

INFECCIONES INESPECÍFICAS DEL APARATO URINARIO

JAIME WOOLRICH *

LAS INFECCIONES del aparato urinario constituyen problema diario al que se enfrenta el urólogo, ya se trate de la infección como hecho aislado, ya de la infección que concurre con obstrucciones, para muchos la circunstancia más frecuente, o con litiasis y otros padecimientos urinarios. Además de la amenaza implícita sobre la función renal, las infecciones, como se verá más adelante, parecen tener una participación importante en prematuridad y muerte neonatal y en hipertensión arterial.

Tanto el médico y el cirujano generales, como el practicante de cualquier especialidad, adquieren una grave responsabilidad en el manejo y orientación que deben proporcionar a todo infectado del aparato urinario o sospechoso de estarlo.

En una infección del aparato urinario es menester tomar en considera-

ción las características de este sector orgánico como agredido y las de los gérmenes agresores, para poder explicar, por una parte, las formas de protesta o el silencio sintomático, la fugacidad o la persistencia de la agresión y los cambiantes resultados del juego ofensivo-defensivo, y por la otra el papel determinante que desempeñan el empleo de antibióticos y antisépticos urinarios y otros medios auxiliares del tratamiento, cuando no se desdeñan las directrices prácticas que se desprenden del conocimiento y comprensión de las características mencionadas.

Características del aparato urinario y de la orina desde el punto de vista de la infección

El interior del aparato urinario está bañado constantemente por la orina, la cual transita o se despeña en toda su extensión con mayor o menor rapidez y periodicidad y se aquieta en remansos, como la pelvis renal pero principalmente vejiga, por tiempos varia-

* Académico numerario. Hospital General de México. Secretaría de Salubridad y Asistencia.

bles. La infección del aparato urinario es una infección fluente que otorga a su paso los gérmenes necesarios para mantener, extender y ahondar su acción en el tejido dañado por donde pasa.

Ahora se conocen las razones por las que la orina es un buen medio de cultivo, como afirmaba Pasteur hace más de 100 años, contra lo que acontece con otros líquidos corporales, como la saliva, las lágrimas y las secreciones bronquiales, que se defienden bastante mejor de las infecciones. Estas razones son las siguientes: 1) la orina no contiene, como las secreciones mencionadas, lisozima e inmunoglobulina que poseen acción bactericida; 2) su hiperosmolaridad habitual, con relación al plasma, debilita el fenómeno de la fagocitosis^{1, 2} y reduce el efecto bactericida del suero;³ 3) los iones amonio presentes en la orina interfieren con la acción del complemento, sustancia termolábil del suero normal que destruye bacterias y otras células, con las que se pone en contacto por medio del amboceptor; 4) el pH habitual de la orina, que fluctúa entre 5.5 a 7, es óptimo para favorecer la multiplicación bacteriana; son los niveles extremos de alcalinidad y acidez, particularmente de esta última, los que se pueden lograr con dietas y/o uso de medicamentos, los que producen inhibición del crecimiento bacteriano, circunstancia que ha sido aprovechada en el tratamiento de infecciones urinarias; 5) la existencia, en orina normal, de un promedio de 60 mg. de glucosa por litro⁴ que representa una impor-

tante fuente de energía aprovechable para la multiplicación de los gérmenes, circunstancia que naturalmente se acentúa si el sujeto es diabético en fase clínica.

Otros hechos que favorecen la implantación o persistencia de los gérmenes en el aparato urinario o que dificultan su erradicación una vez aposentados en dicho tracto, son las obstrucciones, hecho frecuente en urología, por padecimientos congénitos como los siguientes: vasos polares que obstruyen la unión ureteropielica, riñón en herradura, ectopias, ptosis, estenosis de los meatos ureterales, estenosis de cuello vesical o del meato uretral, valvas ureterales, o bien obstrucciones adquiridas, como estenosis traumáticas y postinflamatorias, crecimientos prostáticos, fibrosis de cuello, litiasis, compresiones de órganos vecinos, y circunstancias tan frecuentes como el embarazo que, produciendo hipocinesia pieloureteral que disminuye el fluido urinario, favorece la pululación bacteriana.

Es grande el valor que ha adquirido la presencia de reflujo vesicoureteral como mantenedor de infecciones crónicas y promotor de pielonefritis, tanto en el niño como en el adulto, al grado de que Hutch y colaboradores⁵ afirman que alrededor de 50 por ciento de niños y 10 por ciento de adultos con infección urinaria tienen reflujo, que se encontrará si se busca por medio del cistograma adecuado.

Normalmente el largo intervalo de micciones durante el sueño favorece la multiplicación de los gérmenes. Lo

mismo se puede decir del traumatismo renal, sea quirúrgico o de otra índole; el masaje de este órgano se utiliza para propiciar la pielonefritis intersticial producida por manipulación experimental en animales.^{6, 7}

La médula renal, por su producción de amoniaco que ya se vio interfiere con la acción bactericida del complemento,⁸ es el sector renal más fácilmente infectable.

Son muy importantes de señalar, brevemente, los fenómenos implicados en el problema de la resistencia de los gérmenes al tratamiento.

La tardanza en dar la droga antibacteriana adecuada es un factor que favorece la persistencia de la infección como paso a su modalidad crónica, muy difícil de curar, y a la reinfección. Experimentalmente, en pielonefritis enterocócica en ratones, si la droga se administra al mismo tiempo que se inyectan los gérmenes, la curación es del 100 por ciento, pero si el tratamiento se retarda por 3 a 10 días, no hay curación.⁹

Se debe mencionar el fenómeno de la resistencia adquirida por los gérmenes, cuya multiplicación puede acontecer siendo indiferentes a la presencia de uno o varios antibióticos, por mecanismos cuya naturaleza se estudia con mucho interés, invocándose procesos de adaptación enzimática, con lo que se expresa "la producción de una enzima específica que crece en presencia del sustrato apropiado pero no en ausencia de él", como es el caso de la producción de penicilinas por muchas estirpes de bacterias.¹⁰

Otro sería la mutación genética que podría ser inducida por antibióticos, radiaciones ionizantes o algún otro agente no dilucidado, específico o inespecífico, y que ocupa la atención de los investigadores^{11, 12, 13} y que al heredar su carácter adquirido de resistencia, puede dar al traste con el tratamiento instituido.

Como consecuencia del tratamiento inadecuado de una infección, o frecuentemente por el uso de penicilina, los gérmenes pueden adquirir la forma de protoplastos, organismos celulares que han perdido en algún grado su pared exterior rígida, la cual es también antígeno somático. Esto los vuelve frágiles por una parte, pero difíciles de revelar en los medios de cultivo habituales y antigénicamente diferentes de sus parientes, por lo que no pueden ser destruidos por los anticuerpos circulantes ni por antibióticos o antisépticos urinarios. En relación con anticuerpos del suero, que se sabe aparecen en seguida de una infección aguda, en tratándose de una pielonefritis por ejemplo, la reinfección, aun cuando sea una reinfección con el mismo serotipo, no es prevenida con la infección previa. Se confirma en el hombre lo que se ve experimentalmente en animales: que los anticuerpos producidos por la infección de riñón tienen un lugar muy restringido para su defensa^{14, 15} aunque puede ser aprovechada su titulación para el diagnóstico de infección de dicho órgano.

Las anteriores han sido las circunstancias favorables para que prospere una infección en el aparato urinario.

Se hará ahora una breve reseña de los factores que se oponen a que tal agresión acontezca, o bien que ayuden a su neutralización o eliminación una vez iniciada.

Factores de defensa naturales o propios del organismo y uso de drogas antibacterianas y otros recursos

Se sabe que hay bacterias que pueden estar en el riñón por semanas y que disminuyen lentamente su número en apariencia sin producir inflamación¹⁴ y ésta no es fácil producirla experimentalmente en riñón si no se introduce una cantidad grande y adecuada de gérmenes en un riñón previamente lesionado por masaje. También se ha demostrado que la vejiga intacta es difícil de infectar, por lo cual se recurre experimentalmente a la introducción de cuerpos extraños (cánicas) para propiciar el arraigo de una infección.

Circunstancias como éstas han hecho pensar que puede haber una predisposición personal a las infecciones del tracto urinario y, desde luego, lo que tiene reiterados apoyos en hechos de observación, que un aparato urinario anatómico y funcionalmente normal es difícilmente presa de infecciones.

Un mecanismo de defensa contra infecciones, verdaderamente notable en opinión de algunos autores, es el tránsito normal o, mejor aún, el paso torrencial de la orina hacia el exterior; de ahí que se considere que la poliuria y la polaquiuria con que se mani-

fiesta una cistitis, sean mecanismos de defensa del aparato urinario, que deben ser promovidos y utilizados en el tratamiento mediante la ingestión exagerada de líquidos.

Se supone fuertemente que el epitelio de la mucosa vesical posee mecanismos propios de defensa contra los gérmenes, para algunos autores de tal importancia que se ha acuñado la gráfica frase de que "la infección limitada a la vejiga es más bien infección en la orina".^{16, 17}

Algunos constituyentes de la orina, como la urea en altas concentraciones, son bactericidas, según una vieja afirmación.^{18, 19} El aumento de la osmolaridad por un mayor ingreso de proteínas en la alimentación, inhibe al parecer de manera considerable, el desarrollo de bacterias.

Los ácidos orgánicos, en un medio de pH bajo, pueden penetrar membranas de las células bacterianas y hacer un efecto bacteriostático, circunstancia que se ha utilizado en viejos métodos de tratamiento como la dieta cetogénica y la utilización de acidificantes urinarios como el ácido mandélico. Es sorprendente la poca atención que se ha dado a la influencia del pH en la efectividad de los agentes antibacterianos. El pH de otros fluidos orgánicos varía dentro de estrechos límites; en la orina estas variaciones pueden ampliarse desde 4.8 a 8. Las pruebas de antibacterianos *in vitro* se hacen a un pH constante; esto puede explicar en parte la discrepancia entre estas pruebas de sensibilidad bacteriológica y la experiencia clínica.

Se ha investigado la relación triangular: agente antibacteriano, especie bacteriana y pH y se sugiere que se debería determinar la sensibilidad bacteriana a los antibióticos a cierto pH, como procedimiento de rutina en laboratorio.

Al líquido prostático se le han señalado capacidades antibacterianas contra una amplia variedad de gérmenes gramnegativos y grampositivos,²⁰ lo cual, de corroborarse, se añadiría a las explicaciones de por qué las infecciones hacen más frecuentemente presa de las mujeres que de los hombres; pero como la uretra femenina es el representante o el esbozo embriológico de la próstata, se ha pensado también, en que posiblemente las glándulas de la uretra femenina podrían secretar una sustancia similar al líquido prostático, que estaría ausente en aquellas mujeres que tienen tendencia a reinfecciones del tracto urinario.

El fenómeno de la inmunidad se inicia a partir del momento en que los gérmenes penetran al aparato urinario comportándose como antígenos, dando lugar a la formación de anticuerpos y manifestándose dentro del cuadro clínico de infección aguda. Se sabe que se pueden titular cifras significativas de anticuerpos en el suero de pacientes con infección del parénquima renal, que nos servirán como testimonio de actividad inflamatoria, y que no sucede lo mismo cuando la infección es vesical o de otros sectores del aparato urinario. En animales experimentales se ha demostrado que los anticuerpos formados tienen un lugar tan restrin-

gido en la defensa contra la infección, que esta participación se debe considerar como despreciable,^{7, 14} como ya se señaló antes.

Kalmanson y colaboradores²¹ han sintetizado esta circunstancia, que sería muy compleja en un análisis detenido, diciendo que "en la pielonefritis hay un defecto en la respuesta por anticuerpos".

En resumen, la comparación que se ha hecho, aun así como fue de sucinta, entre los factores que favorecen y aquellos que se oponen a una infección del aparato urinario, explican por qué la lucha en contra de las infecciones en este tracto se puede perder, y se pierde tan fácil y frecuentemente y por qué las pocas armas naturales con que se cuenta deben aprovecharse al máximo, combinándolas con las potencialmente muy eficaces de antibióticos y antisépticos urinarios modernos.

Los gérmenes

Los microorganismos que habitualmente infectan el aparato urinario son gramnegativos, de la familia de las Enterobacteriáceas, que se divide en cuatro grupos por sus reacciones bioquímicas, de acuerdo con Kauffman y colaboradores²² a saber: 1) *Shigella-Escherichia*; 2) *Salmonella-Arizona-Citrobacter*; 3) *Klebsiella-Aerobacter-Serratia*, y 4) *Proteus-Providencia*. También se encuentran cocos, éstos casi siempre grampositivos, como estafilococos y diversos grupos de estreptococos, entre los cuales los más frecuentes suelen ser los enterococos.

En un estudio realizado en el Hospital General de México, en 100 pacientes infectadas del aparato urinario que fueron sometidas a tratamiento de experimentación con cicloserina, se encontraron los siguientes gérmenes en orden de frecuencia:²³

- 1) *Escherichia coli*, 31 veces;
- 2) *Klebsiella pneumoniae*, 13 veces;
- 3) *Pseudomonas aeruginosa*, 7 veces;
- 4) *Paracolobactrum coliformis*, 7 veces;
- 5) *Proteus mirabilis*, 7 veces;
- 6) Estreptococo gamma, 5 veces;
- 7) *Proteus morgani*, 4 veces;
- 8) *Proteus vulgaris*, 3 veces;
- 9) Estreptococo alfa hemolítico, 3 veces;
- 10) Estreptococo beta hemolítico, una vez.

Como se puede advertir, la mayoría fueron enterobacteriáceas, con excepción de *Pseudomonas aeruginosa* que corresponde al género *Pseudomonadaceae*, en el que se encuentran muchos otros gérmenes del suelo, del aire y de las aguas negras, todos gramnegativos y huéspedes habituales del intestino.

E. coli es el germen que casi siempre encabeza la fila de los más frecuentes en estadísticas nacionales y extranjeras,²⁴ formando con otras especies como *Aerobacter*, *Klebsiella* y bacilos paracolón el grupo coliforme, que a su vez representa una buena parte de la flora normal del intestino, sitio en el que estos gérmenes no son patógenos sino que contribuyen a su funcionamiento normal y a la nutrición.

El conocimiento de la flora infectante, de sus combinaciones y otras características, puede ser útil clínicamente; por ejemplo, una infección primaria y reciente frecuentemente estará constituida por una sola estirpe de coliformes sensibles a la mayoría de los antibióticos comúnmente empleados, lo que ha hecho afirmar a Gould que no se hace necesaria, y es antieconómica en este caso, la práctica del antibiograma, y lo mismo afirma Brumfitt respecto a *E. coli*, "cuya sensibilidad a los antibióticos es altamente predecible".²⁴ En infecciones secundarias la flora puede diferir marcadamente; es posible aislar varios grupos de bacterias, pero predominan las bacterias gramnegativas.

Las *Pseudomonas* pueden prosperar junto con gérmenes del grupo *Proteus* o especies del género *Aerobacter*, cuando los pacientes han sido tratados inadecuadamente o cuando se les ha hecho instrumentación, lavados o sondeos del tracto urinario.

Siendo *E. coli* el patógeno urinario más común (Vosti y Randall aislaron 293 estirpes de *E. coli* humanos serológicamente clasificados)²⁵ se le ha estudiado con mayor amplitud y determinimiento. Se sabe desde Kauffman y colaboradores que tiene una estructura antigénica muy complicada. Posee antígenos somáticos O provenientes de los lipopolisacáridos de la pared celular, antígenos K de la cubierta celular que exceden los anteriores y antígenos H, de los flagelos. Las suspensiones de estos antígenos pueden ser utilizadas para provocar respuestas especí-

ficas. Con ellos se han podido identificar unos 149 tipos O, 90 tipos K y 49 tipos H de *E. coli*. Si se considera que esta estructura antigénica es una propiedad estable de la bacteria, puede utilizarse este dato para caracterizar y definir a un tipo de *E. coli*, lo cual generalmente se hace con tipificación con serotipo O. Existen también múltiples estirpes o cepas: 01, 02, 04, 06, 07, 09, 011, 018, 039, 075 entre las más frecuentes, y otras.

La utilidad de estos reconocimientos e identificación de serotipos es saber, en ciertos casos, si estamos frente a una infección persistente o una reinfección²⁶ y poder asegurar, por ejemplo, que *E. coli* infectante del aparato urinario es el mismo que habita el intestino y, por lo tanto, que éste es su fuente de origen. La aplicación de estas nociones a la clínica rutinaria podría tener un apreciable valor.

Una noción relativamente novedosa ha sido la encontrada por Eykyn y Fadyen²⁷ al estudiar la flora existente en orina obtenida por punción y aspiración vesicales en embarazadas. Estos autores cultivaron microorganismos que tienen las características de cultivar en tres días, no se acompañan de piuria, son gramnegativos con gránulos grampositivos, no crecen sin plasma, sangre o suero y prefieren CO₂ o atmósfera anaeróbica. Han sido identificados como *Haemophylus vaginalis*, como *Corynebacterium vaginal* o estreptococo hemolítico; 13.5 por ciento dieron síntomas de infección urinaria. En cultivos de orina obtenida por micción o sondeo uretral, se les podría

considerar contaminantes; pero si la orina se ha obtenido por punción vesical, debe considerárseles infectantes y darse tratamiento. Estos microorganismos han sido calificados como "lentos" o inoportunos ("fastidious").

Piuria

Piuria es la eliminación urinaria de pirocitos, es decir leucocitos más o menos alterados patológicamente y que se atribuyen a un proceso inflamatorio irritativo o infeccioso del aparato urinario.

Procesos como tumores y cálculos del aparato urinario pueden dar lugar a piuria o leucocituria como respuesta al simple factor irritativo; pero esta circunstancia no disminuye el valor que tiene la correlación, frecuentemente muy cerrada, entre piuria y bacteriuria,²⁸ como lo afirman así mismo Albuquerque y colaboradores;²⁹ estos autores explican las fases libres de pus en los periodos de quietud de la pielonefritis, porque el tejido renal está tomado por linfocitos y células plasmáticas que no cruzan la pared de los túbulos, pero que en los episodios agudos, los neutrófilos sí cruzan la luz siendo eliminados por la orina, dando piuria. Piensan que debe haber un mínimo de diez pirocitos por campo a gran aumento en orina centrifugada para pensar en verdadera infección y que a mayor infección, mayor piuria. Lapiques afirma que tres leucocitos por campo a gran aumento ya es un buen criterio para pensar en infección, con algunas salvedades;³⁰ pero el criterio

para considerar piuria por el número de piocitos eliminados por la orina varía de 5 a 15 piocitos por campo microscópico a gran aumento. Algunos autores han considerado como normal la eliminación de 500 leucocitos por minuto o 30 000 por hora; en las infecciones del aparato urinario se considera como razonable una eliminación de 100 000 leucocitos o más por hora. Más de 400 000 leucocitos eliminados por hora en el sedimento urinario se asocian razonablemente con infección; para Kass, la eliminación de más de 1 000 000 de leucocitos en 24 horas, debe considerarse como piuria;³¹ pero siendo frecuentes la disparidad entre el porcentaje de leucocitos y la bacteriuria en presencia de infección, o la piuria en el sujeto no infectado, esto hace que el criterio de piuria, si bien estadísticamente debe asociarse con infección, en la gran mayoría de los casos no es, sin embargo, un criterio válido, *por sí solo*, para afirmar que existe infección en el aparato urinario.

Infección y contaminación

Se puede afirmar que desde los glomérulos hasta el cuello vesical, el aparato urinario, en condiciones normales, está libre de gérmenes; el hallazgo de éstos, en este amplio sector, en cualquier cantidad, constituye infección, independientemente de que haya o no síntomas de daño orgánico.

Lo contrario se puede decir de la uretra en ambos sexos, ya que ésta es portadora de gérmenes casi desde el nacimiento; se supone que estos gér-

menes, en general, son de los considerados no patógenos; pero ello dependerá del ambiente y circunstancias que rodeen al niño en el parto y el *post partum* inmediato.

Toda la uretra de la mujer y la uretra prostática en el hombre están circundadas por tejido glandular, el cual, una vez contaminado, puede hacer el papel de reservorio de gérmenes que para Cox sería una "fuente de gérmenes inextinguible",³² y que, en el momento propicio podrán ascender infectando la vejiga y el riñón. Moore, Cox y colaboradores³³ usando una especie de *bisopillo* que es cubierto con un tubo metálico hueco en el que aquél se introduce (aparato de Helmholtz) pudieron tomar muestras de todos los niveles de la uretra femenina, encontrando pululación bacteriana en más de 80 por ciento de 52 uretras aparentemente normales, estando contaminada la vertiente uretral de cuello vesical en más de 50 por ciento de los casos. En 27 por ciento, las bacterias fueron patógenos gramnegativos y en pacientes con recurrencias hubo un más alto porcentaje de patógenos.

La investigación de bacteriuria en diferentes edades y en ambos sexos aporta datos interesantes de consignar:

En el recién nacido, de acuerdo con lo encontrado por McCarthy y colaboradores³⁴ y otros autores^{35, 36} la presencia de gérmenes es un hecho común en el primer mes de la vida y 1 a 2 por ciento de los niños están afectados, habiendo preponderancia masculina, sin que habitualmente sea demostrable anomalía del tracto urinario.

A partir de los dos años de edad, la bacteriuria ya es predominante en las mujeres con una frecuencia de 4.5 por ciento, estando afectadas durante los primeros 7 años escolares 2.9 por ciento de niñas.

Según Kass, en la mujer adulta hay bacteriuria en 4 por ciento y en mujeres embarazadas la frecuencia de bacteriuria asintomática aumenta hasta 10 por ciento.³⁷ Otros autores dan cifras hasta de 24 por ciento, lo que señala a la bacteriuria como una de las complicaciones más frecuentes del embarazo.³⁸ Los datos anteriores se refieren a búsqueda de bacterias haciendo aseo cuidadoso de genitales externos y evitando contaminaciones. Todo hace pensar que los gérmenes así encontrados provienen de "uretritis" y "vulvovaginitis" y que su hallazgo y consecuente tratamiento podrían evitar un número quizá significativo de ulteriores pielonefritis.

La preponderancia de bacteriuria en la mujer, lograda a temprana edad, se conserva durante la adolescencia, época en la cual en el varón predominan las infecciones venéreas, para aumentar de modo muy importante con la iniciación de las relaciones sexuales y ser una amenaza seria durante los embarazos. En estas épocas se presenta cuatro veces más frecuentemente que en el hombre.³⁹ Después de los 40 ó 50 años, el hombre retorna a ser víctima propiciatoria de las infecciones del aparato urinario, merced fundamentalmente a la frecuente iniciación de los fenómenos obstructivos por crecimiento prostático, y, para Nesbit y Conger,

la frecuencia de pielonefritis entre la quinta y octava décadas de la vida es igual para ambos sexos.

Lo anterior lleva a pensar seriamente en que son los gérmenes acantonados en la uretra y en la región anoperineal en ambos sexos y en los genitales externos de la mujer, los que constituyen una amenaza permanente de infección del aparato urinario, para lo cual sólo requerirían el concurso de circunstancias favorables como son: desaseo, relaciones sexuales violentas, sondeos y manipulaciones o lavados uretrales.

Por lo que hace a la contaminación, se considera como tal el hallazgo de microorganismos en la orina obtenida por los métodos convencionales y que, por su calidad o naturaleza y por su cantidad, se piensa que no están participando en una infección activa. Así, se considera contaminación el hallazgo de *Staphylococcus epidermidis*, huésped habitual no patógeno de la piel; de organismos del grupo *Haemophilus* como el *H. vaginalis* (con la salvedad señalada antes), frecuente en el tracto genitourinario de la mujer, además de hongos y bacilos, huéspedes saprófitos y comensales. Pero la cuestión de decidir si un microorganismo calificado como patógeno está actuando como tal, se ha hecho depender de su cantidad. Kass⁴⁰ impuso el método cuantitativo: si en el cultivo se encuentran menos de 10 000 gérmenes por mililitro de orina, la infección urinaria no es probable y debe pensarse en contaminación; entre 10 000 y 100 000 gérmenes por mililitro, la infección es probable

y por encima de 100 000 la infección es casi segura. Como se comprende, la distinción entre lo que es infección y lo que es contaminación, en relación con la cantidad de gérmenes, es un tanto arbitraria, ya que el número de bacterias por mililitro varía con el grado de dilución de la orina, con el tiempo que ésta haya permanecido en la vejiga, con el pH y, en general, con su composición química; pero como quiera que sea, el número de gérmenes del cultivo es un dato que orienta al clínico.

Desde que este método se ha vuelto rutinario, se han encontrado otros parámetros, algunos muy sencillos, para saber si el paciente está infectado o simplemente se trata de una contaminación. Así, por ejemplo, se afirma que si al hacer una tinción al gram del sedimento de la orina, se aprecian gérmenes, lo más probable es que haya más de 100 000 gérmenes en el cultivo: aunque hay autores, como Lapides, que son capaces de detectar 10^3 gérmenes en 88 por ciento de tinciones del sedimento.⁴¹ Debe afirmarse, sin embargo, que es la valoración hecha por el clínico la que, en última instancia, va a decidir si el paciente es o no un infectado o si debe pensarse en contaminación. Por ejemplo, durante el tratamiento de pacientes con infección confirmada, cualquier cuenta bacteriana del mismo microorganismo, por baja que sea, es significativa.⁴²

Finalmente, vale adelantar que no habría lugar a discusión, entre posible contaminación e infección, si la búsqueda de gérmenes se hiciera en la

orina obtenida mediante punción vesical percutánea; método que ha demostrado ser seguro y, desde luego, menos molesto que el sondeo a través de uretra, aun en pacientes en quienes se antojaría como método no indicado: mujeres embarazadas y niños, por ejemplo.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas podrán poner en evidencia los sectores del aparato urinario involucrados en la infección, aunque frecuentemente ésta podrá ser asintomática o dar síntomas tan poco apreciables, que pueden pasar inadvertidos para el paciente.

La infección puede producir síntomas de protesta que provengan del aparato urinario alto: riñón, cavidades renales y uréteres, en forma de fiebre, dolor lumbar y abdominal respectivamente, o bien síntomas del aparato urinario bajo: vejiga, cuello vesical y uretra, como son la polaquiuria, dolor o molestia suprapúbica y las diversas formas de disuria terminal e inicial y hematuria.

Los síntomas pueden ser evidentes y claros o bien vagos y requerir una pesquisa meticulosa antes de calificar como asintomática la presencia de gérmenes en la orina. Siendo la pielonefritis la entidad más importante a dilucidar en un infectado del aparato urinario, en el siguiente subcapítulo se hará una relación somera de la sintomatología por distinguir en el diagnóstico diferencial.

PIELONEFRITIS

La pielonefritis es la invasión bacteriana del parénquima y la pelvis renales; su multiplicación, el daño que produce y las manifestaciones clínicas consecuentes. No se manejarán aquí, porque quizá crearían confusión, las denominaciones de "pielonefritis abacteriana", "pielonefritis cicatrizal", "nefritis intersticial", "pielonefritis inactiva" y otras, con que han sido designadas algunas pielonefritis crónicas cuya evolución y demás características se prestan a discusiones respecto de su etiología, evolución o estructura histológica, como comenta Kass: "sin afirmar o negar la tesis, comúnmente sostenida, de que la mayoría de estas lesiones son consecuencia de actividad bacteriana previa".⁴³

La pielonefritis como entidad clínica fue descrita por primera vez por Wagner en 1882. En 1929, Wilson y Schloss identifican como pielonefritis, es decir, infecciones que involucran el parénquima renal, a las llamadas hasta entonces "pielitis"; la importancia de este hecho se revela por el acervo de trabajos decisivos sobre dicho tema que desde ese año se inició (ver tabla I) y que aún prosigue, dada la trascendencia social que tiene este padecimiento, cuya forma crónica "mata muchas más personas que la glomerulonefritis".⁴⁴ En autopsia de muertes por uremia, 36 por ciento ocurrió por pielonefritis y 18 por ciento por glomerulonefritis, en la serie citada por Black.⁴⁵ La pielonefritis se encuentra en 20 por ciento de necropsias conse-

TABLA I

HECHOS IMPORTANTES EN LA EVOLUCIÓN DEL CONOCIMIENTO DE LA PIELONEFRITIS

1882	Wagner describe por primera vez las lesiones conocidas hoy como pielonefritis.
1917	Löhlein describe el riñón retraído de la pielonefritis.
1927	Braasch y Cathcart estudian 251 pielonefritis y crónicos bilaterales y describen cambios pielográficos. Un tercio se recuperan, un tercio reciben gran ayuda y un tercio no son ayudados por el tratamiento.
1929	Wilson y Schloss, llaman la atención acerca de que la "pielitis" es en realidad una lesión supurativa del tejido intersticial renal en un estudio de 49 niños con piuria. El examen histopatológico revela focos infecciosos en el tejido intersticial vecino a los pequeños vasos; evidentemente el nombre de "pielitis" era incorrecto, debería ser pielonefritis.
1929	Braasch invoca la ruta ascendente de la infección en pielonefritis en niños y encuentra que <i>E. coli</i> es el germen más frecuente; piensa que las infecciones focales son factores importantes en la etiología.
1929	Scott: 82 casos de infección por vía sanguínea después de manipulaciones urológicas. Uretra, puerta de entrada en el 80 por ciento de los casos. Mortalidad 18 por ciento y <i>E. coli</i> el germen más frecuente.
1929	Campbell y Lyttle: 74 casos con obstrucción ureteral en niños.
1930	Barrington Wright: bacteriemia más callosa después de instrumentación con hemocultivo positivo inmediato.
1933	Longcope y Winkenwerder describen las bases para la apreciación del verdadero carácter de la pielonefritis crónica y hacen énfasis en la importancia de reconocer el padecimiento en su estadio inicial, particularmente en niños, en el puerperio y en las lesiones obstructivas del aparato urinario.
1934	Goldblatt y cols: relación entre isquemia renal e hipertensión. Logran producir hipertensión permanente. Pero si el tejido renal es normal, el experimento no tiene éxito, por lo que hay dos posibilidades: 1) como resultado de la isquemia se produce una sustancia pre-

TABLA I

HECHOS IMPORTANTES EN LA EVOLUCION DEL CONOCIMIENTO DE LA PIELONEFRITIS (*Continuación*)

- sora; pero si el tejido renal es normal esta sustancia no tiene efecto, o 2) la sustancia presora es neutralizada por "algo" producido por el riñón normal.
- 1936 Kimmelstiel y Wilson: cambios glomerulares con atrofia y hialinización asociados a pielonefritis en riñones que presentaron esclerosis arterial o arteriolar.
- 1937 Butler y Lanman: pielonefritis como causa primera de muerte en 2 por ciento de 2 043 autopsias; 63 por ciento en menores de 2 años de edad; encontró relación entre pielonefritis crónica e hipertensión.
- 1937 Wharton y cols.: efecto tardío de la "pielitis" aguda en 30 niñas; 9 habían tenido 13 años antes (promedio) pielitis; 3 no tenían datos y 6 sí cambios definidos en aparato urinario. Las que tuvieron repetidos ataques agudos durante los 10 años anteriores no se le encontró daño permanente; pero cuando estos ataques se asociaron con cambios patológicos persistentes en aparato urinario, de 11, nueve continuaron sintomáticas.
- 1938 Braasch: en estudio de 500 casos, la pielonefritis crónica es frecuentemente tan indulgente o suave y tan vaga que sólo es reconocible en el urocultivo y tinción al gram del sedimento. Veinte por ciento se recuperan sin tratamiento, 28 en 526 casos forman cálculos que es necesario extraer. Hay que tratar focos de infección y adecuado y temprano tratamiento de infecciones agudas.
- 1938 Weiss y Parker: describen las lesiones vasculares de la pielonefritis como un rasgo distintivo del padecimiento que puede ser un factor en la producción de hipertensión.
- 1) Un moderado grado de arteriosclerosis de ambos riñones generalmente está asociado con presión arterial normal.
 - 2) Un grado importante de arteriosclerosis en pielonefritis unilateral puede o puede no estar asociado con hipertensión arterial.
 - 3) Un grado avanzado de arteriosclerosis de ambos riñones, prácticamente

TABLA I

HECHOS IMPORTANTES EN LA EVOLUCION DEL CONOCIMIENTO DE LA PIELONEFRITIS (*Continuación*)

- siempre va asociado con hipertensión grave.
- Pielonefritis responsable de 15 a 20 por ciento de hipertensión arterial maligna.
- 1939 Lieberthal escribe sobre contractura del riñón. Señala que Staemler encontró 55 casos de contractura renal en 1 000 autopsias.
- 1940 Mallory y cols.: pielonefritis experimental *unilateral* por ligadura parcial de un uréter e inyección intravenosa de colibacilo en 25 por ciento de conejos; después de 2 meses el riñón obstruido estaba marcadamente contraído y de color gris pálido. La pielonefritis no se extendió al riñón no obstruido.
- 1942 Nesbit y Conger: en 172 pielonefritis crónicas el diagnóstico fue pielográfico en 80 por ciento; normal en 20 por ciento. Niñas predominaron 3-1 sobre niños; mujeres predominaron 2-1 sobre hombres. De la quinta a la octava década hombres y mujeres iguales; "debe tratarse la pielonefritis no sólo hasta desaparición de síntomas sino hasta que la orina está libre de gérmenes en muchos exámenes".
- 1942 Boyd: isquemia renal unilateral puede producir hipertensión; la pielonefritis y la hipertensión están asociadas y ocasionalmente, en lesiones unilaterales, la hipertensión se cura con nefrectomía.
- 1942 Bell: las formas obstructivas de pielonefritis fueron 12 veces más frecuentes que las no obstructivas en 32 360 autopsias. Hidronefrosis se presentó en 1 229 y pielonefritis estaba presente en 60 por ciento.
- 1948 Homer Smith: patología renal unilateral puede ser causa de hipertensión en raros casos; 19 por ciento de éxitos con nefrectomía y el hecho de que la mayoría de los padecimientos urológicos no cause hipertensión, deja una razonable duda acerca de esta hipótesis. Si hay padecimiento renal bilateral, como sucede habitualmente en hipertensión, avanzada, la nefrectomía puede acortar la vida por extirpación de una parte importante de la función renal.

cutivas según Stroffon y King.⁴⁶ Ortiz Quesada y su grupo encontraron una alarmantemente alta frecuencia de pielonefritis en 2 063 autopsias hechas en el Hospital General del Centro Médico Nacional en México.⁴⁷

La pielonefritis parece sólo ceder en frecuencia a las infecciones del aparato respiratorio.

En 1938, Weiss y Parker hacen el primer intento formal para caracterizar histológicamente las lesiones pielonefriticas y reiteran la relación, señalada un año antes por Butler y Lanman, entre pielonefritis crónica e hipertensión arterial.

Uno de los puntos más debatidos ha sido el relativo a la vía de llegada de los gérmenes hasta la intimidad del riñón, invocándose todas las vías posibles: hematógica, linfática, una vía combinada, linfohematológica, y la ascendente por la luz ureteral.

Actualmente se piensa, y esta idea se fortalece cada vez más, que la vía linfohematológica, más que la linfática o la hematológica aisladas, puede ser la vía de elección de un número relativamente reducido de infecciones renales y que la más frecuente sería la infección ascendente a través de los uréteres.

En el primer caso, los gérmenes que han invadido las vías urinarias inferiores, llevados por sondeos y manipulaciones endouretrales, pasan al conducto torácico, y de aquí a la corriente sanguínea y al riñón.

La ruta ascendente por uréteres, se llevaría a cabo principalmente por el mecanismo de reflujo vesicoureteral,

fenómeno que se descubre en cada vez mayor número de pacientes en quienes se busca, como explicación de infecciones persistentes y reiteradas; aunque debe dilucidarse en algunos casos, si la pielonefritis fue primero y si, al través de las lesiones inflamatorias que produjo en la unión ureterovesical favoreció el reflujo, o bien si éste fue el verdadero factor favorecedor.

Las infecciones renales por vía hematológica, desde focos distantes, sería la forma menos frecuente y se invoca principalmente para gérmenes como el estafilococo coagulasa positivo.

Lo anterior explicaría que los gérmenes infectantes de riñón sean preferentemente, como se ha dicho antes, del grupo enterobacteriáceas y que, por ejemplo, se puedan identificar serotípicamente las mismas cepas de *E. coli* frecuente y simultáneamente existentes en la orina y las heces.⁴⁸

Manifestaciones clínicas

El cuadro inicial de pielonefritis aguda, habitualmente de fácil diagnóstico, está integrado por dolor lumbar, fiebre y orinas turbias, seguido de inmediato, o después de un breve periodo, por un cuadro de cistitis manifestado por polaquiuria y disuria. El ataque al estado general se advierte por palidez y anemia.

Si el paciente no es tratado adecuadamente o si, a pesar del tratamiento, la pielonefritis toma la forma crónica, persistirá o aumentará la palidez de tegumentos, se añadirá abotagamiento de cara y edema de miembros inferiores; podrá haber hematuria macro o

microscópica, la orina podrá virar a la alcalinidad, disminuirá la capacidad de concentración y dilución y aumentarán por encima de lo normal las cifras de urea y creatinina, ya con el enfermo en franco declive en su función renal. En algunos casos se podrá establecer hipertensión arterial, que amenazará la eficiencia cardíaca, comprometiendo la vida del paciente en dos frentes; el paciente ya es, ahora, un enfermo cardiorrenal.

Si bien este es el cuadro clásico de la pielonefritis crónica, hay otros más tórpidos y otras múltiples variantes que involucran síntomas de aparato digestivo como anorexia, náuseas y vómitos; cardiopulmonares como disnea, taquicardia y algias precordiales; neuromusculares como excitación y depresión, calambres y parestias diversas, temblores y contracciones musculares y cefaleas.

En estadios terminales, se podrán observar estomatitis urémica, prurito, frote pericárdico, trastornos visuales por hemorragias de retina, edema de la papila y, finalmente, estado soporoso, coma prolongado y muerte en estado de inconsciencia.

Existen todas las formas imaginables de evolución: la fase aguda puede abortar y el organismo quedar curado, hecho que es excepcional. Los síntomas de la fase aguda pueden desaparecer merced al tratamiento o aun sin tratamiento, quedando el paciente con bacteriuria asintomática y con o sin exacerbaciones agudas.

La fase aguda puede, también, ser seguida sin solución de continuidad

por la fase crónica, indiferente al tratamiento, hasta matar al paciente por uremia.

La evolución más frecuentemente observada, es la desaparición del cuadro agudo con el empleo de antibióticos prescritos por el médico general, el cual se conformará con este logro, o, si acaso, con un urocultivo negativo, seguido tiempo después, semanas, meses y aun años, por manifestaciones de infección de aparato urinario bajo, al cual el médico y el propio paciente le dan poca importancia, quedando la amenaza de exacerbaciones agudas que ya no cederán sin dejar grave disfunción renal.

La experiencia del autor en muchos cientos de pacientes, de clientela privada y de hospital, es que un pielonefrítico crónico de los aparentemente curados, casi siempre presentará alguno o algunos síntomas, vagos o poco importantes, que pueden ser fáciles de advertir si el paciente es interrogado con detenimiento; el síntoma puede ser polaquiuria muy discreta, algún grado de urgencia miccional o disuria moderada y, muy frecuentemente, astenia o adinamia; en una palabra, el paciente confiesa que no se siente completamente bien, "como antes". Este estado casi puramente subjetivo de "no bienestar", debe servir al clínico para empeñarse en seguir tratando al paciente hasta su desaparición y más allá, independientemente de que el paciente esté abacteriúrico. Hay algunos signos en los que habitualmente el clínico moderno no para mientes y que han sido señalados por el sueco Lindquist⁴⁹

como importantes de buscar y que pueden reforzar el diagnóstico de pielonefritis y ayudarnos a saber si el tratamiento es eficaz, por su desaparición. Ellos son: la flojedad o la viscosidad de manos, el color amarillo pálido de la piel "diferente de la del anémico" y que dicho autor explica por la tendencia a la vasoconstricción del pielonefrítico; pigmentaciones faciales en parches irregulares, por lo menos del tamaño de un confeti, en las partes laterales de la frente; fácil formación, frecuentemente al parecer sin relación con golpes, de equimosis o "moretones", principalmente en muslos y miembros superiores; lúnulas aumentadas de tamaño en los dedos pulgares, sensibilidad anormal en regiones lumbares; signos que habitualmente no se buscan o bien que se desprecian cuando los señalan los pacientes.

Diagnóstico

El diagnóstico de pielonefritis se establece sin titubeos, con base en el urocultivo positivo, cuando los síntomas de sufrimiento renal, dolor lumbar, fiebre y ataque al estado general están presentes. Esto acontece en la pielonefritis aguda o en las agudizaciones de la pielonefritis crónica; pero, como se ha mencionado antes, no siempre el cuadro es tan claro. Como se vio anteriormente, el urocultivo cuantitativo es el único que tiene valor.

Se ha señalado ya que de acuerdo con Kass, más de 100 000 gérmenes por mililitro de orina indican casi seguramente infección; entre 10 000 y 100 000 gérmenes por mililitro la in-

fección es probable y con menos de 10 000 gérmenes por mililitro la infección no es probable.⁴⁰

Puede haber un urocultivo positivo, que acompaña a un cuadro urinario bajo. ¿Qué valor dar a ese urocultivo para pensar que los gérmenes provienen de riñones infectados? Lo primero es, siempre que haya un cuadro de cistitis, pensar en que puede tratarse de una pielonefritis, acudiendo a la enseñanza de la objetiva y útil frase que se invoca cuando se afirma que "la tuberculosis renal grita por la vejiga". La pielonefritis, como la tuberculosis renal, también puede gritar, puede hablar, aunque también puede sólo susurrar por la vejiga. Es aconsejable pues, siempre que haya síntomas de infección de aparato urinario bajo, pensar en infección descendente vesical por pielonefritis, para dar la ventaja de la duda al paciente. Este sería el único argumento para no estar de acuerdo con la afirmación de Davis de que "no hay razón para asumir que cada paciente que tiene bacteriuria tiene también pielonefritis",⁵⁰ que, si se juzga desde otros puntos de vista, es inobjetable.

En este padecimiento, como creo que en pocos otros, el clínico deberá de asumir la decisión y la gran responsabilidad del diagnóstico de pielonefritis y mantener inquebrantable la decisión de su manejo, que puede ser muy prolongado y requerir sacrificios de un paciente con frecuencia indolente, a veces como consecuencia del mismo padecimiento, y que fácilmente pierde la confianza en su médico y en

su curación o, si es asintomático, no se explica la razón del tratamiento, por lo que habrá que concederle sesiones periódicas de convencimiento.

Otros métodos de diagnóstico a los que se recurre, en los frecuentes casos en que el diagnóstico clínico no es seguro, en las formas crónicas de pielonefritis, de acuerdo a las dificultades que se presenten, son, en forma escalonada:

- 1) Búsqueda de células de Sternheimer-Malbin;
- 2) Titulación de anticuerpos;
- 3) Datos radiológicos;
- 4) Cultivo de orina obtenida por sonda ureteral;
- 5) Estimulación de bacteriuria y piuria con cuenta minutada de picocitos;
- 6) Cuantificación de enzimas urinarias;
- 7) Pruebas funcionales de riñón;
- 8) Biopsia renal.

La suma de datos aportados por varios de estos estudios, o aun por todos, puede dar la seguridad diagnóstica en muchos casos; pero no siempre, porque habrá casos en que aun la biopsia renal puede dar datos dudosos y confundibles con otras entidades.

Células de Sternheimer-Malbin, células brillantes o leucocitos pálidos. En 1951 Sternheimer y Malbin encontraron que los leucocitos provenientes de infecciones renales tenían la particularidad de no fijar, o fijar muy tenuemente, una doble coloración anilíni-

ca: violeta de genciana (colorante básico) y la safranina (colorante ácido). Esto fue corroborado por otros autores, como Poirier y Jackson que hicieron correlación de estos hallazgos con biopsias renales.

Los mencionados leucocitos no se tiñen o toman una tinción muy pálida; son de mayor tamaño y el núcleo es voluminoso. Los gránulos intracitoplásmicos pueden tener movimientos brownianos; para observar esto último, es necesario que el estudio de la orina se realice no más de una hora después de la micción. Parece ser que estas células son formas leucocitarias jóvenes que se ubican en riñón secundariamente a una infección en este órgano.

Como el método es fácil, debe de usarse rutinariamente en todo infectado del aparato urinario para tener un elemento más de juicio para identificar pielonefritis.

Titulación de anticuerpos. Como se mencionó antes, el ingreso de gérmenes al parénquima renal produce de inmediato la formación de anticuerpos como lo demostraron Williamson y colaboradores desde 1964 y Vosti en 1965.⁵² Debe señalarse que esta respuesta inmunitaria no entraña una defensa significativamente útil del organismo frente a la agresión del germen, como también ya fue mencionado antes. Casi contemporáneamente, Percival, Brumfitt y De Lowvois⁵³ encontraron que, en adultos, el estudio de anticuerpos durante un episodio infeccioso agudo de aparato urinario, detecta la inclusión del parénquima renal en el proceso y que este procedimiento



Fig. 1. Urograma normal.

es útil también en niños. Casi todos los niños con reflujo vesicoureteral tuvieron significativas elevaciones de anticuerpos; para dichos autores, un título de 1/320 ya es significativo.⁵⁴ Los anticuerpos se titulan en el suero sanguíneo según su acción sobre los gérmenes aislados en el urocultivo; el título de anticuerpos está elevado en pielonefritis; no así cuando la infección acontece en niveles no renales del aparato urinario.

Se puede también, como método más refinado de laboratorio, caracterizar y definir a un germen de determinada estirpe o cepa, como sucede con las múltiples de colibacilo, para saber si precisamente una determinada cepa o estirpe del germen es la que está produciendo la infección y poder saber si se está frente a una infección persistente del mismo colibacilo, o si

se trata de una reinfección; caso este último en que se identificaría un germen, colibacilo, de estirpe o cepa diferente.

La investigación de anticuerpos en pacientes pielonefíticos ayuda a elucidar algunos puntos: 1) un alto título de anticuerpos apoya el diagnóstico bacteriológico; 2) el método puede hacer posible la diferenciación entre infecciones mixtas y padecimientos monoetiológicos asociados a contaminación por un segundo microorganismo gramnegativo; 3) la demostración de respuesta de anticuerpos puede apoyar el diagnóstico de padecimiento subclínico; 4) una respuesta de anticuerpos O también indica que el antígeno somático debe haber alcanzado sitios formadores de anticuerpos y pasado a través de la capa superficial de las células del tracto urinario. Como estos

antígenos son idénticos a endotoxinas, la respuesta por anticuerpos puede apoyar la presunción de que este material tóxico también puede haber ejercido uno o más de sus fuertes efectos biológicos sobre el huésped, tan bien estudiado en experimentación animal, y que este efecto comprensiblemente juega un papel en pielonefritis.⁵⁵

La titulación de anticuerpos es una investigación que tiene muy buenas perspectivas como método de diagnóstico, en pielonefritis. Los resultados del tratamiento en pacientes que tenían elevación de título de anticuerpos y títulos normales, en la serie de

Brumfitt y Reeves⁵⁶ es muy ilustrativa: cuando el título de anticuerpos fue normal en embarazadas bacteriúricas, la curación se logró en el 75 por ciento; cuando el título de anticuerpos estaba elevado, la curación se consiguió sólo en el 56 por ciento. En un grupo de pacientes domiciliarios con infección urinaria aguda, la misma investigación dio el resultado de 90 y 58 por ciento respectivamente.

Datos radiológicos. Los cambios que la infección, y sobre todo la cicatrización de las lesiones del parénquima y las cavidades renales, le imprimen al modelo urográfico normal, pueden ser

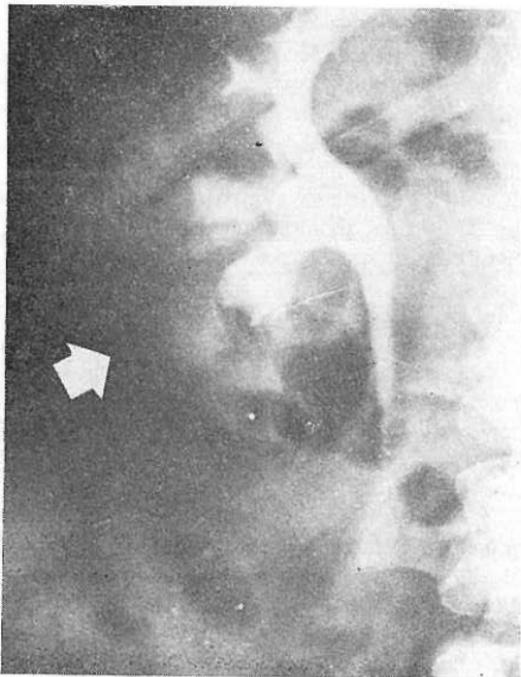


FIG. 2. Cambios pielonefríticos moderados en grupos calicilares medio e inferior. Se inicia retracción en la porción correspondiente del parénquima renal (flecha).

mínimas y no apreciables, como sucede en pielonefritis de reciente paso a la cronicidad (figs. 1 y 2) o pueden ser evidentes en las pielonefritis de vieja data y con múltiples e importantes agudizaciones (figs. 3, 4 y 5).

Lo primero que acontece es la pérdida de la forma normal, semilunar o de copa, del extremo externo de los cálices, que se ensanchan (*clubbing*) en forma de maza; su concavidad se convierte en convexidad; algunos autores describen este cambio como progresivo "despunte" papilar, los cuellos de los cálices pueden alargarse o abreviarse y hacerse irregulares, con porciones estrechas y porciones anchas.

En pocas palabras: "el árbol excretor pierde ese carácter grácil, de flor, que tiene cuando es normal".⁵⁷

En la urografía excretora es casi siempre posible advertir tales cambios; pero si éstos son mínimos pueden no diferenciarse de variedades normales de cálices. Emmett⁵⁸ aconseja hacer una urotomografía para poder visualizar los cambios que sufre el perfil del riñón, precisamente en las porciones contiguas al cáliz o cálices distorsionados. Estos sitios corresponden a aquellas partes del parénquima que han sufrido cicatrización o atrofia, y que ostentan hundimientos disminuyendo el grosor del parénquima corres-



FIG. 3. Pielonefritis crónica con agudizaciones múltiples.

pondiente (fig. 6). Debe recordarse que frecuentemente la imagen histológica macroscópica de la pielonefritis crónica es de lesiones "en tablero de ajedrez", pudiendo apreciarse simultáneamente diferentes estadios del proceso, brotes de afección aguda y estadios crónicos diversos y retracción por cicatrización y atrofia, lo que explicará la serie indefinida de imágenes radiológicas que puede presentar la pielonefritis. Si se combina, como se dijo antes, la urografía con tomas en planos de diferente profundidad, será posible advertir la relación parénquima-cavidades que se ha mencio-

nado. La retracción o atrofia renales pueden ser medidas si se toma como referencia la distancia entre una línea que pase por las papilas renales, línea interpapilar de Hodson, y el perfil externo del riñón⁵⁹ (fig. 7). Actualmente, sin embargo, gracias al mejoramiento de los aparatos de rayos X que tienen mayor penetración, y con una buena preparación intestinal del paciente, es posible visualizar en la mayoría de los casos el perfil renal en la urografía excretora. Si se aumenta la dosis de material de contraste y se toman placas inmediatas a su introducción en la corriente sanguínea, para

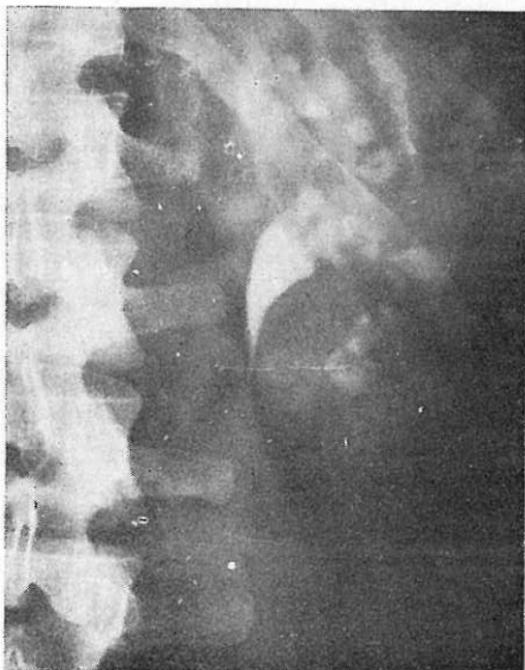


FIG. 4. Alargamiento y estrechamiento de cuellos calicilares y "despunte" papilar en pielonefritis crónica.

sorprender el contraste a su paso por el parénquima renal, será fácil ver el nefrograma y, consecuentemente, obtener el valioso dato de cambios por hundimiento y retracción sufridos por el riñón.

Las diferencias de tamaño entre un riñón y otro, son importantes de considerar. En el niño el riñón infectado no alcanza su desarrollo normal que debería proseguir hasta la segunda década, y tanto en el niño como en el adulto las diferencias de tamaño son significativas; en la pielonefritis crónica unilateral, la diferencia de tamaño entre ambos riñones se hace más acentuada por la hipertrofia compensadora

correspondiente del riñón sano. Un dato interesante es que los polos superiores son los que más comúnmente sufren cambios, por retracción o atrofia, en la pielonefritis (figs. 8 y 9).

Actualmente, y gracias a la utilización de aparatos de rayos X de gran penetración y a las sobredosis de material de contraste que se pueden utilizar para realizar la urografía excretora, casi no es necesario recurrir a la pielografía ascendente en busca de una mejor delineación de las cavidades renales. La pielografía ascendente estaría justificada si, en algún caso, por ejemplo pielonefritis unilateral, se juzga pertinente combinarla con el estudio

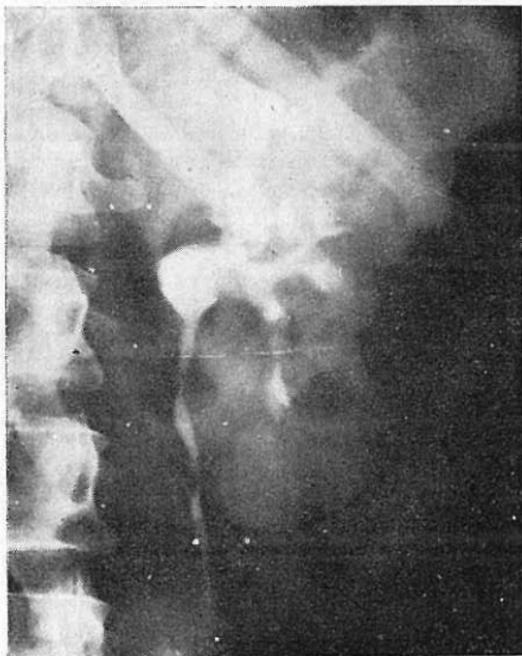


FIG. 5. Cambios pielocalicilares y del perfil renal en pielonefritis crónica.

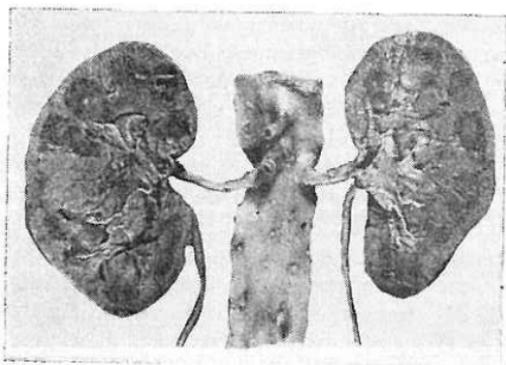


FIG. 6. Pielonefritis crónica bilateral. Lesiones en diferentes estadios de evolución. Retracción del polo inferior del riñón izquierdo.

bacterial en orina tomada directamente del riñón que se investiga.

Cultivo de orina obtenida por sondeo ureteral. Como se ha mencionado antes, puede ser necesario cateterizar uno o ambos uréteres, ya sea para cerciorarse de la existencia de pielonefritis (suponemos que la noción de "pielitis" sin participación renal ha sido descartada) obteniendo gérmenes de la orina proveniente directamente de riñón, o bien para combinar esta investigación con la pielografía ascendente, por ejemplo en insuficiencia renal im-

portante, en que la urografía excretora convencional no otorga datos. Las primeras porciones de orina deberán ser desechadas, ya que darán gérmenes de contaminación de la sonda ureteral a su paso por vejiga; para mayor seguridad se podrá hacer un "lavado de arrastre" en cavidades renales con suero o agua estéril. La orina obtenida subsiguientemente llevaría los gérmenes causantes de la supuesta infección renal.

Una modalidad de este tipo de investigación, en la suposición de la exis-

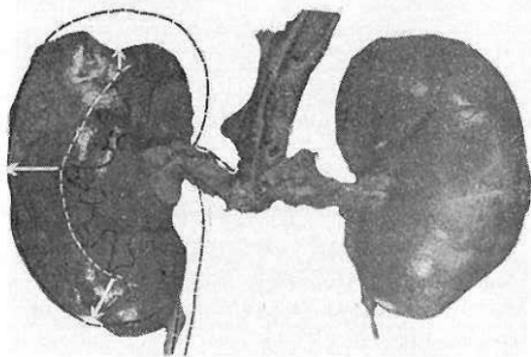


FIG. 7. Para calcular el grado de retracción del parénquima renal, el grosor de éste se mide desde la línea interpapilar invocada por Hodson.

tencia de pielonefritis bilateral, es la toma de orina por sondeo vesical, lavando y haciendo asepsia previa de la cavidad vesical con amplitud. La orina que se obtenga después de esta preparación de la vejiga, traerá gérmenes de los riñones. La técnica a emplear es pasar catéter de Foley a la vejiga y tomar una muestra de orina, la vejiga se vacía completamente y se llena con una solución de neomicina y enzima fibrinolítica (Elase,[®] Parke Davis), que después de una hora se extrae, y la vejiga se lava con dos litros de agua estéril. Se toman muestras de orina a 10 minutos de intervalo durante 30 minutos, cuidando de vaciar la vejiga cada vez. Esta será orina representativa de orina ureteral^{60, 61} y si se descarta la posibilidad de que se trate de "pielitis" sin participación renal, conducta que el clínico deberá seguir para dar mayor protección a su paciente, se concluirá, con espíritu práctico, que los gérmenes provienen de una pielonefritis.

Estimulación de bacteriuria, piuria y cuenta minutada de piocitos. La bús-



FIG. 8. Atrofia con retracción importante de riñón en pielonefritis crónica.

queda activa de gérmenes y piocitos que refuercen la sospecha de pielonefritis puede ser necesaria en las siguientes circunstancias:

1. Sujetos con antecedentes claros de haber padecido pielonefritis aguda

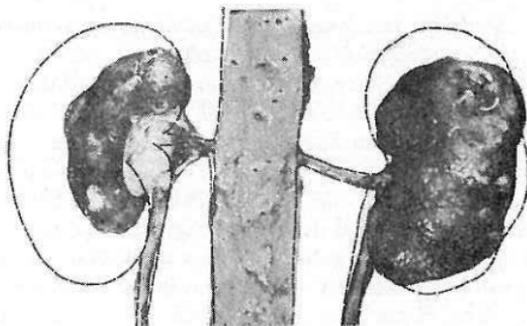


FIG. 9. Pielonefritis crónica bilateral con retracción importante de ambos riñones.

y que se encuentran en fase asintomática o de pocos o vagos síntomas de pielonefritis crónica.

2. Pacientes bajo tratamiento, en quienes se ha logrado control sintomático, con urocultivos negativos o con pocos gérmenes y pocos picocitos en exámenes convencionales, y en quienes se desea saber si han quedado curados.

En estos casos, las pruebas provocativas se hacen con el uso de pirógenos, o con corticosteroides, por ejemplo betametasona.

Cuantificación de enzimas. Como datos indirectos de actividad inflamatoria renal, se puede usar la cuantificación de enzimas como la aldolasa, la catalasa, la deshidrogenasa láctica y la betaglucuronidasa. La presencia de estas enzimas en la orina de un paciente pielonefrítico estaría en relación con daño del tejido renal, destrucción o necrosis.

Por lo que hace a la betaglucuronidasa, que parecía la investigación más útil, invocada por Roberts y colaboradores desde 1967,⁶² fue desdénada por ellos mismos y otros autores,⁶³ después de su uso en grupos amplios de pacientes.

Pruebas funcionales de riñón. El paciente con pielonefritis puede caer en insuficiencia renal como consecuencia de grave y extenso daño al parénquima renal, en breve tiempo, en la pielonefritis aguda, y puede también devenir insuficiente renal, señalando el estadio terminal de una pielonefritis crónica; pero sin haber llegado a estos grados de afección de las funciones renales, el paciente pielonefrítico po-

drá tener una disminución más o menos importante de la eficiencia de la concentración renal; la cual puede ser evidenciada por la total privación de líquidos o por la inyección de tanato de pitresín o la combinación de ambos métodos, midiéndose la osmolaridad urinaria máxima, que quedará en niveles inferiores a lo normal. Cuando el daño renal es unilateral, el contraste con el resultado de la prueba en el lado sano, suele ser significativo.⁶¹

La disminución de la capacidad renal de concentración la encontró Reeves en 30 por ciento de 63 mujeres embarazadas bacteriúricas.⁶¹ Esta disminución de la capacidad de concentración por lesión tubular, incapacidad de concentrar orina por encima de 750 mOsm/l.⁶⁴ es habitualmente desproporcionada con el daño, casi siempre menor, que sufre la función glomerular.

La pérdida de otras funciones glomerulares y tubulares se va cumpliendo con el progreso de las lesiones pielonefríticas crónicas hasta la insuficiencia grave terminal, situación en que el factor inflamatorio pasa a un plano secundario; frecuentemente el urocultivo es negativo o con pocos gérmenes y el cuadro clínico es el terminal de muchos otros padecimientos que también llevan a la insuficiencia renal. Esta "reducción global de la masa funcionante" suele ser particularmente lenta en la pielonefritis crónica. Siendo la glomerulonefritis un padecimiento con el que frecuentemente debe establecerse el diagnóstico diferencial con pielonefritis crónica, aparte de todos

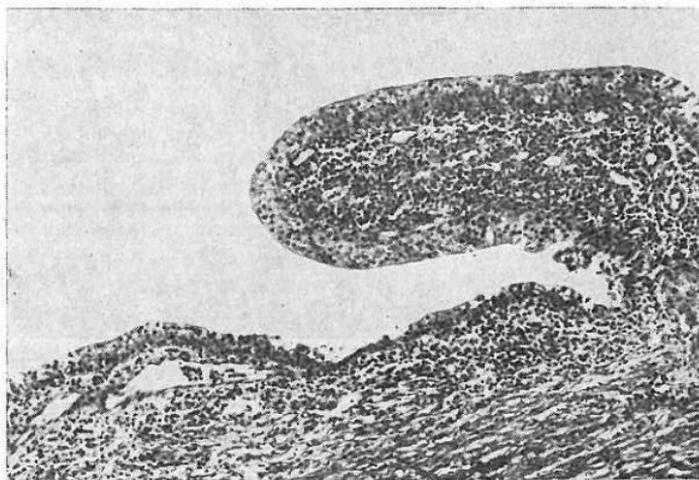


FIG. 10. Por debajo del epitelio transicional de la pelvis renal se observa un denso infiltrado inflamatorio, rico en linfocitos y células plasmáticas. Existe además moderada neoformación vascular.

los síntomas y signos que sirven para diagnosticar pielonefritis, se podrá recurrir a las diferencias señaladas por Brod⁶⁵ entre estos dos padecimientos, como son:

1) Urocultivo positivo y con más de 100 000 gérmenes por mililitro se observa en 81 por ciento de los casos de pielonefritis, con 19 por ciento de cultivos negativos. La glomerulonefritis sólo ocasionalmente puede dar un urocultivo positivo, y en este caso, con pocos gérmenes, que deben considerarse como de contaminación.

2) Los piocitos preponderan en la pielonefritis; los eritrocitos, en cambio, en la glomerulonefritis.

3) El número de cilindros del sedimento urinario es pequeño en la pielonefritis, 100 000 a 500 000 en 24

horas y nunca excederá de 2 000 000; esto contrasta con lo que sucede en la glomerulonefritis. La pérdida de sodio y de potasio, y la acidosis hiperclorémica se consideran actualmente como características de fases de las pielonefritis crónicas.

Finalmente, la cicatrización con retracción masiva del parénquima renal víctima de infección; las lesiones vasculares con disminución de su calibre y las lesiones tubulares, atrofia tubular isquémica, se encuentran en la base de la controversia acerca de su relación con hipertensión arterial, por observación clínica desde Lohlein en 1917 y experimentalmente desde que Goldblatt y colaboradores relacionaron la hipertensión arterial con la isquemia renal, en 1934.



FIG. 11. Se observan varios glomerulos hialinizados y uno con fibrosis pericapsular. Hay además atrofia tubular extensa, así como infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario.

Weiss y Parker, desde 1938, dan apoyo a la relación entre hipertensión arterial y pielonefritis crónica, al describir las lesiones encontradas en las paredes arteriolares: su engrosamiento por proliferación celular concéntrica con aumento del tejido conectivo de la íntima, duplicación de su membrana elástica y lesiones necróticas, y el aspecto microscópico consecuente con cambios macroscópicos: riñones disminuidos de tamaño, aunque frecuentemente esta disminución es unilateral.

El tema de hipertensión arterial nefrogénica debe ser tratado aparte y

formalmente, ya que está relacionado con otros padecimientos renales no infecciosos.

Biopsia renal. El estudio de un fragmento de tejido, que en otros campos de la patología puede dar el diagnóstico certero, en tratándose de pielonefritis crónica, ya que en la pielonefritis aguda se antoja innecesaria, es un elemento más, indudablemente valioso, de apoyo al juicio clínico; pero no siempre decisivo. Esto es así porque el espécimen obtenido es sólo una mínima muestra, una diezmilésima parte, según Freedman,⁶⁸ del riñón lesiona-

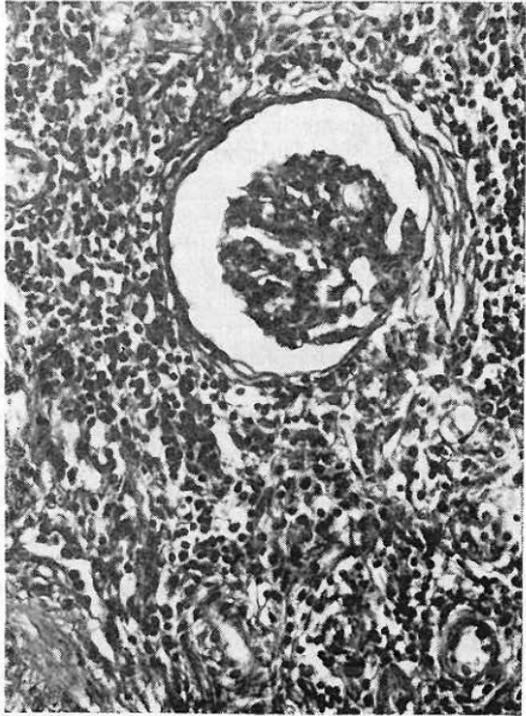


FIG. 12. Mayor aumento para mostrar la fibrosis concéntrica pericapsular en un glomérulo, la atrofia tubular y el infiltrado linfoplasmocitario.

do; además, porque esta pequeña muestra puede haberse obtenido no precisamente de una porción característica (recuérdese el aspecto de "tablero de ajedrez", alternando con porciones sanas, que puede existir simultáneamente en el riñón pielonefrítico); y finalmente, porque hay otros padecimientos renales que pueden confundirse con lesiones producidas por la pielonefritis crónica y esto también es verdad a la inversa.

Los cambios histológicos más característicos son:

1. Infiltrado inflamatorio rico en linfocitos y células plasmáticas del parénquima renal y del epitelio que cubre las cavidades renales (figs. 10 y 11).
2. Hialinización glomerular, fibrosis pericapsular, atrofia tubular y dilatación tubular con presencia de material eosinófilo amorfo ("tiroidización") y fibrosis intersticial (figs. 12, 13 y 14).

Cuando la pielonefritis coincide con hipertensión arterial secundaria, se ad-

vertirán cambios arteriolares como los que se mencionaron antes.

El cultivo del material obtenido por biopsia, que se antoja que pudiera ser decisivo para caracterizar la lesión infecciosa renal, es frecuentemente negativo, aun cuando simultáneamente el urocultivo sea positivo. Israel y Joeke,⁶⁷ en la investigación de virus en cultivo de biopsias renales, sólo han encontrado cultivo positivo a bacterias en dichas biopsias en los pocos casos en que había células polimorfonucleares en la luz tubular.

Brumfitt sugiere que deben buscarse "gérmenes liberados de su pared celular"; es decir, esferoplastos o protoplastos, en el material de biopsia. Estas formas modificadas de los organismos infectantes sobrevivirían en la médula renal por la hipertonicidad de

esta zona, según lo demostraron Brande y asociados.⁶⁸

La ausencia de gérmenes a nivel renal, coincidiendo con cambios estructurales característicos o similares a los de pielonefritis crónica, tanto clínica como experimentalmente, han hecho ver con dudas el origen bacterial de estas lesiones y ha dado lugar a la denominación de "pielonefritis crónica no bacteriana" a entidades con características clínicas y estructurales de la pielonefritis convencional.

Las frecuencias tan disímiles de pielonefritis en material de autopsias consecutivas que van de 0.6 en la serie más reciente de Freedman⁶⁹ hasta 33 por ciento de la serie de Mac Donald y colaboradores⁷⁰ y en porcentaje aún mayor encontrado entre nosotros por Ortiz Quesada en el Hospital Gene-

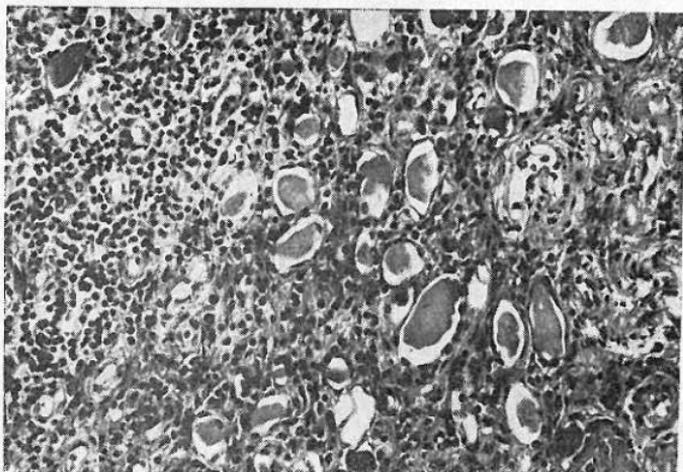


FIG. 13. Los tubos se encuentran dilatados y contienen material eosinófilo amorfo ("tiroidización"). Existe además fibrosis intersticial e infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario.

ral del Centro Médico Nacional,⁴⁷ sólo está manifestando la diversidad de criterios, con que a veces se juzga para diagnosticar pielonefritis. Se antoja que si esto acontece en el estudio de piezas de autopsia, el problema se multiplicará y complicará con el estudio de un pequeño fragmento como es el de biopsia renal. Heptinstal lo ha señalado así a propósito del riñón del arterioscleroso que puede presentar, junto con hipertensión arterial, reducción de su tamaño y, microscópicamente, prestarse a confusión con lesiones de pielonefritis; y esto es sólo una parte de la explicación de porqué parece sobrediagnosticarse pielonefritis, tanto en material de biopsia como de autopsia.⁷¹ Para Hayman este fenómeno puede asimilarse a las modas en medicina: hasta 1925 se hablaba dema-

siado de glomerulonefritis crónica; después, y hasta 1940, el diagnóstico más socorrido fue la arteriolonefroesclerosis; pero a partir de los trabajos de Weiss y Parker el diagnóstico anatómopatológico más frecuente pasó a ser el de pielonefritis crónica.

Profilaxis

El hallazgo de bacteriuria asintomática en colectividades de niños preescolares podría permitir el tratamiento profiláctico que impidiera la presentación de pielonefritis; particularmente en aquellos niños en quienes se encontrara algún tipo de anomalía congénita obstructiva del aparato urinario o bien reflujo vesicoureteral.

Edwards⁷² en 478 niños hasta de 15 años de edad, con infección del aparato urinario demostrada con bac-

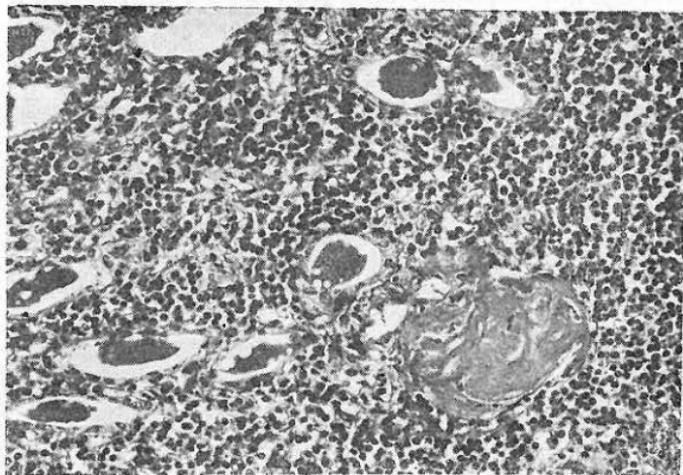


FIG. 14. Glomérulo hialinizado, atrofia tubular con dilatación y cilindros eosinófilos. Fibrosis intersticial e infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario.

teriuria y piuria, con predominio de mujeres (3 a 1), encontró reflujo en 38 por ciento, y sólo en 20 por ciento de éstos encontró alguna causa obvia en tracto urinario inferior que explicara el reflujo, por lo que éste se podía considerar como una consecuencia de la infección. Otros autores han encontrado obstrucción en un alto porcentaje de reflujos (50 y 95 por ciento, Stewart y Leadbetter respectivamente).

La bacteriuria, pues, buscada por métodos muy sencillos y fácilmente practicables en grupos amplios, podría detectar pielonefritis en edad temprana o señalar candidatos al padecimiento que pueden ser controlados oportunamente.

De acuerdo con los cálculos de O'Doherty⁷³ para Inglaterra, 1 000 niños nacidos por año se pueden estudiar dedicando 20 minutos a la semana al microscopio en hospitales y clínicas y "todos los niños nacidos en Gran Bretaña cada año pueden ser investigados de este modo en orina obtenida por aspiración percutánea suprapúbica que con algo de práctica se puede hacer en 20 segundos, si 300 de ustedes usan una hora a la semana para ver la orina al microscopio". De este modo se dirigía O'Doherty a una audiencia de médicos pediatras de su país, y esto podría hacerse extensivo a cualquier otro lugar del mundo.

La bacteriuria o piuria asintomáticas, buscadas en mujeres jóvenes, antes o durante la iniciación de relaciones sexuales, o como parte de los exámenes prematrimoniales, o en los inicios del embarazo, podría poner bajo trata-

miento profiláctico a muchas mujeres candidatas a desarrollar pielonefritis en cualquiera de las circunstancias señaladas, que se ha comprobado que favorecen y promueven las infecciones del aparato urinario con las siguientes complicaciones: pielonefritis aguda o crónica y enfermedad hipertensiva en el embarazo, incluyendo toxemia preclámptica; en el feto, prematuridad, bajo peso al crecimiento, mortalidad fetal y abortos. La proporción de pacientes con bacteriuria asintomática que desarrollan pielonefritis crónica o infección urinaria va, según diferentes autores, de 14 a 63 por ciento, comparada con 0.14 por ciento entre pacientes abacteriúricos en su primera visita prenatal. Pielonefritis aguda en 23 por ciento de las bacteriúricas y sólo en 2 por ciento de las no bacteriúricas. En el Hospital de Gineco-Obstetricia No. 2 del Centro Médico Nacional se encontró 2.27 por ciento de embarazadas pielonefríticas.⁷⁴ Ninguna de las bacteriúricas que fueron curadas en el primer curso de tratamiento desarrollaron síntomas agudos en la serie de Condie.⁷⁵

Se puede hacer profilaxis de infecciones del aparato urinario y de pielonefritis si no se festina el cateterismo en el postoperatorio inmediato de múltiples operaciones y si sólo se cateteriza a pacientes que no puedan orinar sintiendo un gran deseo, con globo vesical; si los urólogos evitamos las manipulaciones transuretrales no indispensables, con sondas o aparatos y si, llegado el caso de necesitarse esto, se cubre la seguridad del paciente con

técnicas de estricta esterilidad y administrando antisépticos urinarios antes, durante y después del procedimiento, particularmente en pacientes retencionistas vesicales.

Tratamiento

La presencia de gérmenes en el aparato urinario, independientemente de que se haga ostensible o no clínicamente, adquiere toda su importancia por el hecho de que pueda tratarse de una infección renal o, en el mejor de los casos, de una infección no renal, pero que potencialmente amenace la integridad funcional de los riñones y, a través también de pielonefritis, consecuentemente represente un peligro para la vida del paciente. Si no fuera por esta consideración, las infecciones inespecíficas del aparato urinario disminuirían considerablemente en su trascendencia y sólo serían una fuente de incomodidad y molestias para el enfermo. Dicho de otro modo: todos los esfuerzos que actualmente se hacen para controlar y curar infecciones de diferentes sectores del aparato urinario y bacteriurias asintomáticas, no se justificarían si no fuera porque tienden a impedir la extensión de la infección a los riñones y a preservar la integridad de la función renal. Por lo tanto, la más importante tarea del clínico es localizar la infección, tratando de confirmar o eliminar la posibilidad de que haya participación renal en el proceso infeccioso. Más aún, frente a la duda, que acosa constantemente al clínico, muchos pacientes deben tratarse como pielonefríticos, lo sean o no.

El tratamiento será diferente según se trate de infección aguda o crónica y de que sea renal (pielonefritis) o de otros sectores del aparato urinario.

Tratamiento de las infecciones agudas. Las infecciones agudas responden favorablemente al tratamiento con antibióticos de amplio espectro, particularmente el cloranfenicol, para el cual difícilmente presentan resistencia los gérmenes gramnegativos que constituyen la flora infectante habitual del aparato urinario.

Cuando se tiene seguridad de que se trata de una primo infección y no de una reinfección o agudización de una infección crónica, las sulfas suelen ser muy eficaces, particularmente la combinación de dos o tres de ellas; por ejemplo sulfadiazina, sulfamerazina y sulfametazina que parecen potencializar su acción.

Una de las más útiles armas en el tratamiento de una infección aguda es el incremento de la diuresis, que por sí sola abate las cifras de multiplicación bacteriana en su fase de crecimiento logarítmico, como lo han invocado Catell y colaboradores.⁷⁶

Una conducta adecuada es iniciar el tratamiento inmediatamente después de que la orina del paciente ha sido cultivada, sin esperar el resultado del cultivo que haría perder horas muy valiosas y quizá decisivas en el tratamiento.

Si se ha hecho la titulación de anticuerpos y ésta resulta alta, indicando que muy posiblemente se trata de una pielonefritis, el tratamiento debe hacerse con los antibióticos que indique

la prueba de sensibilidad en el urocultivo y prolongarse más allá del momento en que hayan desaparecido todos los síntomas y signos; que el enfermo no tenga fiebre, que su orina haya recuperado su aspecto normal y que hayan desaparecido la anorexia y la adinamia, frecuentemente los últimos datos de actividad pielonefrítica. En este momento se dará un tratamiento de consolidación a base de antisépticos urinarios, tipo mandelatos y nitrofuranos, o sulfas por varias semanas, después de lo cual se suspenderá el tratamiento durante 6 a 8 días y se procederá a hacer un nuevo urocultivo. En 80 a 90 por ciento de los casos, la infección quedará curada con este esquema de tratamiento. En los casos resistentes al tratamiento deberá investigarse con detenimiento la existencia de algún impedimento al buen drenaje del árbol urinario, el cual deberá ser corregido.

En los diabéticos con infección aguda, y en el choque bacterémico, por supuesto, deberá extremarse el esfuerzo de tratamiento, usando combinación de antibióticos, preferentemente por vía parenteral, desentendiéndose, hasta cierto punto, de sus inconvenientes por reacciones indeseables, como en el caso de la combinación de gentamicina y kanamicina que pueden proteger adecuadamente, y salvar al paciente, de situaciones tan comprometidas y peligrosas para su vida como las mencionadas.

Naturalmente que el resultado del estudio que se haga de la sensibilidad de los gérmenes cultivados a los dis-

tintos antibacterianos es una norma que debe utilizarse en el manejo del paciente, y aplicarse de inmediato si el tratamiento ciego, previo al resultado del urocultivo, no ha dado resultado satisfactorio.

Tratamiento de las infecciones crónicas y recurrentes. El campo de la quimio y antibióticoterapia ha devenido tan amplio, complicado y cambiante, que es muy difícil establecer normas e indicaciones para tratar las infecciones del aparato urinario que han pasado a la cronicidad.

Algunos autores recomiendan el uso de combinaciones de antibióticos a los cuales es sensible el germen, usados inicialmente y de modo simultáneo, para, una vez controlado el cuadro sintomático, utilizar antisépticos urinarios como los nitrofuranos, acidificantes como la mandelamina o azocolorantes, etc. hasta la obtención de urocultivos negativos sucesivos en número razonable con intervalos de semanas o meses. El tratamiento deberá prolongarse hasta uno o dos años en muchos casos.

Tratándose de infecciones recurrentes, es obligada la remoción de los obstáculos al flujo urinario que se adviertan en una concienzuda exploración urológica, la que incluirá la búsqueda de reflujo vesicoureteral, que también deberá ser corregido.

Una sugerencia que parece útil y razonable, es seleccionar dos o tres regímenes terapéuticos y familiarizarse con ellos; de este modo se conocerán las respuestas habituales de cada tipo de tratamiento así como las reacciones

inconvenientes de diferentes antibacterianos; se estará preparado para prevenirlas o combatirlas y se conocerán las dosis más adecuadas. Lo importante es perseguir la infección hasta más allá de su desaparición, evidenciable por urocultivos negativos y por la ausencia de todos los síntomas originalmente registrados en el cuadro clínico de los pacientes.

Parecería apropiado hacer una breve presentación de algunos de los antibacterianos más conocidos que se pueden utilizar, con sus características más resaltantes, para que el clínico elija los que considere más adecuados a cada caso (tabla II).

TABLA II
ALGUNOS DATOS
SOBRE ANTIBACTERIANOS

Tetraciclinas

Bacteriostáticos. No penetran en un riñón infectado pero esterilizan la orina. Útil su combinación con cloranfenicol. Peligroso y poco útil en urémicos. Graves reacciones en embarazadas y en el producto. Útil contra sífilis, chancro blando y gonorrea.

Antibióticos cefalosporínicos

(Cefaloglicina, cefaloxina y cefalotina). Bactericidas. Activos contra estafilococo y algunas cepas productoras de penicilinas: estreptococo grupo A, *Str. viridans*, *N. gonorrhoeae*, y enterococo. Espectro antibacteriano similar al de la penicilina (ampicilina) de la cual se consideran parientes. Cefaloridina: más de 4 g. diarios pueden producir necrosis tubular. Cefalotina, más kanamicina o gentamicina en infecciones agudas como tratamiento inicial, ciego.

Sulfato de kanamicina

Bactericida, útil en infecciones de estafilococos y gramnegativos resistentes. Excretado principalmente por riñón, 7 mg./kg. nivel terapéutico en insuficientes renales. Lesiones tubulares si se dan más de 4 g. diarios. Buena combinación con ampicilina. De elección en infecciones que ponen en peligro la vida (septice-

TABLA II
ALGUNOS DATOS SOBRE ANTIBACTERIANOS (Continuación)

mias). Sólo prescribir 5 mg./kg./día por 7 a 10 días (dosis segura), más sobrehidratación.

Estreptomina

Bactericida; tóxica, eficacia de breve duración, mejor si se combina con tetraciclina. Puede producir fiebre de droga. En anúricos, una sola dosis dura de 3 a 4 días.

Eritromicina

Bacteriostático y bactericida. Eritromicina más penicilina, activa contra estafilococos resistentes a estos antibióticos aislados. Especialmente útil contra estreptococos. Útil contra sífilis si no se puede usar penicilina; 96 por ciento de uretritis gonocócica responden a una dosis de 2 g. de eritromicina. Útil en 50 por ciento de prostatitis crónicas (penetra en próstata más que otros antibióticos). Alcalinizando orina, útil contra *E. coli* y *Klebsiella*. Útil con otros antibacterianos contra protoplastos.

Cloranfenicol

Bacteriostático. Útil combinado a tetraciclina. Anemia aplásica se presenta en dos pacientes por millón cada año. Durante el embarazo usarlo sólo en etapa de parto (el hígado del feto no detoxifica el cloranfenicol). No debe usarse si hay antibacterianos más eficaces o para infecciones triviales, ni como profiláctico, ni prolongadamente. No es nefrotóxico, se elimina rápidamente por orina; puede usarse en insuficientes renales pero disminuyendo dosis, porque se retienen algunos de sus metabolitos.

Penicilinas

Bactericidas. *Carbenicilina*: nueva penicilina semisintética, eficaz en 91 por ciento de *Pseudomonas* y 58 por ciento de *E. coli*. Eficaz contra *Proteus*. No usarse en insuficiencia renal (neurotoxicidad). No más de 40 000 000 U./día a mayores de 50 años. *Ampicilina*: ventaja en embarazadas contra gramnegativos. Es útil su asociación con kanamicina y gentamicina.

Sulfas

Bacteriostáticos; útiles en infecciones urinarias agudas, no complicadas y no recurrentes. Complicaciones: cristaluria; nefrosis tóxica. Hipersensibilidad. Mejores, las mezclas de sulfadiazina, sulfameracina y sulfametacina. Sulfas de acción prolongada: reacciones tóxicas más frecuentes.

TABLA II
ALGUNOS DATOS SOBRE ANTIBACTERIANOS (Continuación)

Gentamicina

Bactericida de amplio espectro, actúa sobre la síntesis de las proteínas bacterianas. Más eficaz en medio alcalino. No más de 8-10 días de tratamiento. Nefrotóxico. No usarlo en insuficiencia renal (o bajar dosis). Ataca aparato vestibular. Acción sinérgica con tetraciclina, ampicilina, cefalosporinas y carbencilina. Especial contra enterobacteriáceas y contra *Pseudomonas*, combinado a carbencilina. Sólo contra el enterococo no es útil. Dosis: 60 a 80 mg., 3 a 4 veces al día. Ototóxico (reversibilidad del daño al suspenderla). De elección en infecciones por gramnegativos.

Rifamicina

Acción bactericida. Inhibe la síntesis de las proteínas *in vitro*, a bajas concentraciones contra grampositivos y micobacterias. A concentraciones mayores, contra bacterias gramnegativas del aparato urinario. Poco tóxico.

Polimixinas o aerosporinas

Antibióticos polipéptidos producidos por bacterias. Bactericidas. Actividad nula contra gramnegativos. Buenos resultados en infecciones sin uropatía obstructiva. Profilaxia de infecciones urinarias por sondeo prolongado.

Colistina

(Polimixina E). Bactericida. Por su grave toxicidad por vía parenteral, se usa sólo por vía bucal y como tópico. Infecciones intestinales por *E. coli* enteropatógena.

Vancomicina

Fuertemente bactericida para muchas bacterias grampositivas, especialmente estafilococos. No se absorbe en el intestino; es útil en enterocolitis estafilocócica. Eliminación principalmente por el riñón. En anúricos, una sola dosis de 1 g. dura 10 días.

Novobiocina

Bacteriostático. Actividad antibacteriana similar a la de la penicilina y la eritromicina contra estafilococos dorados y neumococos. Eficaz contra *Proteus vulgaris* y *E. coli*, pero aumento fácil de resistencia a la droga. Se circunscribe su uso especialmente contra estafilococos y *Proteus* y en intolerancia a otras drogas. En 7 al 20 por ciento, reacciones desagradables.

Como se puede advertir en el cuadro anterior, en la situación, no infrecuente, de insuficiencia renal en que puede caer el pielonefítico, tanto en fase aguda como en estadio avanzado de la forma crónica, es necesario disminuir, hasta la cuarta parte o menos, las dosis de aquellos antibióticos que, como la estreptomina, la tetraciclina y la kanamicina dependen de la capacidad del filtrado glomerular para su eliminación. La eliminación del cloranfenicol, en su forma activa, no depende de la intensidad del filtrado glomerular, pero esta dependencia sí la tienen algunos de sus metabolitos, por lo que hay que tener con este antibiótico precauciones semejantes a las antes citadas.

En los casos en que sea necesario acidificar la orina para lograr una mayor actividad antibacteriana, como cuando se usan tetraciclinas, cicloserina o nitrofurantoína, se pueden administrar hasta 8 ó 10 gramos diarios de metionina, o 4 gramos de mandelatos al día si el paciente no está en insuficiencia renal, o 4 gramos de ácido ascórbico. El grado de acidez, que para tener mayor eficacia antibacteriana deberá ser a un pH de 5.5 o menor, se controla con papel de nitrazina.

En ocasiones puede ser útil la combinación de antibióticos, como cuando sea necesario combatir y controlar rápidamente una infección muy virulenta en pacientes con precarias defensas, o en diabéticos, o en casos de papilitis necrotizante. En estas circunstancias, ya se ha mencionado (tabla II) la acción sinérgica que se consigue con el uso de gentamicina asociada a tetraci-

clina, ampicilina, carbencilina o cefalosporinas; de la asociación de eritromicina con penicilina contra estafilococos, resistentes a estos antibióticos si se usan aisladamente. Es útil la combinación de cloranfenicol con tetraciclina y la de cefalotina con kanamicina o gentamicina. En términos generales puede ser útil, para los efectos de combinación de antibióticos guiarse por el esquema de Jawetz y Gunnison, invocado por Ruiloba⁷⁷ que afirma que el uso de dos bacteriostáticos tiene acción aditiva; la combinación de dos bactericidas, consigue acción sinérgica; pero que tiene acción antagónica o indiferente la asociación de un bactericida con un bacteriostático.

De los múltiples esquemas de tratamiento ensayados y publicados, pueden señalarse los siguientes, que evidencian la libertad en que se encuentra el clínico para manejar los elementos que el desarrollo en este campo pone en sus manos.

Cutler y Orme aconsejan usar un bacteriostático como tratamiento inicial, seguido por sulfamídicos y nitrofuranos hasta la obtención de cultivos negativos de vigilancia que se harán cada tres meses.⁷⁸

Worah, un autor hindú, en vista de las resistencias frecuentes de gérmenes en pielonefríticos crónicos en su país, usa tres drogas inicial y simultáneamente: cloranfenicol, un gramo diario, más un gramo diario de estreptomycin intramuscular, más nitrofurantoína 300 mg. durante una semana; después se excluye el cloranfenicol; el nitrofurano se reduce a 200 mg. y a las dos sema-

nas se quita la estreptomycin; a los dos meses el nitrofurano se reduce a 100 mg. diarios por tres meses; después a 100 mg. cada tercer día por seis meses y, finalmente, si aún hay gérmenes en la orina, sulfa de acción prolongada por largo tiempo.⁷⁹ En países subdesarrollados, en los que problemas médico culturales y socioeconómicos se añaden al de la infección urinaria, el médico tratante tendrá que buscar soluciones que se aparten de lo convencional; como buscar curas prontas iniciales, combinando antibióticos, y uso de medicamentos de bajo precio, como las sulfas para uso prolongado.

Las combinaciones de antibióticos en cantidades fijas en el mismo envase comercial han sido consideradas, en general, como ineficaces por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de América como consecuencia de la recomendación dada en este sentido por un Comité de Estudio de Eficacia de Drogas de la Academia Nacional de Ciencias de dicho país; por lo que, mientras se dilucida la veracidad de tal afirmación, será mejor que el clínico prescriba sus propias combinaciones guiándose por las normas que señalan los esquemas de la literatura científica respectiva.^{80, 81, 82}

Pielonefritis y diabetes

Los pacientes con diabetes son víctimas frecuentes de pielonefritis. Los dos padecimientos se influyen mutuamente, agravando sus respectivos pronósticos. Robbins y Tucker encontraron pielonefritis aguda en 20 por ciento de autopsias en diabéticos⁸³ y

esta proporción es similar a la encontrada por otros autores.

En el Hospital de Enfermedades de la Nutrición, en donde se atiende a muchos pacientes con diabetes, 37 por ciento de los sujetos sometidos a autopsia, que tenían pielonefritis, aguda o crónica, eran diabéticos.⁸⁴ Algunos autores encuentran que la bacteriuria en la población general es similar en diabéticos y no diabéticos⁸⁵ lo cual podrá cambiar la vieja afirmación de que la diabetes por sí misma predispone a la pielonefritis; pero no siendo lo mismo bacteriuria que pielonefritis, sigue siendo valedera la tal afirmación, en el sentido de que, en igualdad de circunstancias, por ejemplo cateterismo vesical, instrumentación o cualquier otro mecanismo que pueda llevar gérmenes al interior del aparato urinario, el sujeto diabético tiene mayores posibilidades de desarrollar infección del aparato urinario y pielonefritis. Para Schneier-son es la cetosis (acidosis por la formación excesiva de cetonas, condición que más frecuentemente se debe a la diabetes) la que, más que la diabetes misma, aumenta la susceptibilidad a las infecciones.⁸⁵ Boshell da una lista de factores que en el diabético pueden modificar la respuesta a la infección favoreciéndola; entre ellas estarían: a) la hiperglucemia por sí misma; b) la formación insuficiente de anticuerpos; c) la disminución del complemento, con la minoración del poder bactericida de la sangre, probablemente por fagocitosis defectuosa; d) interferencia de la cetona corporal con la acción bactericida del ácido láctico, y e) riego

sanguíneo deficiente. Ahora bien, una vez establecida la infección del aparato urinario en un diabético, su eliminación es más difícil que en el no diabético.

Necrosis aguda de la papila renal

Este padecimiento, también denominado necrosis medular, papilitis renal necrosante, y enfermedad de Günther (quien hizo la primera descripción de hallazgos pielográficos en esta enfermedad, en 1937) es, sin duda, una de las formas más graves de nefropatía aguda; se presenta, en una proporción importante, en pacientes diabéticos, al grado de que es frecuentemente incluido entre las "nefropatías diabéticas". Es considerada, también, como una de las complicaciones más aparatosas y graves de la pielonefritis. El cuadro clínico se caracteriza por dolor lumboabdominal y evidencia de insuficiencia renal con oliguria o anuria, que acontece en un paciente con pielonefritis crónica previa y, generalmente, diabético. El dolor se explica por la eliminación de fragmentos de tejido necrosado de médula renal que obstruye uno o ambos uréteres, dilatándolos.

Se pueden presentar signos de choque bacteriémico con fiebre alta cuando el padecimiento toma el carácter de máxima gravedad que puede matar al paciente. En la serie de 54 casos observados por Kimmelstiel⁸⁶ se encontró pielonefritis en 87 por ciento de los casos, y, significativamente, en esta misma serie, se encontró diabetes en 46 por ciento y obstrucción o bien obstrucción y diabetes en 80 por ciento;



FIG. 15. Aspecto exterior en un caso de papilitis necrosante.

en sólo 20 por ciento no se encontró evidencia de diabetes ni de obstrucción. En la revisión de Quevedo,⁸⁶ 90 por ciento de los pacientes eran diabéticos o tenían obstrucción del aparato urinario.

Los factores que más se mencionan como participantes etiológicos en la necrosis medular aguda renal, presentes varios de ellos y a veces todos juntos, son: 1) diabetes mellitus; 2) pielonefritis aguda o crónica; 3) trastornos vasculares importantes generales y, sobre todo, a nivel de riñón, con graves fenómenos de isquemia por probable compromiso de vasos postglomerulares de la zona yuxtamedular,⁸⁷ con incompleta adaptación de los vasos colaterales al compromiso de la circulación

sanguínea; 4) últimamente es mencionado con mayor frecuencia, el uso prolongado de analgésicos del tipo de la fenacetina⁸⁸⁻⁹³ que, en Estados Unidos de América y en Suiza principalmente, ha hecho aumentar el número de pacientes con un tipo de nefritis intersticial que afecta la corteza renal pero en mayor grado la porción medular; que puede estar vinculado o no, histológicamente, a un proceso pielonefítico crónico, con el cual, cuando el paciente está en fase de insuficiencia renal, puede ser difícil de diferenciar clínicamente.

Se puede añadir, haciendo énfasis en el factor circulatorio, que la mayoría de los pacientes de necrosis papilar



FIG. 16. Acercamiento del mismo caso anterior.



FIG. 17. Aspecto interior de un caso de papilitis necrosante. La flecha inferior, indica sitio de papila necrosada, expulsada.

son mayores de 50 años; es decir, en las edades con mayor frecuencia de padecimientos circulatorios.

El factor infeccioso, según algunos autores, desencadenaría el proceso; una pielonefritis, quizá ya diagnosticada previamente, que cambia súbitamente su curso habitual para manifestarse por medio de un violento cuadro inflamatorio agudo, que quema etapas y que, cuando es bilateral, deja al médico prácticamente maniatado e impotente para actuar con certeza.

El tipo de necrosis que acontece en las papilas (una, un grupo o todas) es la denominada necrosis por coagulación, forma la más común y que in-

tegraría una zona de infarto anémico producida habitualmente por trombosis vascular, aconteciendo la coagulación del protoplasma celular por la acción de las enzimas intracelulares liberadas y un cambio moderado del pH hacia la acidez, lo que se traduce en la "preservación temporal de los detalles estructurales más importantes de los tejidos, hasta que las células se desintegran completamente" ²¹ (figs. 15, 16 y 17). Esto explicaría el hecho de que el tejido papilar esfacelado (secuestro le llaman algunos autores) pueda permanecer íntegro, si bien desprendido del resto del tejido renal, parcial o totalmente, dando lugar a las diversas imágenes radiográficas características (figs. 18 y 19).

Síntomas. La comprensión de lo expresado antes explica las manifestaciones clínicas del padecimiento. Habitualmente se trata de un paciente, sólo por excepción joven, casi siempre mayor de 50 años, generalmente diabético reconocido o bien que sufre obstrucción del aparato urinario, que bruscamente presenta dolor en una o ambas regiones lumbares dentro de un cuadro de sepsis grave, frecuentemente con hematuria y piuria, macro o microscópica (explicables por erosión e infección papilar); a veces ocurre cólico renal con irradiaciones características, ocasionado por expulsión del esfacelo papilar. Este cuadro puede agravarse rápidamente por insuficiencia renal con oliguria, y aun anuria si el proceso es bilateral, cayendo el paciente en coma; si el sujeto es diabético, se pensará en coma de ese origen, pero

el tratamiento específico del coma diabético no dará resultado. La química sanguínea, el examen de orina y la medición de reserva alcalina darán los datos de retención de metabolitos nitrogenados, piuria y hematuria, y negarán la acidosis diabética.

Si hay tiempo para otras investigaciones, la urografía excretora revelará la ausencia o disminución de la función renal cuando el proceso es unilateral; pero habitualmente sólo es posible la pielografía ascendente o retrógrada, que nos dará el diagnóstico por la forma característica que pueden adquirir las cavidades de los cálices:

cálices "apolillados", dilataciones simulando cavernas o abolsamientos; imágenes anulares en la porción distal de los infundíbulos, cuando el contraste introducido rodea la papila esfacelada (fig. 18), e imágenes de alargamiento de la papila o hundimiento del seno peripapilar. En ocasiones, cuando hay avanzada destrucción, el contraste, introducido a la presión habitual normal, se fuga hacia la corteza renal en forma de "flama" (fig. 19).⁹⁴ En las formas puras, la pelvis presenta habitualmente tamaño y forma normales; lo mismo acontece con el uréter. Si se dejan introducidas las sondas usadas para la



FIG. 18. Aspecto urográfico de un caso de papilitis necrosante. Se advierte el islote constituido por la papila del grupo calicilar medio, secuestrada.



FIG. 19. Aspecto "en flama" en una pielografía ascendente; el material de contraste se fuga intersticialmente, en un caso de papilitis necrosante.

pielografía, se podrá cuantificar el grado de daño en cada riñón por la cantidad de orina que salga por ellas.

El cultivo de la orina global vesical, o la directamente obtenida del riñón, dará a conocer el germen asociado al proceso; los más frecuentes suelen ser *Klebsiella pneumoniae*, los estreptococos del tipo viridans, *Actinomyces* y el micrococo piógeno, variedad *aureus*, *Escherichia coli*, *Protens* y *Pseudomonas aeruginosa*.

En los casos de evolución subaguda, el paciente refiere antecedentes de pielonefritis de repetición que no han sido muy importantes y que sólo constituyen incidentes en su cuadro diabético.

En otras ocasiones, por último, después de una septicemia, se advierten cuadros vagos de infecciones localizadas en distintos sectores del organismo, como el hígado, las vías biliares, el intestino, y otros, o francamente peritoneales; entre ellos, y sin gran relieve, puede advertirse la localización renal, siendo dolorosos y frecuentemente palpables los riñones. La coincidencia del proceso destructivo renal se manifiesta entonces por oliguria o anuria y la rápida instalación de la uremia; pero suele ser desorientadora la riqueza de síntomas en otros aparatos.

Diagnóstico. Con base en los síntomas anteriores, se hará el diagnóstico,

sólo si no se olvida esta rara entidad, con los datos de infección urinaria desusadamente grave en un diabético; el examen del sedimento de la orina revelará la existencia de importante piuria y hematuria, que puede ser también macroscópica, y su cultivo, el germen responsable así como su sensibilidad a los antibióticos. El estudio de la química sanguínea, informará de la elevación importante y creciente de las tasas de urea y creatinina, así como los cambios electrolíticos concomitantes.

El diagnóstico directo, sin embargo, lo dan los cambios pielográficos, obtenidos con su modalidad ascendente, retrógrada, pues frecuentemente la urografía por excreción no es posible por la insuficiencia renal instalada. Los datos pueden ser desde el alargamiento de las papilas afectadas hasta la desaparición de la estructura normal de los cálices, dando una imagen anular o lagunar por la papila esfacelada, aislada en el cáliz, o bien la huida del material de contraste aparentemente sin obstáculo hacia la corteza renal obteniéndose la ya mencionada "imagen en flama" o grados menores de extravasación o reflujo pielointersticial (figuras 18 y 19):

Pronóstico y tratamiento. Siempre es grave el pronóstico, pero cada vez hay más enfermos que se pueden salvar, gracias al uso, que debe ser muy oportuno, de los antibióticos o quimioterápicos que señalen las pruebas de sensibilidad en el urocultivo. Cuando el padecimiento es unilateral, la nefrectomía puede ser un recurso salvador,

si ha habido fracaso del tratamiento previamente instituido.

Profilácticamente, lo más importante es, aparte del buen control de la diabetes, la atención cuidadosa de todo cuadro de infección urinaria por leve que parezca, así como la eliminación de procesos obstructivos del tracto urinario. Si debe haber manejo instrumental del aparato urinario en un diabético, deben exagerarse las precauciones de asepsia lo más posible.

La necrosis medular no es, felizmente, una complicación frecuente. En la serie de Moya, del Hospital de Enfermedades de la Nutrición,⁸⁴ se encontró en 15 de los 229 casos de pielonefritis sometidos a autopsia (2.1 por ciento), de los cuales 9 fueron hombres y 6 mujeres, habiendo sido diabéticos 13 de los 15 pacientes y casi todos en la quinta década de la vida. Todos presentaron insuficiencia renal aguda y 14 de ellos fallecieron por esta causa.

Por supuesto, el infectado renal que presenta diabetes plantea problemas que deben resolverse atendiendo a todas las mencionadas circunstancias, haciendo énfasis en el buen control de la diabetes; en evitar el uso de analgésicos que contengan sustancias que, como la fenacetina, puedan añadir daño al riñón y escogiendo con máximo cuidado los antibióticos a emplear y los esquemas de tratamiento más adecuados para cada caso particular.

El autor del presente trabajo agradece la inestimable participación que para su elaboración obtuvo de la Unidad de Patología del Hospital General de México y de su jefe, el señor doctor Jorge Albores Saavedra.

REFERENCIAS

1. Chodirker, W. B., y Tomasi, T. B., Jr.: *Gamma-globulins: quantitative relationships in human serum and non vascular fluids*. Science. 142:1080, 1963.
2. Brogan, T. D.: *Mechanisms of phagocytosis in human polymorphonuclear leucocytes*. Immunology. 10:137, 1966.
3. Acquatella, H.; Little, P. J.; De Warden, H. E., y Coleman, J. C.: *The effect of urine osmolality and pH on the bactericidal activity of plasma*. Clin. Sci. 33: 471, 1967.
4. Fine, J.: *Glucose content of normal urine*. Brit. Med. J. 1:1209, 1965.
5. Hutch, J. A.; Chisholm, E. R., y Smith, D. R.: *Summary of pathogenesis of, and new classification for urinary tract infection (and report of 381 cases to which this classification has been applied)*. J. Urol. 102:758, 1969.
6. Shapiro, A. P.; Brande, A. I., y Siemienski, J.: *Hematogenous pyelonephritis in rats. II Production of chronic pyelonephritis by Escherichia coli*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 91:18, 1956.
7. Sandford, J. P.; Hunter, B. W., y Donaldson, P.: *Localization and fate of E. coli in hematogenous pyelonephritis*. J. Exp. Med. 116:285, 1962.
8. Beeson, P. B., y Rowley, D.: *The anti-complementary effect, of kidney tissue. Its association with ammonia production*. J. Exp. Med. 110:685, 1959.
9. Fisher, M. W.; Erlandson, A. L.; McAlpine, R. J.; Gagliardi, I. A., y Roll, D. E.: *Studies on the pathology and therapy of experimental enterococcal pyelonephritis*. En: *Biology of pyelonephritis*. Quinn, E. L., y Kass, E. H. (Eds.). Boston, Little, Brown & Co. 1960, p. 647.
10. Pollock, M. R.: *Penicillinase adaptation in B. cereus: adaptive enzyme formation in the absence of free substrate*. Brit. J. Exp. Path. 31:739, 1950.
11. Domereck, M.: *Origin of bacterial resistance to antibiotics*. J. Bact. 56:63, 1948.
12. Austrian, R.: *Bacterial transformation reaction*. Bact. Rev. 16:31, 1952.
13. Carr, J. G.: *Chemically induced mutation*. Brit. J. Cancer. 2:132, 1948.
14. Gorrl, R. H.: *Susceptibility of the kidney to experimental infection*. En: *Urinary tract infection*. O'Grady, F., y Brumfitt, W. (Eds.). London, Oxford University Press. 1968, p. 30.
15. Uehling, D. T., y Constant, M.: *Serum antibody effect on induced bladder infection*. Invest. Urol. 8:62, 1970.
16. Stamey, T. A.; Govan, D. E., y Palmer, J. M.: *The localization and treatment of urinary tract infections. The role of bactericidal urine levels as opposed to serum levels*. Medicine. 44:1, 1965.
17. Gregory, J. G.; Wein, A. J.; Sansone, T. C., y Murphy, J. J.: *Bladder resistance to infection*. J. Urol. 105:220, 1971.
18. Wilson, W. J.: *Polymorphism as exhibited by bacterial growth on media containing urea*. J. Path. Bact. 11:394, 1906.
19. Weinstein, L., y McDonald, A.: *Effect of urea, urethane and other carbamates on bacterial growth*. Science. 101:44, 1945.
20. Stamey, T. A.; Fair, W. R.; Timothy, M. M., y Chung, H. K.: *The antibacterial activity of prostatic fluid*. En: *Urinary tract infection*. O'Grady, F., y Brumfitt, W. (Eds.). London, Oxford University Press. 1968, p. 38.
21. Kalmanson, G. M.; Hubert, E., y Guze, L. B.: *Progress in pyelonephritis*. Kass, E. H. (Ed.). Philadelphia, W. B. Saunders Co. 1965, p. 147.
22. Kauffmann, F.; Edwards, P. R., y Ewing, W. H.: *The principles of group differentiation within the enterobacteriaceae by biochemical methods*. Internatl. Bull. Bacteriol. Nomencl. and Taxon. 6:29, 1956.
23. Woolrich, J.; Márquez, M., y Orozco, R.: *Asociación antibiótico-azocolorante en infecciones del aparato urinario*. Rev. Mex. Urol. 28:139, 1968.
24. Brumfitt, W., y Percival, A.: *Serum antibody response as an indication of renal involvement in patients with significant bacteriuria*. En: *Progress in Pyelonephritis*. Kass, E. H. (Ed.). Philadelphia, 1965, p. 118.
25. Vosti, K. L., y Randall, E.: *Sensitivity of serologically classified strains of E. coli of human origin to the serum bactericidal system*. Amer. J. Med. Soc. 259: 114, 1970.
26. Grüneberg, R. N.; Leigh, D. A., y Brumfitt, W.: *Escherichia coli serotypes in urinary tract infection: studies in domiciliary, antenatal and hospital practice*. En: *Urinary tract infection*. O'Grady, F., y Brumfitt, W. (Eds.). London, Oxford University Press. 1968, p. 68.
27. Eykyn, S. J., y Fadyen, I. R.: *Suprapubic aspiration of urine in pregnancy*. Cap. 16 de *Urinary tract infection*. O'Grady, F., y Brumfitt, W. (Eds.). London, Oxford University Press. 1968, p. 141.
28. Oseasohn, R., y Quilligan, E. J.: *Aspectos seleccionados de la infección de vías urinarias*. Clin. Méd. Norteamér. México,

- Editorial Interamericana, S. A. 1963, p. 1331.
29. Albuquerque, P. F.; Forster, R. F.; Salles, O., y Cury, C. A.: *Urinary infection: review of 16, 154 consecutive patients*. J. Urol. 103:205, 1970.
 30. Lapidés, J., y Alkema, H. D.: *Culture versus urinalysis in diagnosing urinary infection*. Invest. Urol. 4:485, 1967.
 31. Kass, E. H.: *Geographic pathology of bacteriuria*. En: *The Kidney*. Mostofi, F. K., y Smith, M. D. (Eds.). Baltimore, The Williams & Wilkins Co., 1966.
 32. Hutch, J. A.; Chisholm, E. R., y Smith, D. R.: *Summary of pathogenesis of, and new classification for urinary tract infection (and report of 381 cases to which this classification has been applied)*. J. Urol. 102:758, 1969.
 33. Cox, C. E.; Lacy, S. S., y Hinman, F., Jr.: *The uretra and its relationship to urinary tract infection. II. The urethral flora of the female with recurrent urinary infection*. J. Urol. 99:632, 1968.
 34. McCarthy, J. M., y Pryles, C. V.: *Clean voided and catheter neonatal urine specimens*. Amer. J. Dis. Child. 106:473, 1965.
 35. Lincoln, K., y Winberg, J.: *Studies of urinary tract infections in infancy and childhood. III. Quantitative estimation of cellular excretion in unselected neonates*. Acta Paediat. 53:447, 1964.
 36. Nelson, J. D., y Peters, P. C.: *Suprapubic aspiration of urine in premature and term infants*. Pediatrics. 36: 1965.
 37. Kass, E. H.: *Bacteriuria and the pathogenesis of pyelonephritis*. Lab. Invest. 9: 110, 1960.
 38. Andelman, M. B.: *"Astickest" for detection of asymptomatic bacteriuria*. J. Urol. 100:190, 1968.
 39. Oseasohn, R., y Quilligan, E. J.: *Aspectos seleccionados de la infección de vías urinarias*. Clin. Med. Norteamér. México, Editorial Interamericana, S. A. 1963, p. 1332.
 40. Kass, E. H.: *Chemotherapeutic and antibiotic drugs in the management of infections of the urinary tract*. Amer. J. Med. 18:761, 1955.
 41. Bell, T. E., y Evans, A. T.: *A practical method of office bacteriology*. J. Urol. 102:482, 1969.
 42. Gerstein, A. R.: *The prolonged use of methenamine hippurate in the treatment of chronic urinary tract infection*. J. Urol. 100:767, 1968.
 43. Kass, E. H.: *Pathogenesis of pyelonephritis*. En: *The kidney*. Mostofi, F. K., y Smith, D. E. (Eds.). Baltimore, The Williams-Wilkins Co. 1966, p. 204.
 44. White, A. G.: *Nefropatología clínica*. México, Editorial Interamericana, S. A. 1963, p. 62.
 45. Black, D. A. K.: *Renal disease*. Philadelphia, F. A. Davis Co. 1962, p. 279.
 46. Stroffon, R. A., y King, J. W.: *Bacteriologic methods*. En: *Diagnostic Urology*. Green, J. F. (Eds.). New York, Harper & Row, Publ. 1964.
 47. Ortiz Quesada, F.: *¿Qué es pielonefritis? Aspectos histopatológicos*. En: *Actualización en medicina*. Fasc. 5 (Urología), México, Ediciones Médicas I.M.S.S. 1970, p. 9.
 48. Schwarz, H.: *Urinary tract infections: correlation between organisms obtained simultaneously from the urine and feces of patients with bacteriuria and pyuria*. J. Urol. 101:765, 1969.
 49. Lindquist, B.: *Physical signs in nonuremic chronic pyelonephritis*. Year Book of Urology, 1970, p. 139.
 50. Davis, D. M.: *Urinary tract infection. A plea for less compartmentalization*. Postgraduate Med. 41:635, 1967.
 51. Augustin, A.: *Quelques aspects immunologiques de la pyelonephrite chronique sur le rein chirurgical*. Memorias, XIV Congreso de la Sociedad Internacional de Urología, Munich, 1967, Vol. 2. p. 189.
 52. Percival, A.; Brumfitt, W., y De Lowvois, J.: *Serum-antibody levels as an indication of clinically inapparent pyelonephritis*. Lancet 2:1027, 1964.
 53. Smellie, M. J., y Normand, I. C. S.: *Experience of follow-up of children with urinary tract infection*. En: *Urinary tract infection*. O'Grady, F., y Brumfitt, W. (Eds.). London, Oxford University Press. 1969, p. 123.
 54. Neter, E.: *The microflora in pyelonephritis. Designated discussion*. En: *Biology of Pyelonephritis*. Henry Ford Hospital International Symposium. Quinn, E. L., y Kass, E. H. (Eds.). Boston, Little, Brown & Co. 1960, p. 389.
 55. Brumfitt, W., y Reeves, D. S.: *Recent developments in the treatment of urinary tract infection*. J. Inf. Dis. 120:61, 1969.
 56. Bedós, F., y Durán, L.: *La hipertensión renovascular*. Barcelona, Ediciones Toray, S. A., 1963, p. 161.
 57. Emmett, J. L.: *Clinical urography*. 2a. ed. Philadelphia, William B. Saunders Co. 1964. Vol. 1, p. 566.
 58. Hodson, C. J.: *The radiological diagnosis of pyelonephritis: acute pyelonephritis*. Proc. Roy Soc. Med. 52:669, 1959.

60. Fairley, F. K.; Bond, A. G.; Brown, R. B., y Habersberger, P.: *Simple test to determine the site of urinary tract infection*. Lancet 2:428, 1967.
61. Reeves, D. S., y Brumfitt, W.: *Localization of urinary tract infection*. En: *Urinary tract infection*. O'Grady, F., y Brumfitt, W. (Eds.). London, Oxford University Press. 1969, p. 53.
62. Roberts, A. P.; Frampton, R. W.; Beard, R. W., y Karin, S. M.: *Estimation of betaglucuronidase activity in urinary infection*. New Engl. J. Med. 276:1468, 1967.
63. Bank, N., y Bailine, S. H.: *Urinary beta glucuronidase activity with urinary tract infection*. New Engl. J. Med. 272:70, 1965.
64. Kaitz, A. L.: *Urinary concentrating ability in pregnant women with asymptomatic bacteriuria*. J. Clin. Invest. 40: 1331, 1961.
65. Brod, J.: *Chronic pyelonephritis*. En: *Renal diseases*. Black, C. A. K. (Ed.). Philadelphia, F. A. Davis Co. 1962, p. 286.
66. Freedman, L. R.: *Pielonefritis e infección de las vías urinarias*. En: *Enfermedad del riñón*. Strauss, M. B., y Welt, L. G. (Eds.). Buenos Aires, El Ateneo, 1966, p. 434.
67. Israel, M. S., y Joekes, A. M.: *Renal biopsy virus tissue from renal biopsy*. En: *Urinary tract infection*. O'Grady, F., y Brumfitt, W. (Eds.). London, Oxford University Press, 1969, p. 49.
68. Brande, A. I.; Siemienski, J., y Jacobs, I.: *Protoplast formation in human urine*. Trans. Amer. Ass. Phys. 74:234, 1961.
69. Freedman, L. R.: *Chronic pyelonephritis at autopsy*. Ann. Int. Med. 64:697, 1967.
70. Mac Donald, R. A.; Levitin, H.; Mallory, G. K., y Kass, E. H.: *Relation between pyelonephritis and bacterial counts in urine: autopsy study*. New Engl. J. Med. 256:915, 1957.
71. Heptinstall, R. H.: *Vascular disease of the kidney*. En: *The kidney*. Mostofi, F. K., y Smith, D. E. (Eds.). Baltimore, The Williams & Wilkins Co. 1966.
72. Edwards, D.: *Significance of vesico-ureteric reflux in childhood*. En: *Urinary tract infection*. O'Grady, F., y Brumfitt, W. (Eds.). London, Oxford University Press. 1969, p. 104.
73. O'Doherty, N.: *Urinary tract infection in the neonatal period and later infancy*. En: *Urinary tract infection*. O'Grady, F., y Brumfitt, W. (Eds.). London, Oxford University Press. 1969, p. 120.
74. Ronces, R. V.: *Pielonefritis y embarazo*. Rev. Mex. Urol. 30:325, 1970.
75. Condie, A. P.: *Complications of bacteriuria in pregnancy*. En: *Urinary tract infection*. O'Grady, F., y Brumfitt, W. (Eds.). London, Oxford University Press. 1969, p. 150.
76. Catell, W. R.; Sardeson, J. M.; Sutcliffe, M. B., y O'Grady, F.: *Kinetics of urinary bacterial response to antibacterial agents*. En: *Urinary tract infection*. O'Grady, F. y Brumfitt, W. (Eds.). London, Oxford University Press. 1969.
77. Ruiloba, J. B.: *Antibióticos de aparición reciente*. GAC. MÉD. MÉX. 101:117, 1971.
78. Cutler, R. E., y Orme, B. M.: *Correlation of serum creatinine concentration and kanamycin half-life*. J.A.M.A. 209:539, 1969.
79. Worah, C. S.: *Discussion on the subjects of pyelonephritis*. Memorias, XIV Congreso de la Sociedad Internacional de Urología. Munich. 1967. Vol. 2, p. 196.
80. Kirby, W. M. M.: *Antibioticoterapia. Primer forum internacional sobre el tratamiento de las enfermedades infecciosas*. México, Academia Nacional de Medicina. 1969, p. 3.
81. Eikenwald, H. F.: *Tratamiento antimicrobiano en pacientes de países en desarrollo*. Primer forum internacional sobre el tratamiento de las enfermedades infecciosas. México, Academia Nacional de Medicina. 1969, p. 23.
82. Ruiloba, J. B.: *Conceptos sobre el manejo de los antimicrobianos*. Primer forum internacional sobre el tratamiento de las enfermedades infecciosas. México, Academia Nacional de Medicina. 1969, p. 13.
83. Kimmelstiel, P.: *Diabetic nephropathy*. En: *The kidney*. Mostofi, F. K., y Smith, D. E. (Eds.). Baltimore, The Williams & Wilkins Co. 1966, p. 246.
84. Moya García, J. I.: *Pielonefritis, Estudio sobre 229 casos del Hospital de Enfermedades de la Nutrición*. Tesis profesional. Facultad de Medicina, U.N.A.M., 1965.
85. Schneerson, S. S.: *Diabetes and infection*. New York J. Med. 62:676, 1962.
86. Quevedo, M. A.: *Necrosis aguda de la papila renal*. Rev. Invest. Clín. 9:313, 1957.
87. Lagergren, C., y Ljungquist, A.: *The intrarenal arterial pattern in renal papillary necrosis; a microangiographic and histologic study*. Amer. J. Path. 41:633, 1962.
88. Clausen, E., y Pederson, J.: *Necrosis of the renal papillae in rheumatoid arthritis*. Acta Med. Scand. 170:631, 1961.

89. Harrow, B. R.; Sloane, J. A., y Liebman, N. C.: *Renal papillary necrosis and analgesics: roentgen difference from sponge kidney and other diseases*. J.A.M.A. 184: 445, 1965.
 90. Harvald, B.: *Renal papillary necrosis: a clinical survey of sixty-six cases*. Amer. J. Med. 35:481, 1963.
 91. Nordenfelt, O., y Ringertz, N.: *Phenacetin takers dead with renal failure*. Acta Med. Scand. 170:385, 1961.
 92. Rapoport, A.; White, L. W., y Ranking, G. N.: *Renal damage associated with chronic phenacetin overdosage*. Ann. Int. Med. 57:970, 1962.
 93. Reynolds, T. B., y Edmonson, H. A.: *Chronic renal disease and heavy use of analgesics*. J.A.M.A. 184:435, 1963.
 94. Woolrich, J.: *Urología y breve introducción a la nefrología*. México, La Prensa Médica Mexicana. 1960, p. 232.
-

Mas combinando los elementos que abrazan las dos ideas principales que dominan en este escrito, me atrevo á sacar otra consecuencia. En el sistema nervioso hay dos clases de ganglios: unos correspondientes á los nervios de sensibilidad en general, y otros que la naturaleza ha destinado para las fibras que, haciéndose independientes de las anteriores, deben ponerse en relación con las circunvoluciones cerebrales. Los primeros representados por lo que acabo de señalar y los de las raíces de la médula espinal, y los segundos por los tálamos ópticos y los cuerpos estriados; y aun estos últimos, los cuerpos estriados, ¿no es cierto que pueden considerarse como los ganglios de muchos de los nervios de movimiento?

El asunto sin embargo, necesita pluma mejor cortada y mayor tiempo de lo que valen siete días llenos de ocupaciones y tropiezos; mas si mis ideas no tienen la hilación y claridad que yo deseo, sí constituyen hasta ahora un embrión apenas bosquejado: inteligencias mejor dotadas le darán á este asunto el desarrollo que merece. (Jiménez, L. M.: *Ganglios de la sensibilidad especial*. GAC. MÉD. MÉX. 6:137, 1871.)