

2.8.5.1. Alteraciones morfológicas en estudios experimentales

Gabella y cols. provocaron de forma experimental una obstrucción vesical completa en ratas hembra y estudiaron los cambios producidos en el tiempo (68). A nivel histológico y mediante microscopia electrónica a las 12 horas del episodio agudo se observó una infiltración de glóbulos rojos a nivel de la capa muscular y mucosa. Este infiltrado fue más evidente a las 24 horas. Si en este momento se revertía la obstrucción, y estudiaba de nuevo la vejiga a los 7 días, se observaba una desaparición de este infiltrado. A las 12-24 horas también se observaban algunos depósitos aislados de fibrina y escasos trombocitos. Con la evolución posterior el proceso final condujo a una fibrosis de la vejiga.

Las alteraciones histológicas afectaron de forma similar a las células musculares y a las terminaciones nerviosas, y ya estaban presentes en las primeras 24 horas. A las 3 horas de un episodio de RAO, se advirtió un aumento de RNAm implicado en la síntesis de ciertas proteínas (68). Entre las 3 y 10 horas de evolución se observó una degeneración de las terminaciones colinérgicas, de las no adrenérgicas no colinérgicas y un descenso de la densidad de receptores muscarínicos (68).

2.8.5.2. Alteraciones morfológicas en humanos

En un estudio realizado con microscopia electrónica en pacientes obstruidos y pacientes con retención urinaria aguda, Mayo y cols. encontraron un aumento en los depósitos intercelulares de colágeno. Estos depósitos fueron similares en ambos grupos, pese a que los cuantificaron mediante observación directa (deposito ausente, débil, moderado e intenso) (47).

Si la biopsia se efectuaba a los 7 días del episodio de RAO se observaba un aumento del edema intercelular y un débil acúmulo de colágeno. Sin embargo, si la toma se realizaba a los dos meses, se veía un aumento importante del depósito de colágeno. En ningún caso, advirtieron células inflamatorias. Según los autores, estos cambios se debían al estímulo que supone la disrupción celular tras la sobredistensión (47).

2.8.6. EVOLUCION POSTOPERATORIA

2.8.6.1. Hallazgos clínicos

El antecedente de un episodio de RAO ha sido referenciado como un factor de mal pronóstico en la evolución postoperatoria de la cirugía desobstructiva prostática (67). En numerosos estudios sobre resección transuretral de próstata el antecedente de RAO es considerado un criterio de exclusión (37).

En un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos sobre 3.885 pacientes intervenidos de prostatectomía se observó que el antecedente de RAO, entre otros, implicaba un mayor porcentaje de complicaciones postoperatorias (Tabla F-XXIV). Tras la cirugía, un 11 % de los pacientes no recuperaron la micción espontánea, frente a un 3.6 % en los intervenidos por obstrucción infravesical. Así mismo, en el estudio urodinámico postoperatorio, se diagnosticó un detrusor hipocontráctil en el 8.4 % de los casos, frente al 1.7 % del grupo de obstrucción (36).

	Grupo	%	p
Edad	> 80 años	22.6	<0.05
	< 80 años	13.4	
Duración de la resección	> 90 minutos	7.3	<0.05
	< 90 minutos	0.9	
Peso reseado	> 45 gramos	11.5	<0.05
	< 45 gramos	1.7	
Antecedente de RAO	No	24	<0.05
	Si	15.7	

TABLA F-XXIV. INCIDENCIA DE COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS SEGÚN LOS FACTORES DE RIESGO (36).

Estos hallazgos contrastan con los datos publicados por Mereciano y cols. en los que la RAO no se asociaba a un mayor porcentaje de complicaciones postoperatorias. En su estudio, un 30.61 % y un 10.2 % de los pacientes con RAO tuvieron alguna complicación precoz o tardía, respectivamente. Sin embargo, en los pacientes intervenidos por HBP, las cifras fueron del 40 % y 10.43 %, respectivamente. No obstante, se trata de un estudio realizado sobre un número mucho menor de casos (74 y 192 pacientes, respectivamente) (69).

2.8.6.2. Hallazgos urodinámicos

Los principales hallazgos en el estudio urodinámico de un paciente con antecedentes de RAO y fracaso miccional postoperatorio son la persistencia de la obstrucción infravesical, la hipocontractilidad o ausencia de contractilidad del detrusor y la disfunción vesico-esfinteriana (67).

A pesar del peor pronóstico, en los pacientes con RAO cabe esperar también una recuperación funcional tras la cirugía. Así, Radomski y cols. al comparar el estudio urodinámico preoperatorio con el postoperatorio observaron que la presión de apertura disminuía de 73.6 a 40.4 cm H₂O y el flujo máximo se triplicaba, aumentando de 4.1 ml/s a 13.7 ml/s (64).

2.8.6.3. Factores de mal pronóstico en la evolución postoperatoria

Djavan y cols. estudiaron la evolución postoperatoria de 81 pacientes intervenidos de prostatectomía que habían sufrido previamente un episodio de RAO. De éstos, un 16 % no consiguieron una micción espontánea a las 2 semanas de la cirugía. Si la valoración se realizaba a los 6 meses esta cifra disminuía al 13 %. En este estudio se consideró como fracaso miccional tanto la incapacidad miccional como la presencia de volúmenes postmiccionales residuales superiores a 150 cc (67).

En la siguiente tabla se reflejan los datos comparativos entre el grupo que respondió a la cirugía y el grupo en el que fracasó.

	Éxito de la cirugía (n = 70)	Fracaso cirugía (n = 11)	p
Edad	70.1	83.5	0.0001
Frecuencia nocturna (veces)	2.8	4	0.014
Volumen de retención (cc)	1080	1780	0.0001
Pdet Vmax	22.6	7.9	0.0001
Pdet max	73.5	24.4	0.0002
ID (%)	49	0	-

TABLA F-XXV. ESTUDIO URODINÁMICO PREOPERATORIO SEGÚN RESULTADO DE LA CIRUGÍA DESOBSSTRUCTIVA (67).

Además, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos a nivel de IPSS, QL, episodios de retención, capacidad vesical y volumen prostático.

Según estos datos, una menor presión del detrusor a máxima capacidad y una Pdet máxima traducían un factor de riesgo para el éxito de la intervención. No obstante, también se observó un aumento de estos valores en aquellos en los que fracasaba la cirugía, lo cual implica que se produce una cierta recuperación del detrusor en estos pacientes (67).

Por lo tanto, los autores consideran que se debe advertir del riesgo de fracaso a aquellos pacientes mayores de 80 años, con volúmenes de retención superiores a 1.500 ml, sin ID en el estudio previo, con una Pdet a máxima repleción inferior a 9 cm de H₂O y una Pdet máxima inferior a 25 cm de H₂O (67).

En la misma línea, Radomski y cols. efectuaron un estudio con 50 pacientes intervenidos de prostatectomía y que hubieran presentado un episodio de RAO previo (64). A los 3 meses de la intervención, 5 pacientes (10 %) no recuperaron la micción espontánea después de retirar la sonda. En este trabajo se compararon los hallazgos urodinámicos preoperatorios para intentar descubrir parámetros de predicción del éxito de la cirugía. Al comparar ambos grupos (éxito versus fracaso) llamaba la atención que el 100 % de los pacientes del grupo fracaso presentara un descenso de la sensibilidad vesical. Además, en este grupo se observó un mayor volumen de retención urinaria y un menor porcentaje de inestabilidad vesical. Probablemente debido al bajo número de pacientes (cinco), estos datos no son estadísticamente significativos, aunque son equiparables a los observados en el estudio anterior. Los principales hallazgos se describen en la siguiente tabla y son coincidentes con los del estudio previo.

	Micción espontánea (n = 45)	Imposibilidad miccional (n = 5)
Edad media	69.2 (50-85)	72.2 (67-80)
Volumen de retención	1135	1500
Pacientes con descenso de sensación (n)	13 (29 %)	5 (100 %)
% de pacientes con descenso acomodación	17 (38 %)	2 (40 %)
% de inestabilidad preoperatoria	34 (70 %)	1 (20 %)
Contracción voluntaria del detrusor en estudio preoperatorio	27 (60 %)	2 (40 %)
Ausencia de Contracción voluntaria del detrusor en estudio preoperatorio	18 (40 %)	3 (60 %)
IPSS preoperatorio	14.7	17.8
IIPSS postoperatorio	4.4	9.6

TABLA F-XXVI. COMPARACIÓN DE PARÁMETROS EN LOS PACIENTES CON BUENA Y MALA EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA A LOS 3 MESES (64).

El descenso observado en la sensibilidad vesical se ha atribuido a la hiperdistensión vesical (de forma similar a la retención urinaria crónica). De forma semblante al trabajo de Djavan y cols. (67), existía un mayor porcentaje de inestabilidad vesical en el grupo de éxito quirúrgico, que se acompañaba además de mayores presiones del detrusor en la contracción involuntaria (CI) (64).

A pesar de que en este trabajo no se valoraron la magnitud y duración de la contracción del detrusor, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en relación a la presencia o ausencia de contracción del detrusor en la fase de llenado preoperatoria. También llama la atención que en el 40 % de los pacientes del grupo de éxito quirúrgico no se observara contracción voluntaria del detrusor en el estudio preoperatorio (64).