

*Enfermedades genitourinarias en el adulto mayor*

**Universidad Nacional Autónoma de México**  
**Seminario sobre Medicina y Salud**

Seminario sobre Medicina y Salud

*Enfermedades genitourinarias  
en el adulto mayor*

Fernando B. Gabilondo Navarro  
Ricardo Alonso Castillejos Molina  
Editores

Primera edición: 20 de agosto de 2014

D. R. © Universidad Nacional Autónoma de México  
Ciudad Universitaria, 04510, México, D. F.  
Seminario sobre Medicina y Salud

ISBN: 978-607-02-5724-7

El contenido de los artículos es responsabilidad de los autores

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin la autorización  
escrita del titular de los derechos patrimoniales

Impreso y hecho en México  
*Printed and Made in Mexico*

# Editores

Dr. Fernando B. Gabilondo Navarro  
Dr. Ricardo Alonso Castillejos Molina

# Colaboradores

Dr. Víctor Acosta Nava  
Jefe de Anestesia del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Alejandro Acuña Arellano  
Servicio de Geriátría del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dra. Josefina Alberú Gómez  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. José Manuel Arreola Guerra  
Nefrología y Metabolismo Mineral del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. José Alberto Ávila Funes  
Servicio de Geriátría del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dra. Carolina Bernal López  
Servicio de Geriátría del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Ricardo Alonso Castillejos Molina  
Urología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Hospital Médica Sur

Dra. Liliana Mercedes Correa Herrera  
Radiología Intervencionista del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dra. Carolina Culebro García  
Radiólogo del Servicio de Urología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Hospital Médica Sur

Dra. Judith Domínguez Cherit  
Jefe de Departamento de Dermatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Luciano Domínguez Soto  
Jefe de la División de Dermatología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Dr. Jorge Elias Dib †  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Luis Alberto Espino Urbina  
Cirugía de Colon y Recto del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Guillermo Feria Bernal  
Jefe del Departamento de Urología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dra. Christian Haydeé Flores Balcázar  
Unidad de Radio-Oncología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

L.N. Adriana Gabriela Flores López  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Fernando B. Gabilondo Navarro  
Dirección de Cirugía del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Hospital Médica Sur

Dr. Bernardo Gabilondo Pliego  
Urología y Trasplantes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Hospital Médica Sur

Dr. Juan Miguel Antonio García Lara  
Servicio de Geriatría del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Arturo García Mora  
Urología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Hospital Médica Sur

Dr. José Gómez Sánchez  
Residente de Cirugía General de la Fundación Clínica Médica Sur

Dr. Manuel Guerrero Hernández  
Radiología Intervencionista del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Alejandro Hernández Martínez  
Radiología e Imagen Molecular del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Roberto Hernández Zermeño  
Servicio de Geriatría del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Carlos Enrique Méndez Probst  
Urología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Hospital Médica Sur

Dr. Arturo Mendoza Valdés  
Médico Urólogo del Hospital Médica Sur

Dr. Raúl Guillermo Mendoza Vásquez  
Medicina Nuclear del Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Adscrito a la Unidad PET-CT Médica Sur

Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro  
Nefrología y Metabolismo Mineral del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dra. Ana Patricia Navarrete Reyes  
Servicio de Geriatría del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Daniel Olvera Posada  
Urología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Alberto Agustín Palacios García  
Servicio de Geriatría del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dra. Adriana Peña Romero  
Dermatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Alfredo Ponce de León Garduño  
Laboratorio Microbiología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Mario Ramírez Bonilla  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Eduardo Razón Gutiérrez  
Urología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Luis Antonio Reyes Vallejo  
Médico Urólogo y Andrólogo del Hospital Médica Sur

Dr. Francisco Rodríguez Covarrubias  
Urología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Hospital Médica Sur

Dr. Samuel Rosales Pérez  
Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. José Alfonso Rumoroso García  
Radiología e Imagen del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” adscrito a la Unidad PET-CT Médica Sur

Dr. Noel Salgado Nesme  
Cirugía de Colon y Recto, Dirección de Cirugía del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dra. Orquídea Sánchez Carreón  
Anestesiología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Jorge Sánchez Montiel  
Urología del Hospital Médica Sur

Dr. Mariano Sotomayor de Zavaleta  
Médico Urología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dra. Nimbe Torres y Torres  
Ciencias Médicas del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Armando Roberto Tovar Palacio  
Ciencias Médicas del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Javier Ugalde Zink  
Urología del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

L.N. Natalia Vázquez Manjarrez  
Ciencias Médicas, Fisiología de la Nutrición del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dra. Karina Gabriela Vázquez Narváez  
Anestesiología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Odín E. Vázquez Valdez  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Omar Vergara Fernández  
Cirugía de Colon y Recto, Dirección de Cirugía del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Christian Isaac Villeda Sandoval  
Urología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

# Seminario sobre Medicina y Salud

Dr. Octavio Rivero Serrano  
Director Seminario sobre Medicina y Salud

Lic. María del Rosario Gutiérrez Razo  
Editora responsable, Seminario sobre Medicina y Salud

Dr. José Adrian Rojas Dosal  
Seminario sobre Medicina y Salud, revisión

Dr. Luis Armando Martínez Gil  
Seminario sobre Medicina y Salud, revisión

Dr. Jorge Moreno Aranda  
Urólogo, Hospital Ángeles del Pedregal, revisión



# Contenido

<b>Prólogo</b> <i>Octavio Rivero Serrano</i>	13
---	----

<b>Presentación</b> <i>Fernando B. Gabilondo Navarro</i> <i>Ricardo Alonso Castillejos Molina</i>	15
---	----

## Patología genitourinaria

<b>Comorbilidad y urología en el adulto mayor</b> <i>Roberto Hernández Zermeño / José Alberto Ávila Funes</i>	19
--	----

<b>Cambios genitourinarios asociados al envejecimiento</b> <i>Carolina Bernal López / José Alberto Ávila Funes</i>	36
---	----

<b>Afección renal en el paciente adulto mayor</b> <i>José Manuel Arreola Guerra / Luis Eduardo Morales Buenrostro</i>	47
--	----

<b>Disfunción neurogénica del tracto urinario inferior en el adulto mayor</b> <i>Arturo García Mora</i>	73
--	----

<b>Urolitiasis en el adulto mayor</b> <i>Carlos Enrique Méndez Probst</i>	98
--	----

<b>Incontinencia urinaria en el paciente añoso</b> <i>Guillermo Fera Bernal</i>	105
--	-----

<b>Patología genital dermatológica más frecuente en el adulto mayor</b> <i>Judith Domínguez Cherit / Adriana Peña Romero / Luciano Domínguez Soto</i>	113
--	-----

<b>Fístulas vesicointestinales en el adulto mayor. Evaluación y tratamiento</b>	149
<i>Luis Alberto Espino Urbina / Omar Vergara Fernández / Noel Salgado Nesme</i>	
<b>Hematuria en el anciano</b>	166
<i>Jorge Sánchez Montiel / José Gómez Sánchez</i>	
<b>Trauma genitourinario en el anciano</b>	177
<i>Carlos Enrique Méndez Probst / Mario Ramírez Bonilla</i>	
<b>Estenosis de uretra en el adulto mayor</b>	187
<i>Javier Ugalde Zink / Ricardo Alonso Castillejos Molina</i>	
<b>Infección de vías urinarias en el anciano</b>	200
<i>Alfredo Ponce de León Garduño</i>	
<b>Crecimiento prostático</b>	210
<i>Ricardo Alonso Castillejos Molina / Arturo García Mora / Jorge Elías Dib†</i>	

## Neoplasias

<b>Carcinoma urotelial de tracto urinario superior</b>	229
<i>Christian Isaac Villeda Sandoval / Francisco Rodríguez Covarrubias</i>	
<b>Neoplasias testiculares y paratesticulares en el adulto mayor</b>	241
<i>Guillermo Fera Bernal</i>	
<b>Cáncer vesical y su impacto en el adulto mayor</b>	247
<i>Daniel Olvera Posada / Ricardo Alonso Castillejos Molina</i>	
<b>Cáncer renal en el adulto mayor</b>	257
<i>Francisco Rodríguez Covarrubias / Fernando B. Gabilondo Navarro</i>	
<b>Cáncer de próstata</b>	267
<i>Ricardo Alonso Castillejos Molina / Eduardo Razón Gutiérrez / Fernando B. Gabilondo Navarro</i>	
<b>Cáncer de pene en el anciano</b>	277
<i>Arturo Mendoza Valdés</i>	

## Técnicas de diagnóstico en urología

- Imagenología urológica en el paciente geriátrico**  
*Carolina Culebro García / Alberto Agustín Palacios García* 289
- Utilidad del PET-CT en enfermedades genitourinarias del adulto mayor**  
*José Alfonso Rumoroso García / Raúl Guillermo Mendoza Vásquez* 307
- Radiología intervencionista en el adulto mayor**  
*Manuel Guerrero Hernández / Alejandro Hernández Martínez / Liliana Mercedes Correa Herrera* 321

## Tratamientos especiales

- Cirugía laparoscópica asistida con robot en urología**  
*Christian Isaac Villeda Sandoval / Bernardo Gabilondo Pliego* 341
- Uso de fármacos en el adulto mayor con enfermedades urológicas**  
*Alejandro Acuña Arellano / Juan Miguel Antonio García Lara* 349
- Trasplante renal en pacientes de la tercera edad**  
*Bernardo Gabilondo Pliego / Josefina Alberú Gómez* 361
- Radioterapia y cáncer genitourinario en el adulto mayor**  
*Christian Haydeé Flores Balcázar / Samuel Rosales Pérez* 368
- Radioterapia en pacientes ancianos con neoplasias urológicas desde el punto de vista del geriatra**  
*Ana Patricia Navarrete Reyes* 384
- Quimioterapia en pacientes ancianos con neoplasias urológicas**  
*Ana Patricia Navarrete Reyes* 392
- Anestesia y cuidados perioperatorios del paciente geriátrico y cirugía urológica**  
*Víctor Acosta Nava / Karina Gabriela Vázquez Narváez / Orquídea Sánchez Carreón* 408

## Terapia nutricia para el paciente con cáncer de próstata

*Adriana Gabriela Flores López / Natalia Vázquez Manjarrez*

*Nimbe Torres y Torres / Armando Roberto Tovar Palacio*

422

## Cuidados paliativos en urología

*Odín E. Vázquez Valdez*

446

## Salud reproductiva

### Sexualidad en el adulto mayor

*Mariano Sotomayor de Zavaleta*

459

### Fertilidad masculina en el adulto mayor

*Luis Antonio Reyes Vallejo*

464

# Prólogo

OCTAVIO RIVERO SERRANO

**D**urante el año de 2012 y 2013 el Seminario sobre Medicina y Salud encargó a diversos especialistas el análisis de las enfermedades más frecuentes en el adulto mayor.

En una de las sesiones tuvimos la oportunidad de escuchar la descripción en un apretado resumen de estas enfermedades en el hombre en el área del sistema genitourinario.

Esta conferencia –magnífica en su claridad y en su organización– la dictó amablemente el doctor Fernando B. Gabilondo Navarro distinguido especialista del Instituto Nacional de Nutrición Dr. Salvador Zubirán, institución de la que además ha sido director.

Aceptó, además, coordinar un libro en que fueran tratados ampliamente los diversos temas que afectan al hombre viejo en esta área de su salud, por distintos especialistas en la materia.

El Seminario sobre Medicina y Salud edita este libro considerando que aportará conocimientos indispensables para el ejercicio del médico en México y Latinoamérica.

Seminario sobre Medicina y Salud, UNAM



# Presentación

FERNANDO B. GABILONDO NAVARRO  
RICARDO ALONSO CASTILLEJOS MOLINA

**D**on Octavio Rivero Serrano solicitó al doctor Jorge Elías Dib participar en la elaboración de un libro relacionado a enfermedades urológicas en el adulto mayor. Esta solicitud llegó a nosotros, aceptando con gran entusiasmo elaborar un libro de *Enfermedades Genitourinarias en el Adulto Mayor*. La temática fue presentada en el Seminario sobre Medicina y Salud, siendo aceptada con muy buenos comentarios acerca de los temas y de los colaboradores.

Nos dimos a la tarea de consensuar con diferentes especialistas relacionados con el tema cuáles serían los capítulos relacionados con la frecuencia o importancia de algunas enfermedades que se presentan fundamentalmente en el adulto mayor y que requieren de la opinión del especialista para el diagnóstico y tratamiento adecuado, en éste último la prescripción de medicamentos tiene implicaciones importantes debido al procesamiento del metabolismo de algunas drogas que son diferentes en sujetos de otras edades y pueden provocar efectos colaterales graves.

Por demás interesante resultó el poder comentar y escribir sobre el manejo de enfermedades tan frecuentes en este periodo de la vida, como es el carcinoma o la hiperplasia prostática que se presenta en la séptima década de la vida y que el tratamiento médico o quirúrgico debe ser en consenso con los geriatras sobre las enfermedades crónicas degenerativas que también tienen un impacto en el área urogenital que modifican sustancialmente la calidad y bienestar en el proceso de envejecimiento.

No tenemos la menor duda que el manejo del adulto mayor debe ser multidisciplinario para evitar lo más posible eventos adversos que pueden producir lesiones irreversibles que limiten en forma importante la autosuficiencia. Sabemos que la anestesia en esta población tiene más repercusión en la cognición y que son menos frecuentes en otro grupo etario.

En relación al sexo; el femenino tiene mayor frecuencia de infecciones urinarias, incontinencia o fístulas vesico-recto o vaginales que pueden ocasionar un impacto social y psicológico devastador.

A medida que recibimos los capítulos nos fuimos enriqueciendo en conocimiento y sobre todo tomar conciencia que el manejo debe ser integral, ya que esto nos permite el abordaje clínico y terapéutico del envejecimiento con mayor precisión y conocimiento, que sin duda redundara en una atención de mayor calidad y calidez. Estamos conscientes que en este periodo de la vida coexisten más enfermedades que interactúan en el mismo individuo haciéndolo más frágil y con un número de comorbilidades frecuentes.

Tampoco olvidamos que la parte económica representa un factor limitante ya que la mayoría son jubilados o desempleados con poca capacidad adquisitiva y que la mayoría tiene problemas nutricionales y el impacto en el desarrollo de neoplasias, desnutrición o sarcopenia, etc.

Otra conclusión fue que las enfermedades dermatológicas de genitales tanto masculinas como femeninas son de alta prevalencia sobre todo en pacientes con incontinencia, por lo que se debe abordar con la concurrencia de dermatólogo y urólogo.

Un aspecto novedoso resultó el trasplante renal en individuos mayores de 65 años, tanto donadores como receptores, con gran beneficio para los pacientes con insuficiencia renal en esta edad.

En fin creemos que lo aquí tratado resultará de interés para la medicina enfocada al adulto mayor y para ofrecer una mejor atención a este grupo etario que en menos de 20 años se incrementará más de 30%.

Que su lectura rinda los frutos deseados.



# Patología genitourinaria

---

---



# Comorbilidad y urología en el adulto mayor

ROBERTO HERNÁNDEZ ZERMEÑO  
JOSÉ ALBERTO ÁVILA FUNES

La mayoría de los textos que analizan los trastornos urológicos en los adultos mayores lo hacen de forma fraccionada; es decir, estudian por separado las diferentes entidades nosológicas de las vías urinarias que son más prevalentes en ese grupo de edad y explican los mecanismos fisiopatológicos, signos, síntomas y recursos paraclínicos que permiten establecer el diagnóstico y, finalmente, las opciones terapéuticas. Sin embargo, encontramos en los ancianos una serie de características que representan un reto para el equipo de salud responsable de su atención.

El abordaje clínico de un anciano es complicado debido a las características propias del envejecimiento, a la presencia de la polipatología y a la polifarmacia, así como a factores difíciles de identificar como la mala red de apoyo o

el estado funcional y muchos otros elementos que, en conjunto, interactúan, en mayor o menor medida, e influyen no solo en las manifestaciones clínicas de las enfermedades sino también en la percepción que tiene el individuo sobre su salud y las expectativas que le ofrecen las diferentes opciones terapéuticas.

Son muchos los aspectos que se deben tomar en cuenta durante el estudio de un anciano para tener, realmente, un impacto sobre su condición de vida. Uno de los aspectos más importantes es la presencia de comorbilidad, ya que los padecimientos en los adultos mayores pocas veces se presentan de manera aislada. En general se puede identificar una enfermedad en base a sus complicaciones crónicas y, al mismo tiempo, observar otro tipo de problemas en relación con el

impacto que tiene dicho padecimiento en la vida del individuo (aislamiento, depresión, desnutrición, etcétera). Por ello, es necesario integrar las potenciales interacciones que existen entre las enfermedades urológicas más frecuentes en los ancianos y el resto de enfermedades que comúnmente padecen.

## Objetivos

Comprender los principios del abordaje integral, ordenado y sistemático de los ancianos con múltiples patologías.

Proponer una explicación sobre las diferencias entre los ancianos y los jóvenes en cuanto a manifestaciones clínicas de los padecimientos urinarios, por medio de la observación clínica: algunas teorías aplicadas a sistemas biológicos como la pérdida de complejidad, los conceptos de alostasis y de carga alostática y, el enfoque de la fragilidad, que tienen en común la comorbilidad.

Revisar la relación entre los padecimientos urológicos y algunos temas que requieren una revisión apartada dada su complejidad:

- Demencia
- Discapacidad
- Inmovilidad

## Principios del abordaje geriátrico integral

La comorbilidad es la presencia e interacción de dos o más enfermedades en un mismo individuo que afecta de manera directa su salud. Esta condición es frecuente en los ancianos, lo que complica su estudio y abordaje clínico.<sup>1</sup> Lo anterior, se ha descrito desde hace mucho tiempo como un reto diagnóstico y terapéutico pues en ocasiones pueden ser tan diversas las manifestaciones clínicas que, lejos de orientar sobre un diagnóstico, suelen confundir.<sup>2</sup>

Por otra parte, estos pacientes tienen necesidades particulares en el aspecto social y económico. En México representan un sector de la población con gran porcentaje de desempleo, con participación mínima en la sociedad y con una carga de morbilidad importante que propicia un aumento en la utilización de recursos humanos y de salud tanto en atención hospitalaria como domiciliaria, en un marco de escasos recursos.<sup>3</sup>

Entonces, ante una persona de edad avanzada con múltiples enfermedades, es necesario realizar una evaluación ordenada y sistemática con el fin de identificar la mayor cantidad de problemas susceptibles a intervención, pues si cada uno de los padecimientos se considera de manera aislada, es muy probable que se fracase. Dicha evaluación debe ser parte de una revisión médica completa,<sup>4</sup> cuidando con detenimiento

algunos aspectos importantes en los ancianos para conocer su funcionalidad; de igual forma, se deben explorar: las actividades de la vida diaria, la red social, el ánimo, la cognición, el estado nutricional, el deterioro visual y auditivo, la salud bucal, el desempeño físico y los medicamentos que toma.<sup>5</sup>

De esta forma, el abordaje de un anciano con múltiples comorbilidades debe ser sistemático, amplio e integral pues aunque el principal problema parezca, de primera instancia, una enfermedad aislada u órgano-específica, si no se explora de manera completa los elementos antes mencionados, es probable que los esfuerzos terapéuticos no sean exitosos.<sup>6</sup>

### **Presentación clínica de las enfermedades urológicas en los ancianos**

A diferencia de los jóvenes, los ancianos que desarrollan un problema urológico suelen manifestarlo clínicamente con signos y síntomas atípicos y aberrantes, que involucran otros sistemas además del aparato urinario. Un ejemplo es el de los pacientes con retención aguda de orina que presentan delirium o infecciones urinarias manifestadas en caídas recurrentes e incontinencia urinaria de reciente inicio que pueden formar parte de un conjunto de enfermedades que limitan la movilidad de los pacientes o la pérdida del control vesical. Esta situación involucra o afecta

órganos a distancia, suele suceder en un contexto de comorbilidad con deterioro en múltiples sistemas fisiológicos que pueden pasar desapercibidos durante la revisión general de un anciano aparentemente sano y que se hacen evidentes cuando se presenta alguna enfermedad aguda.

Del mismo modo, otra característica peculiar en los pacientes de edad avanzada con padecimientos urológicos, es la cantidad reducida de quejas con la que se presentan, aunque en ocasiones de mayor trascendencia biológica y funcional. Dicho de otra forma, los adultos jóvenes suelen reportar cuadros clínicos floridos, muchos síntomas como dolor, distensión abdominal, cansancio, cefalea, o incluso describir con detalle las características de la micción y los cambios que perciben como motivo de consulta. En la exploración física se pueden encontrar signos que orienten el diagnóstico, mientras que los ancianos frecuentemente reportan pocos síntomas, alteraciones difusas y generalizadas como cambios en el estado de alerta, en apetito, cansancio o debilidad. Los hallazgos suelen ser sutiles, a veces imperceptibles y poco orientadores.

A continuación se describen varios enfoques que intentan explicar este fenómeno: el abordaje desde la observación clínica, algunas teorías matemáticas que se pueden aplicar a la fisiología de los seres vivos, el concepto de "alostasis-carga alostática", y finalmente desde el enfoque de la fragilidad.

## Modelos basados en la observación clínica

En la literatura se describe un punto de vista interesante sobre las diferentes manifestaciones de las enfermedades en los adultos mayores y los jóvenes, y se proponen varios modelos.<sup>7</sup> Uno de ellos sostiene que la enfermedad está presente, mucho tiempo, de forma subclínica, hasta que la compensación fisiológica es insuficiente y se manifiesta un deterioro en la funcionalidad, consecuencia de la patología inicial; otro modelo sostiene que las enfermedades se añaden a un cuadro clínico inespecífico que, en teoría, debería mejorar al atender los demás padecimientos involucrados; y otra propuesta señala que el deterioro funcional no es consecuencia de una enfermedad de larga evolución, sino la primera manifestación de una descompensación aguda; es decir, el debut de un padecimiento. Lo anterior se debe considerar al analizar los diferentes momentos de una enfermedad o el conjunto de comorbilidades en el anciano. Este conocimiento se obtiene más de la observación clínica, que de los mecanismos fisiopatológicos.

## Teoría de la pérdida de la complejidad<sup>8</sup>

Es una propuesta interesante que se puede aplicar a la biología. Su punto de partida es la organización de los sistemas en los fractales y desde ahí la

comprensión y el estudio de los cambios fisiológicos a través del tiempo. Un fractal es, como su nombre sugiere, una fracción de un elemento de mayor tamaño y gracias al conjunto es posible que adopte una forma de mayor dimensión. Es necesario que mantenga estrecha similitud en sus dimensiones. Es como un diseño a escala donde las estructuras más pequeñas se parecen a las más grandes que la conforman (propia-similitud).<sup>9</sup> Por ejemplo, al observar detenidamente la hoja de un árbol, se establece el diseño a escala del propio árbol y la semejanza que existe en su forma, guardando una dimensión a escala. De esta forma, el cuerpo humano es un fractal, las estructuras más pequeñas (células) guardan una propia-similitud no solo en forma sino en proporción y en función del cuerpo entero. El conjunto de estos fractales, al desarrollar su función, conforman un organismo complejo fisiológicamente óptimo.

Esta teoría sostiene que un organismo plenamente desarrollado posee múltiples sistemas fisiológicos sinergistas encargados de mantener un desempeño óptimo de acuerdo a las exigencias a las que es sometido; es decir, se trata de un organismo "complejo", capaz de tener una gran variedad de respuestas ante un estímulo y de ésta forma adaptarse al medio. Esto se logra al conservar la variabilidad fisiológica que les permite estar en un proceso de adaptación continua (homeodinámica) y por lo tanto, su adecuado funcionamiento.<sup>10</sup>

La teoría considera que con el paso del tiempo y cuando se acerca el fin del ciclo vital, los organismos pierden variabilidad fisiológica, es decir, su complejidad y se tornan en sistemas más simples, lo que expresa menor número de respuestas ante un estímulo, más simples y frecuentemente inefectivas, por lo que disminuye su capacidad de adaptación y aumenta su vulnerabilidad. En otras palabras, un organismo joven con sistemas fisiológicos íntegros es capaz de montar múltiples reacciones ante un estímulo y adaptarse más fácilmente que un organismo viejo. Con este enfoque de la pérdida de complejidad, se explica una de las vías por las cuales los ancianos suelen manifestar la mayoría de los padecimientos (sobre todo las descompensaciones agudas), con un número reducido de signos y síntomas, pues tienen menos mecanismos fisiológicos de los cuales hacer uso para compensar un problema.

### **Alostasis y carga alostática en el anciano**

En los jóvenes las enfermedades urológicas que propician alteraciones metabólicas o una respuesta inflamatoria sistémica tienen como consecuencia manifestaciones clínicas relacionadas con dicho daño sistémico, pero la situación es diferente cuando no se encuentra alguna condición patológica que pueda explicar claramente la presenta-

ción clínica atípica o el involucramiento de un órgano distante, como ocurre frecuentemente en los ancianos.

La explicación acerca del involucramiento de órganos anatómicamente a distancia, o de aquellas manifestaciones clínicas que no guardan una relación directa con el aparato urinario probablemente, se encuentre en la teoría de la carga alostática.<sup>11</sup> Esa teoría menciona que una persona llega a su vejez con un cierto número de alteraciones fisiológicas y enfermedades que ha desarrollado o adquirido a lo largo de su vida, lo que delimita la reserva que tiene su cuerpo para reaccionar ante algún estresor para posteriormente recuperarse (resiliencia). Entonces, cuando la persona se ve exigida ante una situación determinada, ya sea adversa (enfermedad aguda o simplemente un aumento en la demanda de sus actividades diarias), los "puntos débiles" o sistemas alterados son los primeros que van a mostrar un deterioro y, por lo tanto, van a ser la manifestación clínica que predomine.<sup>12</sup>

Por ejemplo, una persona con demencia leve que probablemente no fue diagnosticada por la poca demanda en sus actividades diarias y por la contención de la familia, tiene alteraciones en el sistema nervioso central y ante una enfermedad aguda, un episodio de retención aguda de orina o una infección de vías urinarias, manifiesta probablemente estado de alerta o en la conducta antes que presentar un cuadro clínico evidente del padecimiento. Otro

ejemplo, si llega un paciente de edad avanzada con sarcopenia, alteración de la marcha y del equilibrio, déficit visual y auditivo, con pobre desempeño físico, que desarrolla una infección de vías urinarias, con síntomas urinarios reportados, por el paciente o por el familiar, se aborda mediante el diagnóstico de infección urinaria; sin embargo, en este contexto, es probable que la presentación clínica tenga caídas recurrentes, debilidad muscular y problemas de movilidad; por lo tanto, esto sería el motivo por el cual el paciente busque atención médica y no los síntomas urinarios que en ocasiones suelen no ser reportados o son percibidos como cambios crónicos a los que ya están acostumbrados. En resumen, la comorbilidad que desarrolla una persona durante su vida, puede determinar cuáles son los sistemas que van a sufrir y con expresión clínica más evidente ante una condición adversa como una enfermedad urológica aguda, siendo una probable explicación de los cuadros clínicos atípicos o abigarrados de estos padecimientos y que se observan frecuentemente en los ancianos.

## Fragilidad

Los temas abordados hasta ahora, de alostasis y pérdida de complejidad, se pueden "aterrizar" en la práctica clínica en el terreno de la fragilidad, lo que incluso puede ayudar a relacionar algunos

de los conceptos mencionados y contribuir a la comprensión del tema.

El clínico que se dedica a la atención médica de los adultos mayores, después de un tiempo, puede encontrar diferencias entre los ancianos de una misma edad. En ocasiones, hay discrepancias muy evidentes en cuanto a la actividad física y social, a la autopercepción de salud y sobretodo en la capacidad de resistir y recuperarse de una enfermedad o de un tratamiento invasivo. Otras veces esas diferencias son muy sutiles, de tal forma que una persona puede parecer fuerte a simple vista y después de una evaluación médica de rutina resaltan ciertos aspectos que hacen sospechar que el paciente no está del todo bien, que su condición física probablemente no sea la óptima y que incluso puede llegar a parecer delicado o "frágil".

Es precisamente esto lo que ha impulsado a varios clínicos, desde hace más de 20 años, a intentar definir ese estado de "fragilidad" que presentan algunos ancianos y que los hace diferentes unos de otros. Además, los modelos de fragilidad que se han estudiado hasta ahora han demostrado ser predictores independientes de desenlaces adversos. El más conocido y aceptado mundialmente es el propuesto por Linda P. Fried *et al*<sup>13</sup> que considera al músculo un sustrato fisiopatológico principal que altera el desempeño físico<sup>14</sup> y condiciona un estado de morbilidad sutil que se manifiesta en cinco componentes: poca actividad física, disminución en la fuerza de prensión,



velocidad lenta de la marcha, pérdida de peso involuntaria y percepción aumentada de cansancio o extenuación física. Considera, de forma categórica, como "frágil" a los adultos mayores que cumplan con tres de los cinco criterios mencionados, "prefrágil" los que presentan uno o dos criterios y "no frágil" a quienes estén ausentes de componentes.

Este estudio se llevó a cabo en una cohorte de estadounidenses mayores de 65 años, de raza negra y caucásica, en el que se construyó un modelo de regresión múltiple que permitió demostrar su capacidad como predictor independiente a tres y siete años, de discapacidad en actividades básicas de la vida diaria (ABVD) (HR 1.79; IC 95% 1.47-2.17), hospitalización (HR 1.27; IC 95% 1.11-1.46), empeoramiento de la movilidad (HR 1.36; IC 95% 1.15-1.62) y muerte (HR 1.63; IC 95% 1.27-2.08), siendo estadísticamente significativo ( $P < 0.05$ ). Este modelo se ha reproducido en varias partes del mundo.<sup>15</sup> En México se exploró en la cohorte de adultos mayores mexicanos de Coyoacán<sup>16</sup> y se encontró una prevalencia de fragilidad de 14%, similar a la observada en la población de raza negra en Estados Unidos de América,<sup>13,17</sup> siendo mujeres la mayor proporción de los sujetos identificados como frágiles.

Es relevante conocer este concepto que ha recobrado gran importancia en el terreno de la investigación en geriatría, con el objetivo de identificar a los pacientes con riesgo de algún desenlace

adverso o que, al presentar el fenotipo de fragilidad, se encuentren en un estado de mayor vulnerabilidad condicionando una evolución desfavorable ante ciertas intervenciones.

Se ha descrito que el síndrome de fragilidad es un predictor de desenlaces adversos en pacientes quirúrgicos como complicaciones posoperatorias (OR 2.54; IC 95% 1.12-5.77), necesidad de egreso a una unidad de cuidados asistidos cuando previamente el paciente vivía en su casa (OR 20.48; IC 95% 5.54-75.6), así como una estancia hospitalaria prolongada.<sup>18</sup> De esta manera, el síndrome de fragilidad es una entidad clínica geriátrica que permite identificar sujetos, aparentemente en buenas condiciones, pero con mayor vulnerabilidad ante el estrés. De esta forma, se ha probado su utilidad como predictor de desenlaces adversos tanto en personas en la comunidad como en pacientes hospitalizados quirúrgicos. Ante la sospecha es necesaria la evaluación de un equipo geriátrico con experiencia en el síndrome de fragilidad y en la toma de decisiones pertinentes.

En resumen, los diferentes enfoques nos permiten acercarnos al entendimiento del proceso patológico en los ancianos, brindando algunas de las tantas probables explicaciones del tan conocido y popular argumento de los clínicos al tratar este tema: "la presentación clínica de las enfermedades en los ancianos es atípica, por lo que es difícil el abordaje diagnóstico y terapéutico".

## Síndromes geriátricos y urología

Los padecimientos urológicos son frecuentes en la población geriátrica. Encontramos enfermedades prostáticas, incontinencia urinaria, infecciones, cáncer, disfunción sexual, litiasis e insuficiencia renal crónica. La descripción de los factores de riesgo, mecanismos fisiopatológicos, métodos de diagnóstico y estrategias terapéuticas de cada una de estas entidades se revisa por separado y en extensión en sus respectivos apartados. A continuación revisaremos lo relacionado con la demencia, la discapacidad, la calidad de vida y las alteraciones de la movilidad (síndrome de inmovilidad), así como las enfermedades urológicas, tópicos que necesitan una revisión detenida debido a su gran complejidad.

## Demencia y urología

La demencia es una enfermedad multifactorial que afecta la función cognoscitiva y el desempeño de una persona en sus actividades habituales, su diagnóstico continúa teniendo un gran peso en los hallazgos clínicos.<sup>19</sup> Se han descrito avances sobre estudios de imagen o biomarcadores en suero y líquido cefalorraquídeo que ayudan a orientar sobre una etiología en específico; sin embargo, por ahora el uso de dichos recursos está limitado al área de investigación.

Es una enfermedad más prevalente conforme avanza la edad, por lo que es más frecuente en ancianos. En su historia natural se presentan múltiples problemas de salud que afectan la calidad de vida del paciente y del cuidador primario, como la aparición de síntomas desagradables (alteraciones del comportamiento, cambios en la personalidad, etcétera). En etapas terminales hay una alta probabilidad de presentar trastornos de la alimentación (85.8%) y la aparición de procesos infecciosos como la neumonía (41.1%), que pueden ser causa de muerte.<sup>20</sup> Se ha observado que la gran mayoría de las personas con demencia desarrollan incontinencia urinaria que se ha considerado un indicador de progresión de la enfermedad e incluso se utiliza para clasificarla en etapas avanzadas. No obstante, cabe destacar que no es consecuencia de alteraciones estructurales en las vías urinarias secundarias a la enfermedad neurológica, sino que obedece a cuestiones de movilidad, funcionalidad y pérdida del control.<sup>21</sup>

Esto último es importante ya que algunos autores utilizan el término "incontinencia urinaria funcional" para referirse a aquellos casos en los que la pérdida de orina es consecuencia de una afectación grave en la movilidad, como la que se observa en pacientes con demencia avanzada, en estado de dependencia funcional y que se encuentran confinados a cama; sin embargo, también puede presentarse por simple

apatía o por pérdida del significado de la sensación de orinar. Las tasas de incidencia de incontinencia urinaria son más altas en pacientes con demencia (53%) comparados con sujetos sin problemas cognoscitivos (13%). De igual forma, es más prevalente en la población que reside en los asilos comparado con quienes viven en comunidad.<sup>22,23</sup> Dicho problema tiene gran trascendencia, ya que aumenta considerablemente el nivel de dependencia del enfermo y, de forma paralela, la carga para el cuidador es mayor, por lo que al coexistir en pacientes con demencia representa uno de los motivos que orillan a la institucionalización.<sup>24</sup>

¿De qué forma el estado cognoscitivo influye sobre la pérdida de continencia? Son varios los mecanismos involucrados en este proceso que guardan estrecha relación con el tipo de deterioro cognoscitivo y con la etapa de gravedad de la demencia, entre otras, pueden coexistir alteraciones en las habilidades visuoespaciales, agnosia, apraxia, deterioro en memoria de procedimientos y disfunción del lóbulo frontal (causando conducta social inapropiada y comportamiento desinhibido), lo cual interfiere con las capacidades del individuo para reconocer la necesidad de ir al sanitario, resistir el estímulo miccional hasta el momento apropiado, orientarse y encontrar físicamente el baño, así como reconocer los elementos que lo componen (lavama-

nos, retrete, etcétera), y utilizar el sanitario de forma correcta.

Por otro lado, en etapas avanzadas de la demencia se pierden funciones motoras y de coordinación importantes, lo que conlleva a que una persona vaya perdiendo movilidad paulatinamente con todos los cambios que esto implica (pérdida de fuerza y masa muscular, disminución en densidad mineral ósea, hiporexia, desnutrición, depresión, aislamiento, constipación, etcétera), y cada vez requiera mayor asistencia en las actividades personales hasta el punto de perder la funcionalidad.

Así, se pueden identificar dos grandes predictores de incontinencia urinaria en pacientes con demencia: 1) la severidad de la demencia y 2) el grado de inmovilidad. De manera clásica se ha mencionado que la hiperactividad del detrusor es un componente importante de incontinencia en el contexto de demencia; sin embargo, recientes hallazgos no apoyan al trastorno como mecanismo fisiopatológico único, sino como un elemento que podría contribuir, siempre y cuando estén presentes otros factores ya mencionados.<sup>25</sup>

Los factores ambientales y de cuidado personal son aspectos importantes que se deben considerar en las estrategias de tratamiento aunque a simple vista, parezcan sencillos y poco elaborados; sin embargo, estos no se deben pasar por alto, pues conforman gran parte de las recomendaciones que se

deben hacer en el tratamiento integral de estos pacientes.

Debido a la complejidad del tratamiento y acompañamiento de los pacientes con demencia, en etapa avanzada y, a su naturaleza heterogénea, ha sido difícil el diseño de estudios que prueben la efectividad de las terapias conservadoras, por lo que las estrategias de cuidado deben ser individualizadas. Algunas recomendaciones para el cuidado de estos pacientes son las siguientes:<sup>26,27</sup>

Si la persona tiene nocturia y dificultad para trasladarse al sanitario se debe buscar la forma de tener cerca de la cama un baño portátil o recipientes específicos para orinar o defecar. Se deben evitar vestimentas con cierres, broches o botones difíciles de manipular, y favorecer el uso de prendas con velcro® o sistemas de desprendimiento, así como resortes y elásticos en lugar de cintas o cinturones. Una de las maniobras que ha resultado efectiva es el uso de diarios miccionales, así como promover los hábitos siguiendo un horario específico, de esta manera se motiva al paciente con demencia para que acuda al sanitario cada determinado tiempo, para mantener la vejiga e intestino con un mínimo contenido y así evitar pérdidas involuntarias.

El uso de pañales o métodos invasivos (sondas), de primera instancia, se deben evitar y solo se reservan para los casos en que, a pesar de seguir las estrategias mencionadas, existe fracaso

debido a características propias del paciente o a las circunstancias de su entorno. En caso de utilizar pañal, el cuidador debe trabajar con el paciente para enseñarle a identificar cuando está mojado, instruirlo sobre el uso adecuado y sobre las medidas de higiene que deben tomar para evitar daños en la piel. El uso de sondas urinarias conlleva una morbilidad importante, pues predispone a infecciones urinarias, mayor inmovilidad, úlceras por presión y cambios conductuales como agitación, ansiedad, agresividad o delirium. Su uso se debe reservar solo para casos específicos donde los riesgos sean menores al beneficio que ofrece colocar una sonda Foley, como es el caso de un evento de retención aguda de orina, monitorización estrecha en estados críticos o cuando la incontinencia interfiere con alguna otra maniobra terapéutica relevante como el caso de úlceras sacras infectadas de difícil manejo; sin embargo, se debe entender que su uso debe estar reservado para casos individuales en que el resto de las estrategias ha fracasado. El médico, junto con el paciente o los familiares deben establecer, en común acuerdo, los objetivos reales de dicho tratamiento.<sup>25</sup>

Por último, se debe tener especial cuidado con el uso de medicamentos frecuentemente utilizados para incontinencia urinaria, pues a pesar de que su actividad en sistema nervioso central es escasa, su actividad anticolinérgica intrínseca podría empeorar el estado cognitivo del paciente, además de pre-

cipitar el delirium. Por lo tanto, se deben revisar los fármacos administrados al paciente con el fin de reducir el riesgo de efectos secundarios no deseables, ya que incluso una gran proporción de estos pacientes toma inhibidores de acetilcolinesterasa como parte del tratamiento de la demencia.<sup>28</sup>

### Discapacidad y calidad de vida

Dentro de los síndromes geriátricos más estudiados se encuentra la incontinencia urinaria, multifactorial en su etiología, que requiere intervenciones terapéuticas en varios niveles (cognición, ejercicios de Kegel, manejo de comorbilidades, ajuste de polifarmacia, procedimientos invasivos, etcétera).

Desde hace mucho tiempo se ha estudiado el riesgo atribuido a éste síndrome de desenlaces adversos; sin embargo, la evidencia no es concluyente dada la heterogeneidad de los estudios, el método de medición empleado, la intervención de covariables y el desenlace.

Por ejemplo, en una muestra representativa de estadounidenses,<sup>29</sup> el riesgo de mortalidad asociado con incontinencia urinaria no fue estadísticamente significativo (HR 0.91; IC 95% 0.59-1.39). En un estudio diseñado para determinar la asociación entre enfermedades y discapacidad en ancianos mexicanos, la incontinencia urinaria no resultó asociada puesto que otras patologías mostraron mayor prevalencia e importancia clíni-

ca, como la enfermedad cerebrovascular, la depresión y las artropatías.<sup>30</sup> Por otro lado, Rosso, *et al*<sup>31</sup> realizaron un estudio para determinar la asociación entre algunos síndromes geriátricos y la incidencia de discapacidad en una cohorte de mujeres mayores de 65 años de la comunidad; la incontinencia urinaria estuvo presente en 29% de la población estudiada (n=29,544) y, a tres años, reportaron una asociación entre la incontinencia urinaria y la incidencia de discapacidad en actividades básicas de la vida diaria (RR 1.44; IC 95% 1.15-1.81), lo que subraya la importancia de este síndrome geriátrico que muchas veces pasa desapercibido al no ser reportado por el paciente o no ser reconocido por el médico.

Desde otro punto de vista se ha estudiado el impacto que tiene la atención médica hospitalaria de un anciano, específicamente la que concierne al uso de sondas urinarias y la funcionalidad al egreso. Es interesante mencionar los resultados obtenidos por Bootsma, *et al*<sup>32</sup> al describir de manera inicial que en los ancianos hospitalizados para estudio, durante las primeras 48 horas de su ingreso a 43.9% se les colocó una sonda urinaria con una indicación médica precisa (estado de choque, retención aguda de orina, etcétera), mientras que al 56.1% restante se le colocó una sonda urinaria sin una indicación médica fundamentada, entre ellas la presencia de incontinencia urinaria, delirium, inmovilidad o la necesidad de realizar una recolección de orina de 24 horas.

En cuanto al objetivo principal del trabajo, se dio seguimiento a los pacientes a los 3 y 12 meses de su egreso hospitalario y, en los puntos de corte, se evaluó el estado funcional, mortalidad e institucionalización. Observaron que los pacientes a los que se les colocó una sonda urinaria tuvieron peor pronóstico que aquellos que no estuvieron sondeados, pues después de realizar el ajuste por covariables la presencia del dispositivo urinario fue un predictor independiente para mortalidad a tres meses (OR 1.73; IC 95% 1.10-2.70), para institucionalización (OR 4.03; IC 95% 1.67-9.71) y para deterioro funcional en actividades de la vida diaria a 12 meses (OR 3.37; IC 95% 1.81-6.25). Algunas conclusiones que nos permiten hacer este estudio es que colocar una sonda urinaria a un paciente geriátrico debe obedecer a una indicación médica precisa y fundamentada y, se debe evitar el uso de sondas de manera indiscriminada o sin una razón específica, puesto que se ha demostrado que puede influenciar en el pronóstico a mediano y largo plazo en los desenlaces mencionados.

Por otro lado, además de la asociación con discapacidad, la incontinencia urinaria también se relaciona con la pobre calidad de vida, demostrado con la investigación realizada en una cohorte de 1,124 adultos mayores mexicanos, en la que por medio de un análisis de regresión multivariado se reportó una asociación inversa entre la severidad de la incontinencia urinaria y el puntaje

obtenido en el cuestionario (SF-36) para medir calidad de vida, tanto en el componente de salud física como mental.<sup>33</sup>

## Inmovilidad

Entre los clásicamente llamados "gigantes de la Geriátria" por Issacs,<sup>34</sup> surge el síndrome de inmovilidad. Las alteraciones de la movilidad son una entidad muy frecuente en los adultos mayores y, por lo general, son secundarias a enfermedades crónicas con afección neurológica o a padecimientos osteoarticulares. Dichos trastornos tienen un rango amplio de severidad, desde la dificultad leve para realizar movimientos finos hasta la afectación grave que le confiere al paciente un estado de reposo parcial o completo.

Algunos autores mencionan el término "dismovilidad" para distinguir a aquellos pacientes que tienen problemas para moverse pero que, aun así, logran mantener su funcionalidad global y de inmovilidad para aquellas personas cuyo desplazamiento requiere la ayuda de un tercero o de plano se encuentran confinadas a un espacio reducido (cama, sillón o silla de ruedas). En la literatura médica el tema se aborda en los trastornos de la movilidad, reposo en cama, movilidad baja, etcétera, y existen pocos o ningún artículos que aborden el tema propiamente, como síndrome de inmovilidad; sin embargo, en la práctica médica es útil identificarlo

como síndrome geriátrico para llevar a cabo un abordaje sistemático, a fin de identificar todas las complicaciones conocidas asociadas y dar cauce a las opciones terapéuticas.

Las complicaciones asociadas al síndrome de inmovilidad más frecuentes son: incontinencia y/o retención urinaria, constipación, impactación fecal, delirium, sarcopenia (pérdida de entre 10 y 15% de la fuerza muscular por semana), pérdida de la mineralidad ósea, anorexia, depresión, descondicionamiento cardiovascular, desnutrición, infecciones (pulmonares, urinarias y dérmicas), úlceras por presión y otras lesiones cutáneas, contracturas musculares, dolor y trastornos del ciclo sueño-vigilia.<sup>35-38</sup> En cuanto al aparato genitourinario, mantener una posición en decúbito supino evita un adecuado drenaje de los cálices renales, aumentando el riesgo de nefrolitiasis. El vaciamiento vesical es incompleto debido a una restricción en el movimiento diafragmático, una relación incompleta del piso pélvico y la incapacidad para generar presión intra-abdominal adecuada, lo cual puede provocar retención urinaria, incontinencia e infecciones urinarias.<sup>39</sup> También se ha explorado la fisiología renal en ancianos, al comparar dos grupos según la presencia o ausencia del síndrome de inmovilidad y se encontró diferencia en el contenido corporal total de agua entre los dos grupos, siendo éste mayor en el grupo con inmovilidad. Además se encontró una correlación positiva entre la osmolaridad

plasmática y los niveles plasmáticos de vasopresina en el grupo con movilidad conservada, sin encontrar dicha correlación en el grupo con movilidad afectada. Esto sugiere cambios fisiológicos importantes dependientes de otras vías hormonales como consecuencia del reposo prolongado en ancianos.<sup>40</sup>

En este escenario clínico es muy frecuente enfrentarse con el problema de los pacientes que desarrollan inmovilidad, incontinencia urinaria y/o fecal y además úlceras por presión, iniciando así la discusión entre el personal médico, enfermería y familiares sobre cuál debería ser el mejor cuidado del paciente tomando en cuenta la convergencia de estas situaciones.

El primer paso es comprender que la estrategia más efectiva para tratar este círculo vicioso es atender la base, es decir, lo que llevó al paciente al estado de inmovilidad, así como establecer una rutina de movilización disciplinada, tanto por parte del personal médico y de enfermería, como por el cuidador primario. Si no se libera el factor mecánico de la presión que originó la úlcera, el resto de los esfuerzos fracasará con seguridad. Si el paciente desarrolla una úlcera, el siguiente paso es identificar la zona de extensión y delimitar si se trata de una úlcera por presión, de dermatitis asociada a incontinencia o de ambas.

Después de cada episodio de incontinencia se debe mantener limpia la zona y cambiar el pañal o la prenda que esté húmeda y en contacto con la piel,

se pueden colocar cremas y ungüentos hidratantes que sustituyan los mecanismos protectores naturales de la piel. Se pueden colocar unos protectores de la humedad, tanto físicos (película adherente) como líquidos como ungüentos aislantes, para mantener seca y limpia la zona afectada. No se deben utilizar sondas, urinarias o fecales, debido al daño que pueden causar ya que al colocar este tipo de dispositivos empeora el grado de inmovilidad del paciente al mismo tiempo que eleva el riesgo de infecciones asociadas a sondas, además del riesgo de desenlaces adversos. En conclusión ante un paciente con inmovilidad que desarrolla incontinencia urinaria:<sup>41</sup>

- 1) Se debe evaluar y tratar la causa de la inmovilidad y de la incontinencia.
- 2) Evaluar periódicamente mediante inspección visual la piel del enfermo.
- 3) Limpiar adecuadamente y mantener el grado de humectación con sustitutos.
- 4) Aplicar barreras protectoras de la piel.
- 5) Usar pañales y apósitos necesarios, cambiándolos frecuentemente después de cada episodio de incontinencia.
- 6) Evitar el uso de sondas, a menos que sea una opción en un caso

en particular, una vez comentados los beneficios y riesgos con el paciente, el cuidador, familiares y personal de salud.

## Conclusiones

Al hablar de medicina y práctica clínica en el anciano, es evidente que las enfermedades tienen manifestaciones atípicas, difusas e inespecíficas, siendo un claro ejemplo los padecimientos urológicos tan prevalentes en este grupo de edad.

En la primera parte del artículo se revisaron algunos enfoques que explican de este fenómeno. Su conocimiento nos permite profundizar en las diferencias entre jóvenes y ancianos, no solo a nivel celular o fisiológico, sino también desde otras perspectivas. En la segunda parte se abordaron temas muy frecuentes y de gran relevancia para el clínico, tocando puntos que son controversiales y que aportan información que amplía el conocimiento de estos temas, tomando como punto de convergencia algunos padecimientos urológicos que dejan entrever la necesidad de un abordaje integral, ordenado, sistematizado y multidisciplinario para ofrecer oportunidades factibles y fundamentadas en el tratamiento de nuestros pacientes.



## Referencias bibliográficas

1. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al. "Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care". *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:255-263.
2. Young Y, Boyd CM, Guralnik JM, et al. "Does self reported function correspond to objective measures of functional impairment?" *J Am Med Dir Assoc* 2010;11:645-653.
3. González-González C, Sánchez-García S, Juárez Cedillo T, et al. "Health care utilization in the elderly Mexican population: expenditures and determinants". *BMC Public Health* 2011;11:192-202.
4. Stuck AE, Iliffe S. "Comprehensive geriatric assessment for older adults". *BMJ* 2011;343:6799-6801.
5. Peppersack T. "Minimum geriatric screening tools to detect common geriatric problems". *J Nutr Health Aging* 2008;12:348-352.
6. Elsayy B, Higgins KE. "The geriatric assessment". *Am Fam Physician* 2011;83:48-56.
7. Fried LP, Storer DJ, King DE, et al. "Diagnosis of illness presentation in the elderly". *J Am Geriatr Soc*. 1991;39:117-123.
8. Lipsitz LA, Goldberger AL. "Loss of 'complexity' and aging. Potential applications of fractals and chaos theory to senescence". *JAMA* 1992;267:1806-1809.
9. Goldberger AL. "Fractals and the birth of Gothic: reflections on the biologic basis of creativity". *Mol Psychiatry* 1996;1:99-104.
10. Goldberger AL, Amaral LA, Hausdorff JM, et al. "Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging". *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:2466-2472.
11. Seeman TE, Singer BH, Rowe JW, et al. "Price of adaptation-allostatic load and its health consequences. MacArthur studies of successful aging". *Arch Intern Med* 1997;157:2259-2268.
12. McEwen BS. "Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process". *Neurobiol Aging* 2002;23:921-939.
13. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. "Frailty in older adults: evidence for a phenotype". *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:146-156.
14. Fried LP, Xue QL, Cappola AR, et al. "Nonlinear multisystem physiological dysregulation associated with frailty in older women: implications for etiology and treatment". *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:1049-1057.
15. Ávila-Funes JA, Amieva H, Barberger-Gateau P, et al. "Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse outcomes: the three-city study". *J Am Geriatr Soc* 2009;57:453-461.
16. Ávila-Funes JA, Piña-Escudero SD, Aguilar-Navarro S, et al. "Cognitive impairment and low physical activity are the components of frailty more strongly associated with disability". *J Nutr Health Aging* 2011;15:683-689.
17. Bandeen-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, et al. "Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies". *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:262-266.
18. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, et al. "Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients". *J Am Coll Surg* 2010;210:901-908.

19. Yang Z, Slavin MJ, Sachdev PS. "Dementia in the oldest old". *Nat Rev Neurol* 2013;9:382-393.
20. Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, et al. "The clinical course of advanced dementia". *N Engl J Med* 2009;361:1529-1538.
21. Drennan VM, Rait G, Cole L, et al. "The prevalence of incontinence in people with cognitive impairment or dementia living at home: a systematic review". *Neurourol Urodyn* 2013;32:314-324.
22. Seshan V, Muliira JK. "Self-reported urinary incontinence and factors associated with symptom severity in community dwelling adult women: implications for women's health promotion". *BMC Womens Health* 2013;13:16-24.
23. Nuotio M, Jylha M, Luukkaala T, et al. "Urinary incontinence in a Finnish population aged 70 and over. Prevalence of types, associated factors and self-reported treatments". *Scand J Prim Health Care* 2003;21:182-187.
24. Luppa M, Luck T, Weyerer S, et al. "Prediction of institutionalization in the elderly. A systematic review". *Age Ageing* 2010;39:31-38.
25. Yap P, Tan D. Urinary incontinence in dementia – a practical approach. *Aust Fam Physician* 2006;35:237-241.
26. Drennan VM, Cole L, Iliffe S. "A taboo within a stigma? A qualitative study of managing incontinence with people with dementia living at home". *BMC Geriatr* 2011;11:75-82.
27. Drennan VM, Greenwood N, Cole L, et al. "Conservative interventions for incontinence in people with dementia or cognitive impairment living at home: a systematic review". *BMC Geriatr* 2012;12:77-87.
28. Siegler EL, Reidenberg M. "Treatment of urinary incontinence with anticholinergics in patients taking cholinesterase inhibitors for dementia". *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:484-488.
29. Johnson TM, Bernard SL, Kincade JE, et al. "Urinary incontinence and risk of death among community-living elderly people: results from the National Survey on Self-Care and Aging". *J Aging Health* 2000;12:25-46.
30. Barrantes-Monge M, García-Mayo EJ, Gutiérrez-Robledo LM, et al. "Dependencia funcional y enfermedades crónicas en ancianos mexicanos". *Salud Pública Mex* 2007;49:459-466.
31. Rosso AL, Eaton CB, Wallace R, Gold R, Stefanick ML, Ockene JK, et al. "Geriatric syndromes and incident disability in older women: results from the women's health initiative observational study". *J Am Geriatr Soc* 2013;61:371-379.
32. Bootsma AM, Buurman BM, Geerlings SE, et al. "Urinary incontinence and indwelling catheters in acutely admitted elderly patients: relationship with mortality, institutionalization and functional decline". *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:7-12.
33. Aguilar-Navarro S, Navarrete-Reyes AP, Grados-Chavarría BH, et al. "The severity of urinary incontinence decreases health-related quality of life among community-dwelling elderly". *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012;67:1266-1271.
34. Morley JE. "A brief history of geriatrics". *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:1132-1152.
35. Dittmer DK, Teasell R. "Complications of immobilization and bed rest. Part 1: Musculoskeletal and cardiovascular complications". *Can Fam Physician* 1993;39:1428-1432.

36. Teasell R, Dittmer DK. "Complications of immobilization and bed rest. Part 2: Other complications". *Can Fam Physician* 1993;39:1440-1442.
37. McGuire DK, Levine BD, Williamson JW, et al. "A 30-year follow-up of the Dallas Bedrest and Training Study: I. Effect of age on the cardiovascular response to exercise". *Circulation* 2001;104:1350-1357.
38. McGuire DK, Levine BD, Williamson JW, et al. "A 30-year follow-up of the Dallas Bedrest and Training Study: II. Effect of age on cardiovascular adaptation to exercise training". *Circulation* 2001;104:1358-1366.
39. Rousseau P. "Immobility in the aged". *Arch Fam Med* 1993;2:169-177.
40. Musso C, Liakopoulos V, Pangre N, et al. "Renal physiology in elderly persons with severe immobility syndrome". *Int Urol Nephrol* 2009;41:437-441.
41. Nix D, Haugen V. "Prevention and management of incontinence-associated dermatitis". *Drugs Aging* 2010;27:491-496.

# Cambios genitourinarios asociados al envejecimiento

CAROLINA BERNAL LÓPEZ  
JOSÉ ALBERTO ÁVILA FUNES

Con el envejecimiento ocurren cambios fisiológicos, morfológicos y anatómicos en el aparato genitourinario que favorecen la aparición de ciertas enfermedades como la hiperplasia prostática, la incontinencia urinaria, la disfunción eréctil, las infecciones urinarias, entre otras.

La función renal disminuye conforme se incrementa la edad, como consecuencia de la reducción del número de nefronas, por lo que la capacidad de filtración glomerular desciende, lo que favorece que el adulto mayor presente, con mayor frecuencia, reacciones adversas a medicamentos debido a la baja eficiencia renal para remover el fármaco del torrente sanguíneo. La elasticidad de los uréteres, vejiga y uretra disminuye con la edad, por lo que los adultos

mayores con frecuencia experimentan urgencia y frecuencia urinaria, nocturia e incontinencia. A diferencia de la mujer, el hombre no experimenta un cambio rápido en su fertilidad conforme envejece, los cambios ocurren gradualmente durante un proceso denominado andropausia. Los cambios en el aparato reproductor masculino ocurren principalmente en los testículos, el tejido testicular disminuye y los niveles de la hormona sexual testosterona disminuyen discretamente, por lo que frecuentemente pueden presentarse trastornos como la disfunción eréctil.

Por ello, es importante conocer los cambios normales asociados al envejecimiento con el fin de identificar y tratar adecuadamente los principales trastornos genitourinarios en el anciano.

## Objetivo

Conocer los cambios anatómicos y fisiológicos del aparato genitourinario relacionados con el envejecimiento.

## Generalidades del sistema urinario

El sistema urinario se compone de riñones, uréteres, vejiga y uretra e interactúa con otros sistemas orgánicos (pulmonar, gastrointestinal, tegumentario) para mantener el equilibrio homeostático necesario para vivir.<sup>1</sup>

Las funciones primarias son:

- Excreta sustancias tóxicas y productos de desecho del metabolismo
- Regula el balance hídrico del organismo
- Mantiene el equilibrio ácido-base en los líquidos corporales
- Controla la concentración de sales y otros componentes de la sangre.

## Tracto urinario superior riñones y uréteres

El declive de la función renal representa una de las alteraciones fisiológicas, asociadas al envejecimiento, mejor documentadas. Es difícil establecer un límite entre la normalidad y los cambios patológicos.

## *Tasa de filtración glomerular*

Contrario a lo que se piensa, la tasa de filtrado glomerular (TFG) no disminuye inevitablemente con la edad. El estudio longitudinal sobre envejecimiento de Baltimore,<sup>2</sup> reportó que la TFG, de dos terceras partes de los sujetos estudiados, disminuye 8.0 ml/min por 1.73 m<sup>2</sup>/década a partir del cuarto período de vida; sin embargo, la depreciación no se considera universal, ya que el tercio restante de pacientes evaluados no presentó disminución significativa de la TFG a través del tiempo. Esta variabilidad podría sugerir que la disminución de la función renal es prevenible.

La disminución de la TFG con la edad, generalmente no se acompaña de elevación de los niveles de creatinina,<sup>2</sup> debido a que la disminución de la masa muscular asociada a la edad; paralelamente, ocasiona disminución de la producción de creatinina, lo que tendrá como consecuencia la menor sobrecarga de creatinina al riñón. Por lo tanto, los niveles de creatinina sérica tienden a sobreestimar la TFG conforme avanza la edad. Especialmente en mujeres y en personas obesas la creatinina sérica es menos sensible para determinar la función renal real.<sup>3</sup>

A pesar de que existen diversas fórmulas para estimar la depuración de creatinina basadas en valores normativos,<sup>4,5</sup> su confiabilidad para predecir la función renal de un individuo adulto

mayor es pobre.<sup>6,7</sup> En los ancianos frágiles que reciben múltiples fármacos, en quienes la estimación de la TFG requiere mayor precisión, los resultados de sus fórmulas resultan cuestionables.

En contraste con los niveles bajos de creatinina, la elevación por arriba de 1.5 mg/dL se refleja como una disminución en la TFG mayor de la que se esperaría en un individuo de menor edad. Por lo tanto, la depuración de creatina tiene limitaciones y puede subestimar la TFG.<sup>8</sup> La cistatina C, un medidor de la función renal que es independiente de la masa muscular, ha comenzado a utilizarse entre los adultos mayores, cuando la creatinina se encuentra dentro de valores normales y se sospecha de una función renal disminuida.<sup>9</sup>

### *Flujo sanguíneo renal*

En promedio, el envejecimiento ocasiona disminución del flujo sanguíneo renal.<sup>10,11</sup> Se ha descrito la disminución de 10% por década, con valores que descienden de 600 ml/min (adulto joven) hasta 300 ml/min (adulto mayor). La perfusión medular renal se mantiene, a expensas de disminución de la perfusión cortical, como se observa en los defectos corticales en parches obtenidos por imagen en adultos sanos.

El flujo sanguíneo renal y la TFG se determinan mediante el balance del tono vascular de las arterias aferentes y eferentes. Generalmente, la vasoconstricción renal se incrementa con la

edad, mientras que disminuye la capacidad del lecho vascular para dilatarse. La respuesta a los vasodilatadores se muestra atenuada y la de los vasoconstrictores se intensifica.<sup>12</sup> Los niveles de renina y angiotensina II se encuentran disminuidos en el adulto mayor, cuando se encuentra bloqueada la capacidad de varios estímulos para activar el sistema renina-angiotensina.

### *Función tubular*

La capacidad de los túbulos renales de excretar y reabsorber solutos específicos representa una función crucial para mantener el balance de líquidos y electrolitos. Existe diversos cambios asociados al envejecimiento, en general, se considera que la función tubular disminuye con la edad, la habilidad para mantener el equilibrio de agua sodio, potasio y otros electrolitos generalmente se encuentra afectada; sin embargo, estos cambios no reflejan una incapacidad para mantener el balance normal de líquidos y electrolitos, aunque la capacidad para mantener el equilibrio se pierde bajo ciertas circunstancias de estrés.<sup>12,13,14</sup>

El equilibrio del sodio se afecta debido a que disminuye su resorción en la porción ascendente del asa de Henle, la reducción de la secreción de aldosterona y la relativa resistencia a los efectos de aldosterona y angiotensina II. Por ello, los adultos mayores tardan más tiempo en reducir su excreción de sodio

en respuesta a la restricción de sodio en la dieta y en excretar una carga de sodio.

### *Cambios estructurales*

En general el riñón del adulto mayor es de apariencia granular con modesta disminución del parénquima,<sup>12,14</sup> al igual que el número y tamaño de nefronas en la corteza renal y el tejido medular.<sup>12</sup> La baja del parénquima incrementa el tejido conectivo intersticial y disminuye el número de glomérulos paralelamente con el incremento de la edad y el número restante se vuelven escleróticos. La esclerosis glomerular se asocia con pérdida de la masa glomerular, incremento de las células mesangiales y disminución de las células epiteliales, lo que reduce la superficie efectiva de filtrado.<sup>12,14</sup> En respuesta, los glomérulos no esclerosados compensan con hiperfiltración.

Aún en ausencia de enfermedades como hipertensión arterial se observan importantes cambios en la vasculatura intrarrenal en relación al envejecimiento. Los vasos sanguíneos de mayor tamaño muestran cambios escleróticos, mientras que los vasos pequeños generalmente no cambian. Las unidades arteriolo-glomerulares muestran cambios distintivos con la edad.<sup>12,14,15</sup> Los cambios corticales son de mayor intensidad y consisten en hialinización y colapso glomerular, obliteración de la luz de las arteriolas preglomerulares con disminución del flujo sanguíneo. Los cambios estructurales dentro de la médula son

menos acentuados, la región yuxtamedular muestra continuidad anatómica y no existen cambios evidentes en los flujos sanguíneos aferentes y eferentes.

### *Teoría de hiperfiltración y efecto de toxinas*

La teoría de la hiperfiltración sugiere que la pérdida glomerular incrementa el flujo sanguíneo capilar a través de los glomérulos restantes con la correspondiente elevación de la presión intracapilar. Estos cambios en la presión intracapilar asociados al envejecimiento pueden ocasionar además daño celular local endotelial y lesión glomerular lo que contribuye a la glomeruloesclerosis progresiva.<sup>12,14,16</sup> Se han involucrado citocinas proinflamatorias y otros factores humorales vasoactivos en este tipo de daño renal mediado por incremento en la presión.<sup>12,14,17</sup> Existen otros factores que contribuyen a la teoría de la hiperfiltración como el hecho de que la ingesta con reducción de proteínas y el uso de antihipertensivos que reducen la tasa de filtración por nefrona, como los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA),<sup>18</sup> pueden ayudar a disminuir la presión glomerular intracapilar, atenuar la lesión glomerular y prevenir el declive de la función renal.

La teoría mediada por toxinas se sustenta en que existen otros factores y mecanismos que contribuyen a la

disminución de la función renal asociada a la edad. Por ejemplo, individuos que presentan masa renal disminuida desde el nacimiento son más propensos a la pérdida de función renal en el envejecimiento. Las alteraciones metabólicas que ocasionan acumulación de especies reactivas de oxígeno, productos finales de glicosilación avanzada y otros productos de lipoxidación final contribuyen al envejecimiento renal acelerado.<sup>19,20,21</sup> Es por esto que la predisposición genética, los niveles hormonales, la dieta, el tabaquismo, las enfermedades metabólicas pueden influenciar la manera en que el envejecimiento renal se manifiesta en cada individuo en particular.<sup>22,23,24</sup>

### **Tracto urinario inferior: vejiga y uretra**

La función del tracto urinario inferior es aislar a los riñones del ambiente exterior, almacenar la orina y eliminarla de manera periódica. Para una función vesical adecuada se requiere integridad de diversos sistemas: transducción sensorial del llenado vesical, procesamiento central consciente e inconsciente del estímulo vesical, coordinación de la relajación del esfínter y la contracción del músculo detrusor, función biomecánica normal de flujo vesical y reflejos intac-

tos de uretra. Este complejo proceso se puede alterar por diversas condiciones asociadas al envejecimiento mismo, así como la presencia de comorbilidades (tabla 1).

Los síntomas del tracto urinario inferior se clasifican en irritativos (vejiga hiperactiva, nocturia, frecuencia, urgencia), obstructivos (pujo, vaciamiento incompleto, chorro anormal) e incontinencia, y todos se incrementan con la edad.

En el estudio NOBLE que incluyó a 5,204 personas, se reportó la presencia de vejiga hiperactiva en 5 a 10% de los menores de 35 años y hasta entre 30 y 35% en mayores de 75, sin diferencia por sexos. La prevalencia de otros síntomas urinarios bajos se duplica entre los mayores de 80 años, comparados con adultos entre 40 y 49 años.<sup>26</sup>

Un estudio realizado en adultos mayores continentales, evaluados mediante urodinámica, reportó que 63% se encontraban asintomáticos, la hiperreactividad del detrusor se observó en 53% sin causa aparente, la contractilidad vesical disminuye con la edad, medida por el volumen residual post-miccional.<sup>27</sup> Otro estudio en adultos mayores institucionalizados incontinentes reportó que la prevalencia de hiperactividad del detrusor fue de 61%, con hipoactividad en 59%.<sup>28</sup>



Tabla 1  
Factores que contribuyen a las alteraciones frecuentes del tracto urinario inferior en adultos mayores<sup>25</sup>

Condición	Cambios asociados
Envejecimiento normal	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Cambios aferentes y eferentes de regulación del llenado y vaciamiento vesical</li> <li>– Disminución de la función del detrusor</li> <li>– Alteración del tracto de salida vesical</li> <li>– Incremento en la producción nocturna de orina</li> </ul>
Disfunción patológica	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Disfunción aferente por daño al tejido nervioso (diabetes, cirugía, obstrucción crónica, lesión traumática)</li> <li>– Disfunción eferente (obstrucción crónica, daño tisular por neuropatía o miopatía)</li> <li>– Disfunción del reflejo de micción por radiculopatía</li> <li>– Alteraciones neurológicas de control de esfínteres por demencia</li> </ul>
Factores externos	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Impactación fecal y supresión del reflejo sensorimotor por distensión colorectal</li> <li>– Factores ambientales (barreras)</li> <li>– Efectos adversos de fármacos:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de la resistencia uretral (alfa bloqueadores, neurolépticos, benzodiazepinas)</li> <li>• Incremento de la presión vesical (betanecol, cisaprida)</li> <li>• Incremento de la producción de orina (diuréticos)</li> <li>• Alteración eferente motora (anticolinérgicos, anti-parkinsonianos, beta-bloqueadores)</li> <li>• Efectos indirectos (IECAs, psicotrópicos)</li> </ul> </li> </ul>

*Cambios anatómicos y fisiológicos de la vejiga*

Existen diversos cambios morfológicos en el músculo detrusor relacionados con la edad.<sup>29,30</sup> Disminuye la relación músculo-fibras de colágeno y la densidad de terminaciones nerviosas pero sin impacto a nivel de cuello vesical.<sup>31</sup> Además, se han identificado cambios específicos neurofarmacológicos en la función del músculo detrusor atribuidos a la edad. Los receptores muscarínicos M3 que se encargan de la contracción del detrusor, vía estimulación del nervio pélvico por acetilcolina, se encuentran disminuidos en algunos ancianos, igual que la actividad mediada por la activación de M3. Existen otras alteraciones que afectan la función del detrusor con la edad: cambios de las fibras musculares, alteraciones mediadas por receptores, entre otras.<sup>32,33</sup>

La contractilidad íntegra del detrusor es necesaria para lograr que la vejiga genere la presión de expulsión suficiente para vencer la fuerza del músculo del esfínter vesical. La contractilidad disminuida del detrusor se conoce como hipoactividad, mientras que la contractilidad aumentada se manifiesta como hiperactividad. En el adulto mayor pueden coexistir la hiperactividad y la hipoactividad del músculo detrusor, provocando síntomas irritativos y obstructivos, así como diversos grados de incontinencia urinaria.<sup>34,35</sup>

*Hipoactividad del detrusor*

Con la edad, la capacidad vesical funcional disminuye, así como la eficiencia de vaciamiento.<sup>36</sup> Estudios en animales sugieren que esto último es resultado de la incapacidad para mantener adecuados niveles de presión intravesical.<sup>37</sup> Las deficiencias en la capacidad contráctil del detrusor del anciano es resultado de alteraciones en el tracto de salida vesical, cambios vasculares y de terminaciones nerviosas aferentes y eferentes asociados al envejecimiento, más que solamente una falla contráctil del músculo.

*Hiperactividad del detrusor*

Es la contracción no deseada del detrusor con o sin pérdida de orina.<sup>38</sup> Puede pasar asintomática y se reporta en más de la mitad de los adultos mayores con síntomas irritativos. La mayoría de ellos, con urgencia urinaria, presentan diversos grados de hiperactividad.<sup>39</sup>

*Función y estructura uretral*

El esfínter urinario se encuentra bajo control semi-voluntario. No existe una diferencia anatómica entre esfínter interno y externo, más bien se identifican factores intrínsecos y extrínsecos que controlan su funcionamiento. Entre los factores intrínsecos se encuentran la adherencia de la mucosa uretral y las propiedades biomecánicas relacionadas al flujo, a través de un conducto de diá-

metro variable. Los factores extrínsecos, que incluyen al tejido conectivo parauretral y el músculo estriado, son responsables de la habilidad voluntaria de incrementar la resistencia uretral al flujo en respuesta al incremento súbito de la presión intravesical (generados por tos, maniobra de valsalva, entre otros).<sup>40,41</sup>

La sarcopenia puede ocasionar cambios en la composición del tejido conectivo, con la consecuente baja eficiencia del esfínter que impacta en el llenado y vaciamiento vesical.<sup>42</sup>

### Consideraciones de la andropausia

Es la disminución gradual y progresiva de los niveles de testosterona que ocurre en los adultos mayores,<sup>43</sup> asociada también al incremento de los niveles de proteína fijadora de hormona sexual. La reducción en los niveles de testosterona sérica es ocasionada por la disminución en la tasa de producción, secundaria a cambios en el eje hipotálamo-hipófisis-gónada (niveles de hormona luteinizante, LH, y hormona folículo estimulante, FSH).<sup>44</sup> El envejecimiento ocasiona disminución de la respuesta de la testosterona al estímulo de la LH y de la hormona gonadotropina coriónica humana, así como alteración del ritmo circadiano de la secreción de testosterona sérica.<sup>45</sup>

El fenotipo típico en el adulto mayor, característico de la disminución de producción de testosterona, refiere in-

cremento de la masa grasa, pérdida de la masa magra y del tejido óseo, fatiga, depresión, anemia, disminución de la libido, disfunción eréctil, resistencia a la insulina y riesgo cardiovascular elevado.<sup>46</sup>

Existen numerosos ensayos clínicos para evaluar los beneficios de la suplementación de testosterona en los ancianos; sin embargo, no existe evidencia para recomendar el tratamiento con testosterona en este grupo de pacientes, ya que se carece de beneficios a corto y largo plazo.<sup>47,48</sup>

### Conclusiones

El promedio de disminución de la función renal en el adulto mayor es variable, incluyendo una proporción en quienes la edad no equivale a una disminución del funcionamiento.

En el tracto urinario superior disminuye la masa renal, a expensas de la disminución del número de nefronas con la consecuente disminución de la TFG, la creatinina sérica puede ser un estimador pobre de la función renal particularmente en adultos frágiles, por la disminución de la masa muscular.

En el tracto urinario inferior pueden presentarse síntomas irritativos, obstructivos o incluso incontinencia, generados por las alteraciones en el músculo detrusor, la capacidad de llenado y vaciamiento vesical, y alteraciones en el tracto de salida.

En general, los cambios del aparato genitourinario asociados al envejecimiento ocasionan disminución de la función renal, de la capacidad de almacenamiento y vaciamiento vesical. Existen múltiples factores que acentúan estos síntomas.

La andropausia consiste en la disminución gradual y progresiva de los niveles de testosterona, se asocia con el incremento del riesgo cardiovascular entre otros desenlaces; sin embargo, no existe beneficio de la suplementación con testosterona para evitar los efectos a corto y largo plazo.

### Referencias bibliográficas

- Mulder W.J., Hillen H.F.P. "Renal function and renal disease in the elderly: Part I". *Eur J Int Med* 2001;12:86-97.
- Rowe J.W., Andres R., Tobin J.D., et al. The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol* 1976;31:155-163.
- Giannelli S.V., Patel K.V., Windham B.J., et al. "Magnitude of underascertainment of impaired kidney function in older adults with normal serum creatinine". *J Am Geriatr Soc* 2007;55:816-823.
- Cockcroft D.W., Gault M.H. "Prediction of creatinine clearance from serum creatinine". *Nephron* 1976;16:31-41.
- Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B., et al. "A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group". *Ann Intern Med* 1999;130:461-470.
- Malmrose L.C., Gray S.L., Pieper C.F., et al. "Measured versus estimated creatinine clearance in a high-functioning elderly sample: MacArthur Foundation study of successful aging". *J Am Geriatr Soc* 1993;41:715-721.
- Pedone C., Corsonello A., Incalzi R.A. "Estimating renal function in older people: a comparison of three formulas". *Age Ageing* 2006;35:121-126.
- Fliser D., Bischoff I., Hanses A., et al. "Renal handling of drugs in the healthy elderly. Creatinine clearance underestimates renal function and pharmacokinetics remain virtually unchanged". *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:205-211.
- Fliser D., Ritz E. "Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly". *Am J Kidney Dis* 2001;37:79-83.
- Hollenberg N.K., Adams D.F., Solomon H.S., et al. "Senescence and the renal vasculature in normal man". *Circ Res* 1974;34:309-316.
- Hollenberg N.K., Moore T.J. "Age and the renal blood supply: renal vascular responses to angiotensin converting enzyme inhibition in healthy humans". *J Am Geriatr Soc* 1994;42:805-808.
- Zhou X.J., Saxena R., Liu Z., et al. "Renal senescence in 2008: progress and challenges". *Int Urol Nephrol* 2008;40:823-839.
- Zhou X.J., Rakheja D., Yu X., et al. "The aging kidney". *Kidney Int* 2008;74:710-720.

14. Kuchel G.A. "Aging and homeostatic regulation." In: Halter J.B., Hazzard W.R., Ouslander J.G., ed. *Hazzard's Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*, New York: McGraw Hill; 2008.
15. Takazakura E., Sawabu N., Handa A., et al. "Intrarenal vascular changes with age and disease". *Kidney Int* 1972; 2:224-230.
16. Neuringer J.R., Brenner B.M. "Hemodynamic theory of progressive renal disease: a 10-year update in brief review". *Am J Kidney Dis* 1993; 22:98-104.
17. Schmitt R., Cantley L.G. "The impact of aging on kidney repair". *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:F1265-F1272.
18. Brenner B.M., Meyer T.W., Hostetter T.H. "Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease". *N Engl J Med* 1982;307:652-659.
19. Percy C.J., Power D., Gobe G.C. "Renal ageing: changes in the cellular mechanism of energy metabolism and oxidant handling". *Nephrology* 2008;13:147-152.
20. Vlassara H., Uribarri J., Cai W., et al. "Advanced glycation end product homeostasis: exogenous oxidants and innate defenses". *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1126:46-52.
21. Zheng F., Plati A.R., Banerjee A., et al. "The molecular basis of age-related kidney disease". *Sci Aging Knowledge Environ* 2003;PE 20.
22. Feng Z., Plati A.R., Cheng Q.L., et al. "Glomerular aging in females is a multi-stage reversible process mediated by phenotypic changes in progenitors". *Am J Pathol* 2005;167:355-363.
23. Elliot S.J., Berho M., Korach K., et al. "Gender-specific effects of endogenous testosterone: female alpha-estrogen receptor-deficient C57Bl/6J mice develop glomerulosclerosis". *Kidney Int* 2007;72:464-472.
24. Elliot S.J., Karl M., Berho M., et al. "Smoking induces glomerulosclerosis in aging estrogen-deficient mice through cross-talk between TGF-beta1 and IGF-I signaling pathways". *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3315-3324.
25. Smith PP, Kuchel GA. "Chapter 18. Aging of the urinary tract". En: Fillit HM, Rockwood K, Woodhouse K. *Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology*. Seventh Edition. 2010. Saunders Elsevier.
26. Araki I., Zakoji H., Komuro M., et al. "Lower urinary tract symptoms in men and women without underlying disease causing micturition disorder: a cross-sectional study assessing the natural history of bladder function". *J Urol* 2003;170:1901-1904.
27. Resnick N.M., Elbadawi A.E., Yalla S.V. "Age and the lower urinary tract: what is normal?". *Neurourol Urodyn* 1995;14:1657.
28. Resnick N.M., Yalla S.V., Laurino E. "The pathophysiology of urinary incontinence among institutionalized elderly persons". *N Engl J Med* 1989;320:1-7.
29. Lepor H., Sunaryadi I., Hartanto V., et al. "Quantitative morphometry of the adult human bladder". *J Urol* 1992;148:414-417.
30. Gilpin S.A., Gilpin C.J., Dixon J.S., et al. "The effect of age on the autonomic innervation of the urinary bladder". *Br J Urol* 1986;58:378-381.
31. Lluell P., Deplanne V., Heudes D., et al. "Age-related changes in urethrovesical coordination in male rats: relationship with bladder

- instability?". *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284:R1287-R1295.
32. Yoshida M., Miyamae K., Iwashita H., et al. "Management of detrusor dysfunction in the elderly: changes in acetylcholine and adenosine triphosphate release during aging". *Urology* 2004;63:17-23.
33. Ford A.P., Gever J.R., Nunn P.A., et al. "Purinoceptors as therapeutic targets for lower urinary tract dysfunction". *Br J Pharmacol* 2006;147(suppl 2):S132-S143.
34. Van Mastrigt R. Age Dependence of Urinary Bladder Contractility, Neurology and Urodynamics 1992;11:315-317.
35. Pfisterer M.H., Griffiths D.J., Rosenberg L., et al. "Parameters of bladder function in pre-, peri-, and postmenopausal continent women without detrusor overactivity". *Neurourol Urodyn* 2007;27:356-361.
36. Saito M., Ohmura M., Kondo A. "Effect of ageing on blood flow to the bladder and bladder function". *Urol Int* 1999;62:93-98.
37. Kohan A.D., Danziger M., Vaughan Jr. E.D., et al. "Effect of aging on bladder function and the response to outlet obstruction in female rats". *Urol Res* 2000;28:33-37.
38. Abrams P., Cardozo L., Fall M., et al. "The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society". *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-178.
39. Haylen B.T., Chetty N., Logan V., et al. "Is sensory urgency part of the same spectrum of bladder dysfunction as detrusor overactivity?". *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007;18:123-128.
40. Perucchini D., DeLancey J.O., Ashton-Miller J.A., et al. "Age effects on urethral striated muscle. I. Changes in number and diameter of striated muscle fibers in the ventral urethra". *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:351-355.
41. Perucchini D., DeLancey J.O., Ashton-Miller J.A., et al. "Age effects on urethral striated muscle. II. Anatomic location of muscle loss". *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:356-360.
42. Smith P.P., Appell R.A. "Does uroflow predict ISD?". *Neurourol Urodyn* 2008;27:40-44.
43. Morley J.E., Kaiser F.E., Perry H.M.I., et al. "Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men". *Metabolism* 1997;46:410-413.
44. Mulligan T., Iranmanesh A., Johnson M.L., et al. "Aging alters feed-forward and feedback linkages between LH and testosterone in healthy men". *Am J Physiol* 1997;273:R1407-R1413.
45. Bremner W.J., Vitiello M.V., Prinz P.N. "Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men". *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:1278-1281.
46. Abate N., Haffner S.M., Garg A., et al. "Sex steroid hormones, upper body obesity, and insulin resistance". *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4522-4527.
47. Emmelot-Vonk M.H., Verhaar H.J., Nakhai Pour H.R., et al. "Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial". *JAMA* 2008;299:39-52.
48. Kazi M., Geraci S.A., Koch C.A. "Considerations for the diagnosis and treatment of testosterone deficiency in elderly men". *Am J Med* 2007;120:835-840.

# Afección renal en el paciente adulto mayor

JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA  
LUIS EDUARDO MORALES BUENROSTRO

**E**l rápido crecimiento que ha presentado la población de adultos mayores en las últimas décadas, es un fenómeno que se observa casi de manera generalizada a nivel mundial. En México en el año 2002 la proporción de pacientes en este grupo etario era 7.34% mientras que en el 2012 fue 9.14%. El aumento anual de este grupo es de 1.8% en la última década.<sup>1</sup> En los Estados Unidos se estima que para el 2030 la población por arriba de 65 años será de 19.3% y que para el 2050, uno de cada cinco adultos se encontrará en este grupo de edad.<sup>2</sup> Este envejecimiento en la población se debe al menos en parte a la mejoría en los sistemas de salud y en particular a una mejor supervivencia por el descenso en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares.

Este aumento en la supervivencia de la población, lleva consigo dos fenómenos con respecto a la enfermedad renal. El primero de ellos, y el más frecuentemente observado, es la alta prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC), al menos por las definiciones actualmente aceptadas. El segundo aspecto es que los pacientes con afecciones crónicas en particular Diabetes Mellitus (DM) e Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) al aumentar su supervivencia, son más proclives a iniciar terapia de sustitución renal en edades avanzadas. En este mismo punto, este grupo etario es el que presenta el mayor crecimiento en incidencia de enfermedad renal crónica terminal (ERCT).<sup>3</sup>

En base a la encuesta nacional de salud y nutrición en los Estados Unidos (NHANES), al comparar dos periodos de

observación, entre 1988 a 1994 y de 1994 al 2004, se encontró un aumento en la prevalencia de ERC de 10.3% a 13.1%, siendo el grupo de mayores de 70 años los que contribuyeron más a este aumento, pasando de 37% a 47%.<sup>4</sup>

Aunado a lo anterior, es importante considerar que la enfermedad renal, en pocas ocasiones se presenta de manera aislada en este grupo de pacientes. La prevalencia de HAS, insuficiencia cardíaca, síndromes geriátricos entre otros se encuentra aumentada con respecto a otros grupos etarios. Siendo de esta manera imperativo el abordaje acucioso y multidisciplinario. Aspectos como el inicio de terapia de sustitución renal, tiene una relevancia especial en este grupo, siendo necesario tomar en cuenta aspectos culturales, familiares, éticos y no solo fisiológicos.

Con el presente artículo tenemos como objetivo hacer una revisión de los principales aspectos que se presentan en la enfermedad renal del paciente adulto mayor. Debido a la importancia que ha adquirido esta población y al aumento consecuente en las publicaciones relacionadas, sería imposible el pretender agotar todos los aspectos nefrológicos que atañen a este grupo de pacientes.

### **Mecanismos fisiopatológicos del envejecimiento renal**

Para fines de su análisis, los mecanismos fisiopatológicos que ocasionan

estos cambios mencionados, los podemos dividir en: mecanismos vasculares (con afección local del endotelio glomerular y de los capilares peritubulares, así como su sensibilidad a agentes vasoactivos sistémicos) y mecanismos tubulares (afección principalmente del epitelio tubular). Hay que recordar que toda afectación vascular cuyo resultado último sea disminución de la perfusión, ocasionará activación de moléculas proinflamatorias y mecanismos de reparación, estos últimos no necesariamente se auto limitarán y por ende pueden llevar a fibrosis tubulointersticial y glomerular. Ninguno de estos cambios es característico del envejecimiento renal, por lo que existen muchas entidades patológicas que los comparten. Enseguida trataremos de describir algunos de ellos.

#### *Mecanismos vasculares*

Con la edad, se observan algunos cambios estructurales a nivel de la microvasculatura como la presencia de arterioesclerosis, hialinosis arteriolar, hipertrofia de la íntima y la media.<sup>5</sup> Las repercusiones más importantes de estos cambios vasculares son la disminución en la respuesta vascular y daño en los mecanismos de autorregulación. La respuesta vasodilatadora a acetilcolina o a la infusión de sodio disminuye con la edad, mientras que la vasoconstricción generada por angiotensina II no se altera.<sup>6</sup> En conjunto, como ya se



hizo mención, existe una sensibilidad aumentada a la vasoconstricción y una menor respuesta a los estímulos vasodilatadores, que se traducen en la disminución en el flujo plasmático renal y la caída de la TFG, pero además con una incapacidad para realizar ajustes mediante autorregulación.

Sin embargo, estos cambios estructurales no se dan por sí solos. La glomeruloesclerosis parece estar mediada en parte por Angiotensina II, TGF- $\beta$ , productos de glucosilación avanzada y estrés oxidativo. Este último factor se ha relacionado a disfunción endotelial y cambios en los mediadores vasoactivos, que ya se señalaron previamente.<sup>7</sup>

A nivel sistémico, la producción de renina y consecuentemente la aldosterona tienen una disminución con el envejecimiento, sin embargo, esta disminución no se presenta a nivel renal. La angiotensina II debido a su acción principalmente en la arteriola eferente tiene un papel muy importante en la presión de filtración, además en el transporte de sodio y agua a nivel del túbulo proximal.<sup>8</sup> Otros aspectos afectados por la presencia de Angiotensina II, debido a que ocasiona hiperfiltración inicial, son en el crecimiento glomerular y tubular, síntesis de óxido nítrico (ON), estrés oxidativo, inflamación, migración celular, apoptosis y acumulación de proteínas en la matriz extracelular. En un modelo murino se demostró una regresión de la esclerosis glomerular o vascular con inhibidores de angiotensina II.<sup>9</sup>

Siguiendo en este mismo punto, otro factor importante en la regulación vascular es el ON (vasodilatador más potente), el cual disminuye de manera significativa con la edad, atribuyéndosele gran parte de la baja respuesta vasodilatadora en este grupo de pacientes. También su disminución, y en gran medida debido a la hipoperfusión que ocasiona, se ha asociado a retención de sal, aumento de matriz extra celular y fibrosis mesangial.<sup>10</sup>

#### *Mecanismos tubulares*

Los cambios en el túbulo-intersticio son muy dinámicos iniciando con inflamación y activación de fibroblastos que producirán colágeno. A su vez el aumento en el depósito de colágeno se asocia a una mayor expresión de fibronectina y TGF- $\beta$ 1.<sup>11</sup> produciendo un incremento en la fibrosis tubulointersticial.

#### *Participación del gen Klotho*

La expresión de marcadores de envejecimiento a nivel renal son múltiples. El gen Klotho tiene propiedades anti-senescencia al inhibir al factor de crecimiento 1 relacionado a la insulina (IGF-1), el cual a su vez promueve el estrés oxidativo.<sup>12</sup> Los mismos radicales de oxígeno estimulan a la baja al gen Klotho y activan las vías relacionadas a Angiotensina II el cual aumenta la expresión del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ 1). Por otro lado, el estrés

oxidativo acorta los telómeros mediante la inhibición de telomerasas y de la activación de la vía blanco de rapamicina provocan daño mitocondrial.<sup>13</sup>

### Manifestaciones renales del envejecimiento

El segmento previo dejó claro que el envejecimiento es un proceso complejo, el cual involucra cambios anatómicos y fisiológicos en cada órgano, de tal manera que a pesar de no presentar comorbilidades, la tasa de filtrado glomerular (TFG) disminuye 0.75 ml/min por año a partir de la cuarta década de la vida.<sup>14</sup> Además, existe una disminución del flujo plasmático renal (FPR), el cual se mantiene en 600 ml/min hasta la cuarta década de la vida, en donde disminuye 10% por década.<sup>15</sup>

Esta reducción es más importante que la TFG por lo que la fracción de filtración, aumenta con la edad. Esta reducción de la TFG y FPR va de la mano con cambios en la masa renal, la cual llega a un máximo de 400 gramos en la cuarta década de la vida, a partir de ese momento, la masa disminuye gradualmente hasta 300 gr en la novena década de la vida.<sup>16</sup> Esta pérdida es principalmente cortical, respetando relativamente a la médula. Estos cambios, aunque evidentes, están más fuertemente relacionados a género, superficie corporal y TFG basal.<sup>17</sup>

Los cambios glomerulares más evidentes son el aumento en la esclerosis

glomerular la cual es progresiva con la edad. Se presenta en 2.7% de los pacientes entre 18 y 29 años e incrementa hasta 73% de los pacientes por arriba de 70 años.<sup>18</sup> Otro aspecto es el número de glomérulos funcionales, el cual disminuye con el tiempo promoviendo una hipertrofia compensadora de los glomérulos remanentes.<sup>19</sup>

La permeabilidad de la membrana glomerular aumenta con el envejecimiento. Esta afirmación se basa en que a pesar de no presentar comorbilidades, la incidencia de proteinuria aumenta con la edad. La probable explicación a este fenómeno es la pérdida de la carga negativa dada por los radicales sulfato de los proteoglucanos en la membrana basal glomerular.<sup>20</sup>

Finalmente, los pacientes ancianos presentan alteraciones en la concentración urinaria, haciéndolos más proclives a alteraciones del sodio y agua. En un estudio se demostró que en respuesta a la administración de agua, personas jóvenes (media de 31 años) tienen una osmolaridad mínima promedio de 52 mOsm/kg mientras que en pacientes mayores (media de 84 años) solo es de 92 mOsm/kg.<sup>21</sup>

### Lesión renal aguda

La incidencia de la lesión renal aguda (LRA) se ha incrementado de manera muy importante en la última década. En el año 2000 la incidencia de LRA que re-

quería terapia de sustitución renal era de 222 casos por millón. Para el año 2009 aumentó a 533 casos por millón, lo que significa un aumento anual de 10%. Uno de los principales factores encontrados en este estudio es la edad promedio de los pacientes que requirieron terapia de sustitución (63.4 vs 47.6 años).<sup>22</sup>

Los estudios epidemiológicos casi siempre coinciden en presentar a la edad como factor de riesgo independiente de LRA. Este riesgo se ha encontrado de tres a ocho veces mayor en pacientes por arriba de los 60 años.<sup>23</sup> Además de este aumento en el riesgo, este grupo de pacientes es el de mayor crecimiento en incidencia de LRA.<sup>24</sup>

Los desenlaces una vez diagnosticada la LRA con requerimiento de terapia de sustitución renal, no son alentadores. La mortalidad oscila entre 31 y 80%.<sup>25</sup> Otro de los desenlaces importantes es la recuperación de la función renal posterior a un evento de LRA grave, la cual de manera uniforme es menor en pacientes por arriba de 65 años.<sup>26</sup>

Existen numerosos factores fisiopatológicos de la vejez, los cuales hacen al riñón más vulnerable a insultos isquémicos o tóxicos. Además de estos factores una importante proporción de pacientes tienen múltiples comorbilidades como Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial Sistémica, solo por mencionar las más frecuentes. De la mano con lo anterior, la polifarmacia es también prevalente en este grupo etario. Fármacos como los Inhibidores de la enzima convertido-

ra de angiotensina (IECA), bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA) y los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) son los más relacionados como factor de riesgo de LRA.

En cuanto la etiología de la LRA en el adulto mayor, esta difiere en ciertos puntos en comparación a otros grupos de edad. Las causas pre-renales representan la tercera parte de los casos de LRA. Como ya se mencionó el adulto mayor tiene predisposición a la depleción de volumen, la cual es debida a las alteraciones en la concentración urinaria, pero además por el uso de diuréticos, percepción inadecuada de la sed y el bajo acceso a líquidos.<sup>27</sup>

De las causas intra-renales es importante mencionar el alto riesgo que presentan los pacientes con cualquier entidad o medicación que disminuya la perfusión renal: cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca, deshidratación, uso de IECAS, ARA o AINES. Otra entidad es la glomerulonefritis rápidamente progresiva, la cual, en este grupo de edad la patología más frecuente es la glomerulonefritis pauciinmune.

Por último, las causas post-renales son las que más difieren con respecto a otros grupos etarios. Representan hasta 10% en algunas series. Las causas más comunes son en hombres: alteraciones prostáticas como la hiperplasia o cáncer, obstrucciones uretrales o vesicales por malignidad. En mujeres el cáncer es la principal etiología.<sup>28</sup>

El abordaje diagnóstico no difiere con respecto a otros grupos de pacientes. Como en todo padecimiento la historia clínica dirigida es esencial. Se deben de buscar signos y síntomas de deshidratación o baja perfusión incluyendo datos de infección activa. Preguntar de manera dirigida sobre los medicamentos consumidos. Dentro de los estudios de rutina, los electrolitos urinarios y séricos, la creatinina, nitrógeno ureico y el examen general de orina, son los más importantes. Es esencial recordar que el sodio urinario y la fracción excretada de sodio, no siempre orientan de manera adecuada debido a las alteraciones ya comentadas en la reabsorción de sodio y la alta tasa de uso de diuréticos y otros fármacos que la modifican. Es por este motivo que a pesar de la presencia de un sodio urinario alto o una fracción excretada de sodio mayor de 1%, es probable que se trate de solo depleción de volumen, por lo que un reto con líquidos se puede considerar siempre que su estado cardiovascular lo permita.<sup>27</sup>

De los estudios de gabinete, el ultrasonido renal es importante en principio para descartar daño renal crónico (dado que en la mayoría de las veces no se tienen estudios previos) y para descartar causas obstructivas. En el sedimento urinario los cilindros granulados apoyan el diagnóstico de necrosis tubular aguda, y la dismorfia eritrocitaria orientaría a un cuadro de glomerulonefritis.

El diagnóstico de LRA se basa en la actualidad en la creatinina sérica y el volumen urinario. En especial, la creatinina presenta limitaciones importantes en este grupo de edad. Condiciones como la edad, masa muscular, estado de hidratación e incluso la raza pueden influir en sus valores. Es muy importante que el valor de creatinina no se tome de manera aislada en este grupo. Son de gran ayuda las mediciones previas para conocer un valor basal con el cual comparar en el momento de la evaluación, además de mediciones repetidas durante su estancia hospitalaria pueden orientar de una manera más confiable. Aunque las fórmulas de estimación (MDRD o CKDEPI) están validadas solo en pacientes con creatinina estable, debido a que ajustan a variables como edad, sexo y raza, es importante, utilizarlas con su creatinina basal para conocer el estado previo y así estadificar la ERC, la cual es factor de riesgo para LRA.

Una vez instalada la LRA, el tratamiento es basado en el soporte. Se debe de garantizar la perfusión renal vigilando el estado de volumen y presión arterial. Evitar nuevos insultos y ajustar las dosis de medicamentos según la TFG estimada. El inicio de hemodiálisis es una decisión importante, la cual siempre se deben tomar en cuenta numerosos factores incluyendo: la gravedad de la enfermedad, la posibilidad de recuperación cognitiva y física, además de las preferencias familiares y del paciente.

Recientemente se han realizado guías de la Asociación de Médicos Nefrólogos (Renal Physician Association) las cuales, aunque deben ser validadas en nuestro país son una referencia importante. Estas guías exploran los escenarios en que sería recomendable no iniciar o cuando suspender la terapia de sustitución renal.<sup>29</sup> En ciertas circunstancias se puede realizar una prueba en la que se otorgue un tiempo con hemodiálisis y unos días después revalorar el beneficio obtenido.

De manera general la hemodiálisis en el contexto de LRA en este grupo de pacientes, puede tener problemas de tolerancia, debido a las múltiples comorbilidades que presentan, sin embargo, los pocos estudios que exploran la mortalidad de la LRA grave, no encuentran una diferencia atribuible solo a la edad.<sup>30</sup> De hecho se ha encontrado una disminución en la mortalidad de este grupo de pacientes con LRA.<sup>31</sup>

En conclusión, la incidencia de LRA en este grupo de pacientes ha incrementado de manera muy importante. El pronóstico en general es malo tanto para mortalidad como para recuperación de la función renal, que no se ha relacionado consistentemente con la edad. La mortalidad en especial, en este grupo de pacientes ha mejorado, probablemente atribuible a la mejor y más oportuna atención médica. La decisión de iniciar hemodiálisis y su suspensión debe tomar en cuenta aspectos fisiológicos, pronósticos y de preferencias tanto familiares como personales del paciente.

## Hipertensión Arterial Sistémica (HAS)

La HAS es un factor de riesgo robusto para desenlaces cardiovasculares y renales.<sup>32</sup> Este beneficio no solo se presenta en dichos aspectos, sino que su control adecuado es también indispensable para disminuir el deterioro funcional y mantener la calidad de vida en este grupo de pacientes. Su prevalencia va aumentando con la edad llegando a ser en mayores de 80 años de 77%.<sup>33</sup>

Los mecanismos por los cuales se presenta con esa prevalencia se cree que son los siguientes: a) cambios estructurales de los vasos sanguíneos: estos se caracterizan por aumento del depósito de colágeno y calcio, pérdida de fibras musculares y adelgazamiento de las fibras elásticas, lo que lleva a rigidez vascular;<sup>34</sup> b) aumento en la sensibilidad a la sal: existe una disminución en la actividad en la membrana de los canales de sodio y polimorfismos del gen de la enzima convertidora de angiotensina.<sup>35</sup> También la disminución de estrógenos en mujeres aumenta la sensibilidad a la sal en la post menopausia;<sup>36</sup> c) aumento de la actividad simpática: en este grupo de pacientes la concentración de norepinefrina es más alta que en controles jóvenes.

Existen dos entidades clínicas, especialmente frecuentes en este grupo de pacientes y que dificultan el diagnóstico y decisión de manejo. La primera de ellas es la hipertensión de bata blanca, la cual se sospecha cuando el paciente presenta un aumento en la presión arterial en

el consultorio, sin hallazgos de daño a órgano blanco. La segunda entidad es la hipertensión enmascarada, que se debe sospechar cuando existe daño a órgano blanco y la presión arterial en el consultorio se encuentra normal. En ambas condiciones es indispensable ayudarlos con la medición ambulatoria de la presión arterial.

Una entidad que representa también dificultades en su identificación es la pseudohipertensión la cual se caracteriza por cifras altas de presión arterial tanto en el consultorio como en las mediciones ambulatorias, sin evidencia de daño a órgano blanco. La confirmación de esta entidad puede requerir incluso mediciones intra-arteriales.

La presentación más común en pacientes ancianos es la Hipertensión Arterial Sistólica aislada, representa entre 60 y 80% de los casos y su presencia aumenta entre dos y cuatro veces la morbilidad y mortalidad cardiovascular.<sup>37</sup>

### *Retos del manejo de la presión arterial*

A pesar que el paciente mayor de 65 años con diagnóstico de HAS, tiene una mejor percepción de la necesidad de tratamiento, en muchas ocasiones existen factores que dificultan el apego principalmente por efectos adversos de los medicamentos o por la necesidad de ayuda para tomarlos según lo prescrito. Entre los efectos adversos de mayor impacto clínico, es la hipotensión ortostática. Su presencia es un factor indepen-

diente para mortalidad y su prevalencia aumenta con la edad, llegando a ser hasta de 20%.<sup>38</sup> Su importancia radica en el aumento de la fragilidad del paciente, en particular aumentando el riesgo de caídas, las cuales pueden ser fatales en este grupo. Los pacientes con medicamentos como  $\alpha$ -bloqueadores o diuréticos, están en mayor riesgo de presentar esta entidad. Los  $\alpha$ -bloqueadores son especialmente frecuentes en pacientes con hiperplasia prostática, por lo que se debe preguntar de una manera dirigida sobre los síntomas relacionados.

Otro aspecto que dificulta el manejo de estos pacientes es la polifarmacia, en particular el uso de anti-inflamatorios no esteroideos. Otros fármacos que dificultan el control de la presión arterial son: esteroides, antidepresivos, antigripales y anti-migrañosos.<sup>39</sup>

### *Objetivos de manejo de la presión arterial*

El manejo óptimo de estos pacientes ha sido motivo de un amplio debate y a través del tiempo hemos visto como las cifras "meta" han cambiado tanto hacia la baja como a la alza. Por el momento creemos que los planteamientos realizados en la octava reunión Joint National Committee (JNC-8) son los más adecuados, aunque como siempre existe mucho campo para continuar investigando al respecto.

La primera recomendación, la cual cuenta con un grado A de evidencia (máxima) comenta que en pacientes

adultos  $\geq 60$  años se debe iniciar tratamiento farmacológico con presión arterial sistólica (PAS)  $\geq 150$  mmHg y diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg. El objetivo del tratamiento será una PAS  $< 150$  mmHg y PAD  $< 90$  mmHg. Como una recomendación adicional, en pacientes con PAS  $< 140$  mmHg la cual no presenta síntomas de intolerancia (mareo, náusea, caídas, etc), se podrá continuar con la misma dosis sin ajuste.<sup>40</sup> La intención de dichas recomendaciones, en consonancia con lo expuesto en este mismo artículo, es aumentar el número de pacientes controlados evitando que por motivos de optimización del manejo presenten efectos secundarios, impactando positivamente en el apego y evitando morbilidad asociada al tratamiento farmacológico.

En poblaciones con mayor riesgo de progresión de ERC, como lo son los mismos con TFG por debajo de 60 ml/min y/o DM, estos deben iniciar terapia farmacológica con PAS  $\geq 140$  mmHg o PAD  $\geq 90$  mmHg con el objetivo de tener una PAS  $< 140$  mmHg y PAD  $< 90$  mmHg. Estas recomendaciones en el consenso JNC-8 tienen un grado de evidencia E.<sup>40</sup>

### *Tratamiento de la HAS*

Uno de los primeros aspectos recomendados de manera casi generalizada, es el cambio de estilo de vida. Estos cambios siempre se deben ponderar en el adulto mayor. La reducción de peso es una de las medidas más eficaces, por

cada 10 kg de pérdida disminuye de 5 a 20 mmHg la HAS. Sin embargo, en este grupo de pacientes es de peor pronóstico la desnutrición que el mismo sobrepeso. Incluso por calidad de vida es importante ponderar esta recomendación. Otro aspecto ampliamente recomendado es la actividad física, suspensión del tabaquismo y la restricción de sal y alcohol.<sup>40</sup> Los pacientes ancianos tienden a ser más sensibles a la restricción de sal que los pacientes más jóvenes, esta reducción puede llegar a ser de 5.3 ( $\pm 1.5$  mmHg) de HAS y 3.4 ( $\pm 0.8$  mmHg).<sup>41</sup>

El tratamiento farmacológico, se debe establecer una vez que no se haya alcanzado la meta de presión arterial con las medidas no farmacológicas. En caso que se encuentren estas cifras de presión arterial por arriba de 20 mmHg en la sistólica o 10 mmHg en la diastólica, se puede iniciar con dos fármacos.<sup>42</sup> Esto significa que en los pacientes ancianos, con cifras por arriba de 170 mmHg de PAS y/o 100 mmHg de PAD ameritaría el inicio con dos fármacos anti-hipertensivos.

Existen tres clases de anti-hipertensivos que se consideran como primera línea en este grupo de pacientes: a) diuréticos (tiazídicos a dosis bajas) b) Inhibidores de canales de calcio (ICC) de acción prolongada (dihidropiridínicos) c) Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores de receptores de Angiotensina (ARA).

Existen además recomendaciones específicas, según los factores de riesgo.

Para pacientes con ERC: iniciar o adicionar al tratamiento un IECA o ARA. Para pacientes de raza negra se recomienda iniciar tratamiento con diuréticos tiazídicos o con ICC, mientras que para las otras razas la recomendación es iniciar con diuréticos, IECA (o ARA) o bien con ICC. Esta última recomendación es incluyendo a los pacientes con DM.<sup>40</sup>

Los diuréticos, en particular los tiazídicos, han demostrado disminuir la mortalidad cardiovascular y los eventos vasculares cerebrales (EVC) en pacientes ancianos.<sup>43</sup> No existen estudios en los que se compare de manera prospectiva la eficacia de la hidroclorotiazida y de la clortalidona. Debido a su mecanismo de acción y farmacocinética, se recomienda la clortalidona en pacientes con hipertensión resistente, sin embargo se debe tener precaución con las alteraciones electrolíticas, especialmente hiponatremia.

Los ICC dihidropiridínicos, son medicamentos bien tolerados y con buena potencia. Su eficacia en pacientes ancianos quedó demostrada en el estudio Syst-Eur el cual fue terminado prematuramente debido a una reducción significativa de EVC en el grupo de ICC.<sup>44</sup> Los efectos adversos más reportados son edema, cefalea e hipotensión postural. Los ICC no dihidropiridínicos, se deben de evitar, debido a que están relacionados con bloqueos cardíacos, principalmente en pacientes ancianos.

Los IECA y ARA son medicamentos de primera línea en pacientes ancianos

con diabetes mellitus y/o nefropatía. Existe una gran evidencia de su contribución en la reducción del riesgo cardiovascular y evitando progresión de ERC, incluyendo en pacientes ancianos.<sup>45,46</sup> El beneficio entre IECA y ARA es equivalente. Dentro de los efectos adversos más importantes están la hiperkalemia y la lesión renal aguda. Es muy importante cuando se toma la decisión de iniciar estos medicamentos, el monitorizar creatinina y potasio de siete a 10 días posterior a su inicio.

En este momento y a la luz de nuevas evidencias, no existe justificación de combinar IECA y ARA. Además de no presentar beneficios adicionales, existe una mayor incidencia de efectos adversos, en especial lesión renal aguda e hiperkalemia.<sup>47</sup> La combinación de diuréticos,  $\beta$ -bloqueadores, IECA (o ARA) y antagonistas de la aldosterona puede realizarse en ausencia de hiperkalemia y lesión renal aguda.<sup>42</sup> No existe una combinación que haya demostrado mejores resultados en este grupo de pacientes, aunque algunos autores argumentan a favor tanto de IECA con diurético tiazídico y como de IECA con ICC.<sup>48</sup>

Los  $\beta$ -bloqueadores son fármacos que no son recomendados como primera línea. En el único consenso se establece que solo en pacientes con cardiopatía isquémica, se debe considerar.<sup>40</sup> Sin embargo, recientemente fue publicado un ensayo clínico controlado en el que se comparaba atenolol *versus* lisinopril en población con HAS e



hipertrofia ventricular izquierda en hemodiálisis. El estudio se terminó prematuramente debido a mejores resultados en el grupo de atenolol tanto en mortalidad cardiovascular como para hospitalizaciones.<sup>49</sup> A la luz de este estudio es necesario replantearse el papel de los  $\beta$  bloqueadores y probablemente considerarlos de primera línea en aquellos pacientes en hemodiálisis e hipertrofia ventricular izquierda.

Los bloqueadores de receptores  $\alpha$  no deben ser utilizados como primera línea, debido principalmente a su perfil de efectos adversos en pacientes ancianos.<sup>40</sup>

Como conclusión, la HAS en el paciente anciano es un padecimiento de alta prevalencia. Su adecuado control impacta en mortalidad, progresión de ERC y mantenimiento de la calidad de vida. Una vez establecido el diagnóstico, se deben tomar medidas no farmacológicas para el control de la PA. Si a pesar de ello la PA se encuentra por arriba de 150/90 mmHg es necesario instituir tratamiento farmacológico. La meta de tratamiento más aceptada en la actualidad son niveles de PA menores de 150/90 mmHg. El tratamiento farmacológico más aceptado es a base de diuréticos tiazídicos, IECA o ARA e ICC. La monitorización de efectos adversos, principalmente hipotensión ortostática, trastornos electrolíticos y lesión renal, es indispensable en este grupo de pacientes.

## Enfermedad renal crónica

Como se comentó al inicio de este artículo la prevalencia de ERC en los pacientes ancianos incrementa con la edad. Los factores de riesgo para ERC como HAS o DM aumentan también con la edad y su riesgo es acumulativo. Sin embargo las definiciones de ERC son basadas de manera primordial en fórmulas de estimación, las cuales pueden sobreestimar la prevalencia de ERC en este grupo de pacientes. La combinación de alta prevalencia y enfermedad subclínica es parte de la controversia. Algunos argumentan que la ERC en el anciano, es una epidemia no reconocida la cual está asociada a un aumento en el riesgo cardiovascular, deterioro funcional y mortalidad. Por otro lado se argumenta que esta prevalencia aumentada se debe a una definición recientemente estandarizada y que no separa de una manera clara la ERC de una declinación normal de la TFG (riñón senescente). Otro argumento es la falta de validación de las fórmulas de estimación en este grupo de pacientes lo que lleva a sobre estimar la prevalencia de ERC.<sup>50</sup>

### *Definición y clasificación de la ERC*

En el año 2002 la National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) publicaron sus guías de práctica clínica y se estandarizó la definición de ERC. Se dividió esta entidad en cinco estadios. La definición de ERC se

estableció como la TFGe menor a 60 ml/min (estadios menores al tres) y en el caso de estadios uno y dos, se requería la presencia de otro marcador de ERC como albuminuria, enfermedad glomerular o alteraciones ultrasonográficas. Todas estas afecciones con persistencia de al menos tres meses.<sup>51</sup> Uno de los aspectos importantes de estas clasificaciones son que se basan en buena parte en la creatinina sérica (dado que las fórmulas de estimación la incluyen como principal variable). En el paciente anciano la distribución de la creatinina es menor debido a la disminución en la masa muscular. De este modo, una cifra de creatinina relativamente baja, puede representar una verdadera disfunción. Las fórmulas de estimación ayudan a desenmascarar esta posibilidad. Uno de los aspectos más importantes para cualquier marcador de ERC, incluyendo TFG baja o albuminuria, es que requieren persistencia en el tiempo. Se tiene claro, que la prevalencia de ERC disminuye cuando se realizan mediciones repetidas de dichos marcadores.<sup>52</sup>

Recientemente se propuso una nueva clasificación de la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO).<sup>53</sup> Al igual que KDOQI, requiere de la persistencia de los signos de daño renal al menos por tres meses. La clasificación se basa en tres puntos: 1) Presencia o ausencia de enfermedad sistémica (ej: DM2, lupus etc) y localización de la afectación patológica observada o probable (ej glomerular, intersticial, vascular, quística o congénita). 2) Clasificación en

base a la TFGe la cual es la misma que KDOQI y 3) Clasificación de albuminuria (tabla 1). El motivo por el cual dividir tanto TFG como albuminuria, es que cada uno de estos aspectos tiene independencia pronóstica para ERC.

La iniciativa KDIGO no recomienda una fórmula de estimación específica, sin embargo, si tiene cierta tendencia por recomendar la fórmula del estudio Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).<sup>54</sup> Parte del motivo para la creación de esta fórmula es que la previamente utilizada MDRD infra-estima la TFG con lo que se podía producir un aumento ficticio en la prevalencia de la ERC. La fórmula CKD-EPI demostró disminuir este sesgo, pero no en los ancianos, en ellos CKD-EPI tiende a clasificar más individuos en ERC.<sup>55</sup> Para aminorar este sesgo, las guías KDIGO recomiendan que en los pacientes con TFGe entre 45 y 60 ml/min, sin otro hallazgo de ERC, se utilice una fórmula de estimación con cistatina C. En caso que su estimación sea por debajo de 60 ml/min, se confirma el diagnóstico de ERC. La cistatina C es una proteína (inhibidor de cistein proteasa) producida por células nucleadas. Su producción no es dependiente de la masa muscular, edad, sexo o raza. Aunque las enfermedades tiroideas, la inflamación y el uso de esteroides, si la afectan. Uno de los problemas con el uso de la cistatina C es su disponibilidad la cual se espera que aumente en los próximos años.

Tabla 1  
Clasificación KDIGO de ERC

Estadios TFG	TFG (ml/min(1.73 m <sup>2</sup> ))	Terminología
G1	>90	Normal o alta
G2	60-89	Deterioro leve
G3a	45-59	Deterioro leve a moderado
G3b	30-44	Deterioro moderado a grave
G4	15-29	Deterioro grave
G5	<15	Falla renal
Estadios de Albuminuria	Albuminuria (mg/24hrs o mg/g)*	Terminología
A1	<30	Normal o incremento leve
A2	30-299	Incremento moderado
A3	≥300	Incremento severo

\*Albuminuria calculada con relación albuminuria-creatinuria o albuminuria en orina de 24 hrs.

*Manejo para evitar la progresión de ERC*

Como ya se mencionó la HAS y la DM son los principales factores de riesgo para la progresión de la ERC. Otros factores de riesgo son: la obesidad, tabaquismo, hiperuricemia, dislipidemia, insuficiencia cardiaca o cardiopatía isquémica.

La HAS es el factor de riesgo para mortalidad cardiovascular y progresión de ERC más prevalente en pacientes ancianos. Previamente, en este mismo artículo, hemos ahondado en el diagnóstico y manejo de esta entidad.

La DM es la principal causa de ERC en el mundo. El buen control glucémico impacta para prevenir las complicaciones macrovasculares incluyendo la nefropatía. Los principales estudios han demostrado disminución en la progresión de microalbuminuria a macroalbuminuria con el buen control glucémico.<sup>56</sup> Estos beneficios deben ser ponderados con los riesgos de efectos adversos, principalmente hipoglucemia en pacientes ancianos. Este riesgo de hipoglucemia

es más pronunciado con ERC. Estos episodios de hipoglucemia aumentan el riesgo de mortalidad principalmente por arritmias.<sup>57</sup> Debido a estos riesgos, las guías KDIGO recomiendan en pacientes con ERC un nivel de HbA1c por debajo de 7% mientras que en pacientes con comorbilidades importantes y una expectativa de vida baja se recomienda un nivel de HbA1c por arriba de 7%.<sup>53</sup>

### *Pronóstico de la ERC*

Aunque la ERC es mucho más frecuente en pacientes ancianos, estos tienen una menor posibilidad de progresar a ERCT. Esto es debido tanto a la menor tasa de progresión como a la alta mortalidad que se presenta previo al inicio de terapia sustitutiva.<sup>58</sup> Para que el riesgo de llegar a ERCT sea mayor que el de morir, se requiere una TFG menor de 45 ml/min en un grupo de edad entre 18 y 45 años; en pacientes entre 65 y 84 años, se requiere una TFG de 15 ml/min, mientras que en mayores de 85 años, siempre es más alta la probabilidad de morir que de llegar a ERCT.<sup>58</sup>

Tomando en cuenta a la ERC como factor de riesgo, los pacientes que la presentan tienen tres veces mayor riesgo de ser hospitalizados por infarto agudo al miocardio, evento vascular cerebral o arritmias.<sup>59</sup> Existen pocos estudios con el objetivo de disminuir el riesgo cardiovascular en estos pacientes. Tal es el caso del uso de estatinas, en el cual se encontró que disminuye el riesgo cardiovascular en estadios pre diálisis, sin

encontrar beneficio en los pacientes en terapia de sustitución renal.<sup>60</sup>

De mucha importancia es el deterioro cognitivo en este grupo de pacientes. La ERC incluyendo la sola albuminuria son un factor de riesgo para deterioro cognitivo.<sup>61</sup> El patrón de afectación es vascular, con alteraciones en la atención y las funciones ejecutivas. Se ha encontrado además deterioro en la velocidad de la marcha y memoria. En conjunto, tienen mayor riesgo de fragilidad lo que los pone en especial riesgo de mortalidad.<sup>62</sup>

Otro aspecto de gran relevancia es el riesgo elevado de fracturas que tienen los pacientes con ERC. De una manera temprana se observa un aumento del FGF-23 a lo que le sigue una disminución en la síntesis de 1-25(OH) vitamina D. Como consecuencia y en conjunto con las alteraciones electrolíticas que la acompañan (hiperfosfatemia e hipocalcemia), la hormona paratiroidea aumenta sus niveles. El manejo del hiperparatiroidismo debe ser llevado por un nefrólogo y los detalles sobrepasan los objetivos del presente artículo. Por último, en pacientes con estadios 3a y 3b el trastorno óseo más común es la osteoporosis, el cual debe ser tratado de la misma forma que los pacientes sin ERC, tomando en cuenta que la mayoría de los tratamientos a base de bifosfonatos, no se debe prescribir con TFG por debajo de 30 ml/min.<sup>50</sup>

Como conclusión, la ERC aumenta su prevalencia con la edad. El adecuado escrutinio y la identificación de factores

de riesgo, es indispensable para evitar el sobre-diagnóstico de esta entidad. Sin factores de riesgo concomitantes la ERC en el anciano es una entidad de baja progresión. El manejo se debe enfocar al control de los factores de riesgo siempre tomando en cuenta la calidad y expectativa de vida del paciente.

### *Terapia dialítica*

Debido al envejecimiento de la población mundial, la media de edad para inicio de terapia sustitutiva renal ha aumentado a través del tiempo. En Inglaterra en 1998 era de 63.8 años mientras que en el 2005 fue de 65.2 años.<sup>63</sup> La prevalencia de pacientes mayores de 75 años en diálisis ha aumentado casi de manera generalizada, aunque varía en forma importante entre los países. Bélgica, Francia y Suecia son los que tienen un mayor número de pacientes de esta edad, con la menor proporción en Japón, probablemente por el menor número de trasplantes en ese país.<sup>64</sup>

Las etiologías a las que se le atribuye la ERCT en ancianos es la HAS, enfermedad vascular y DM. Una alta proporción de pacientes se cataloga como etiología desconocida, la cual, lo más probable es que se deba a HAS o cambios vasculares. Es un grupo en riesgo de uropatía obstructiva la cual, contribuye como causa en 10% de los casos.<sup>64</sup>

En la mayoría de los países los pacientes ancianos se encuentran en he-

modiálisis. Las excepciones son Taiwan, Hong Kong y Francia en donde la diálisis peritoneal es utilizada con una mayor frecuencia (42% en Francia). En cuanto la sobrevida, ésta varía de manera considerable entre los países. En Canadá, en pacientes entre 75 y 79 años que inician terapia de sustitución, la media de sobrevida es de 3.2 años (IC 95% 3.0 a 3.3). La mayor sobrevida reportada es en Japón con una media de 5.4 años y la menor es en Australia y Nueva Zelanda con 1.6 años. Esta sobrevida ha aumentado a través del tiempo en 23% en la última década.<sup>65</sup> Es importante considerar que la mayor proporción en la mortalidad es en los tres meses posteriores al inicio de la terapia sustitutiva, lo cual habla del estado de salud con el que se llega a esta terapia.

### *Tipos de terapia de sustitución*

Las opciones de manejo en el paciente anciano con ERCT, son exactamente las mismas que otros grupos de edad. En general se puede dividir el manejo como conservador, cuando se decide no iniciar terapia de sustitución, y solamente dar tratamiento paliativo para los síntomas secundarios a la uremia. En caso que se decida iniciar alguna opción de sustitución renal, se tiene experiencia en hemodiálisis (HD) crónica intermitente (en un centro), hemodiálisis en casa, diálisis peritoneal (DP), terapias híbridas (HD y DP) y trasplante renal.

### *Hemodiálisis*

Es la forma más frecuente de sustitución renal en este grupo de pacientes. Esto es debido al poco requerimiento de participación del paciente y de los familiares en el tratamiento. Los aspectos técnicos, no difieren con respecto a otros grupos. Son pacientes que tienen mejor cumplimiento de metas como electrolitos (fósforo y potasio) y con ganancias bajas de peso interdialítico pero con altos índices de desnutrición. Aunque la principal desventaja de esta modalidad de tratamiento es el traslado a la unidad de hemodiálisis, este representa una oportunidad de interacción social.<sup>66</sup>

Uno de los aspectos del tratamiento óptimo del paciente en hemodiálisis es el acceso vascular. Los pacientes ancianos tienen ciertas particularidades. Cada procedimiento tiene un índice de complicaciones mayor, hasta en 32% de los pacientes mayores de 80 años a los que se colocó una fístula arteriovenosa (FAVI) anticipada murieron antes de utilizarla.<sup>67</sup>

Aunque ha sido motivo para un amplio debate, se ha consensuado que la decisión de colocar FAVI en este grupo de pacientes, se basa en la expectativa de vida. Hay grupos que argumentan que con tan solo una expectativa de seis meses es suficiente, mientras que otros sugieren una expectativa de uno a dos años.<sup>67,68</sup>

El motivo para que una menor proporción de estos pacientes no tengan FAVI, no es solo la edad o por decisión

del nefrólogo. Otros motivos como un menor índice de maduración y una sobrevivida menor de la FAVI, también contribuyen a esta observación. De esta manera, el colocar una FAVI o injerto vascular depende principalmente de la esperanza de vida, y en caso que se decida no realizarlo, se debe colocar un catéter tunelizado como acceso vascular.

### *Diálisis peritoneal*

Esta técnica de sustitución renal, se ha utilizado de manera exitosa en pacientes ancianos. De hecho, países como Francia tienen una mayor proporción de pacientes con esta modalidad. Entre los argumentos por los que se aboga por la DP sobre la hemodiálisis, son principalmente los concernientes a calidad de vida. En específico el evitar traslados, la mejor tolerancia cardiovascular y el que se ajuste los horarios de la terapia sustitutiva a las necesidades tanto del paciente como de los cuidadores, son los principales argumentos. Se ha encontrado, sin embargo, en algunos estudios que la mortalidad en estos pacientes es mayor en DP comparado con HD.<sup>69</sup> Sin embargo en una cohorte francesa de 1613 pacientes en DP mayores de 75 años, se encontró una media de sobrevivida de dos años, en la cual, la edad no fue un factor independiente que afectara la sobrevivida.<sup>70</sup> A este respecto hay un sesgo importante de preferir DP para aquellos pacientes con importante afectación cardiovascular.

Uno de los aspectos más importantes en el paciente en DP es la prevención de peritonitis. En los estudios más recientes no se ha demostrado que la edad sea un factor de riesgo para presentar esta entidad. Sin embargo, el riesgo de morir por episodio de peritonitis si se encuentra incrementado.<sup>71</sup>

### *Otras consecuencias de la terapia sustitutiva*

Diversos estudios han demostrado el impacto funcional y cognitivo en pacientes de reciente inicio de terapia sustitutiva. La causa de este deterioro no se conoce del todo. En pacientes en HD, es característico el periodo de debilidad posterior a cada sesión. Estos periodos alteran la dinámica familiar y obligan a disminuir la actividad del paciente. Otro de los aspectos que puede impactar en el deterioro, es la inmovilidad "obligada" durante la duración de cada sesión. Todos estos aspectos aumentan la fragilidad del paciente y su riesgo de caídas.<sup>64, 65</sup>

El deterioro cognitivo también presenta una prevalencia muy elevada en este grupo de pacientes, 77% en HD y 67% en DP, presentan alguna alteración cognitiva.<sup>72</sup> Se ha encontrado que estas alteraciones cognitivas se presentan de mayor intensidad durante la primera hora post-hemodiálisis, mejorando subsecuentemente. Esto sugiere alteraciones de la perfusión cerebral las cuales pueden ser consecuencia de cambios vasculares que evitan una compensación adecuada.<sup>73</sup> Desafortunadamente

no ha habido medidas terapéuticas que disminuyan la presencia o la progresión de estas alteraciones.

Las alteraciones cognitivas y físicas que presentan estos pacientes, tienen consecuencias claras en calidad de vida y en mortalidad. La correcta identificación de estas alteraciones es indispensable para el adecuado manejo de estos pacientes. La asesoría geriátrica es parte fundamental para su identificación temprana. El plantear objetivos de tratamiento, el conocimiento del estilo de vida y los valores del paciente, en conjunto con una valoración de la fuerza, marcha, equilibrio, función sensorial, depresión, nutrición, herramientas de comunicación, son solo algunos aspectos que impactan de manera importante.

### *Decisión clínica en el paciente anciano con ERCT*

La decisión de iniciar terapia de sustitución depende de criterios ya conocidos como disminución de la TFG, síndrome urémico, alteraciones electrolíticas entre otras. Sin embargo, en el paciente anciano se agrega un grado mayor de complejidad, debido a la necesidad de contextualizar dichos criterios. El estado funcional, comorbilidades, síndromes geriátricos y los valores personales son solo una parte de los factores que intervienen en esta decisión.

El inicio de terapia sustitutiva se asocia a pérdida de la independencia,

deterioro funcional, aumento de la morbilidad y mortalidad en el paciente anciano.<sup>74</sup>

Los síndromes geriátricos más prevalentes posterior al inicio de terapia sustitutiva son fragilidad, deterioro funcional y cognitivo. La fragilidad, definida por la escala *Fried Frailty Screening Tool*, puede ser confundida fácilmente con el síndrome urémico, lo que provoca que estos pacientes inicien sustitución renal de una manera anticipada. Estos pacientes tienen un riesgo aumentado de hospitalización y muerte.<sup>75</sup>

El deterioro funcional posterior al inicio de terapia sustitutiva se presenta hasta en 30% de los pacientes ancianos. Este deterioro se manifiesta por aumento de la dependencia al cuidador y la necesidad de traslado a una casa de asistencia. Existen factores independientes asociados a la pérdida del estado funcional pre-diálisis, estos son: edad, raza blanca, enfermedad cerebrovascular, demencia, hipoalbuminemia (<3.5 mg/dL) y hospitalización al tiempo de inicio de diálisis.<sup>76</sup>

### *Guías de decisión clínica*

Los pacientes ancianos con ERCT o terapia sustitutiva tienen el curso clínico de cualquier enfermedad crónica, en la que se disminuye la expectativa de vida en comparación a controles de su misma edad, deterioro progresivo, hospitalizaciones repetidas, aumento de

comorbilidades y estrés de los cuidadores. Es indispensable que el paciente y la familia conozcan de una manera clara su expectativa tanto de vida como de funcionalidad. A partir de esto, tomar una decisión informada de las dos opciones de tratamiento: conservador o inicio de terapia sustitutiva.

Esta decisión se debe tomar en base a cuatro factores: indicación médica, preferencias del paciente, calidad de vida y contexto familiar/social.

Uno de los puntos más importantes para tomar una decisión adecuada es conocer el pronóstico del paciente. Se debe conocer la "edad funcional" mediante escalas de estado funcional, cognitivo, fragilidad y de comorbilidad.<sup>77</sup> Aunque esta escala no está validada en pacientes con ERC, puede ayudar a orientar la decisión (tabla 2).

En este punto se debe tomar en cuenta y platicar con el paciente aspectos como la cirugía para colocación del acceso, la duración del tratamiento (indefinido), tiempo de sesión, transporte a la unidad de hemodiálisis y hospitalizaciones frecuentes. Aunque el tratamiento conservador se relaciona con una disminución en la sobrevida del paciente, este tiene beneficios en calidad de vida, reduciendo el número de hospitalizaciones y con un mayor índice de muertes ocurridas en el hogar.<sup>78</sup> De hecho, en ciertos grupos, en especial con cardiopatía isquémica o comorbilidades importantes, no hay diferencia en sobrevida.<sup>78</sup>



Tabla 2. Edad funcional

Edad funcional	Descripción clínica	Características	Recomendación
Saludable	Pocas hospitalizaciones Buena calidad de vida	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ EFK: ≥80</li> <li>→ Independencia en AVD</li> <li>→ Sin síndromes geriátricos</li> <li>→ Sin fragilidad</li> <li>→ Respuesta "sí" a pregunta sorpresiva</li> </ul>	→ Diálisis o trasplante renal
Vulnerable o intermedio	→ Hospitalizaciones frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ EFK: 50-80</li> <li>→ Dependiente en una AVD</li> <li>→ Test de comorbilidad (CCL 5-7), REIN score &lt;9</li> <li>→ 1-2 Síndromes geriátricos</li> <li>→ 1-2 criterios de fragilidad</li> <li>→ Respuesta poco clara a pregunta sorpresa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Candidato a terapia sustitutiva</li> <li>→ Intervención geriátrica para optimización de factores adversos.</li> </ul>
Frágil	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Susceptible a malos desenlaces</li> <li>→ Alto riesgo de hospitalización</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ EFK &lt;50</li> <li>→ Dependiente en &gt;2 AVD</li> <li>→ Respuesta "No" a pregunta sorpresiva</li> <li>→ Altas calificaciones en comorbilidad (CCL ≥8), escala REIN ≥9</li> <li>→ ≥ 2 síndromes geriátricos</li> <li>→ Fragilidad física</li> <li>→ Disfunción cognitiva</li> </ul>	→ No iniciar terapia sustitutiva o periodo corto de prueba

Escala de funcionalidad de Karnofsky: 100: normal, sin quejas y sin evidencia de alteraciones; 80: actividad normal con esfuerzo, algunos síntomas y signos de enfermedad; 50: requiere ayuda considerable y cuidados médicos frecuentes. Abreviaturas: AVD= actividades de la vida diaria; CCI= Índice de comorbilidad de Charlson; EFK= Escala Funcional de Karnofsky; escala REIN: Escala Renal Epidemiology and Information Network Prognosis.

Fragilidad física: Tres o más de los siguientes criterios: pérdida de peso no intencionada mayor de 4 kg en el último año, cansancio importante reportado por el paciente, debilidad, velocidad baja de marcha y baja actividad física.

Se debe preguntar por aspectos relacionados a la calidad de vida, lo cual, se debe contextualizar con las preferencias y valores del paciente. Otros factores como el social, financiero, psicológico y espiritual influyen también en la decisión.<sup>77</sup>

En caso que la decisión de iniciar terapia sustitutiva no sea del todo clara, se puede proponer un tiempo de prueba y un tiempo para revaloración de los beneficios obtenidos. Existen guías del Renal Physicians Association las cuales ayudan a orientar esta decisión.<sup>79</sup>

En los casos que se puede suspender o nunca iniciar terapia sustitutiva son:

- a) Decisión voluntaria del paciente, cuando este cuenta con facultades mentales suficientes para tomar esa determinación.
- b) En pacientes sin capacidad de decisión y con una manifestación oral o escrita de voluntad anticipada.
- c) Paciente con daño neurológico irreversible que afecte de manera profunda sus funciones cognitivas y sensoriales.
- d) Paciente con enfermedad terminal distinta a la renal.
- e) La terapia sustitutiva no puede administrarse por causas de seguridad, como inestabilidad hemodinámica o alteraciones conductuales importantes.

En estas mismas guías se propone una escala para identificar pacientes con mal pronóstico para iniciar terapia sustitutiva:

- f) Pobre estado funcional (EFK <40: requiere de cuidados especiales y asistencia).
- g) Desnutrición grave (albúmina <2 g/dL)
- h) Score alto de comorbilidad (Índice de Charlson  $\geq 8$ ).
- i) Respuesta "Sí" a la pregunta sorpresiva (¿Se sorprendería si el paciente muriera en el transcurso del siguiente año?).

Tomando en cuenta todos estos factores y en conjunto con el paciente y familia, se puede tomar una mejor decisión y más informada.

### Cuidados paliativos

Los cuidados paliativos, no son sinónimo de no atención. Deben estar enfocados a mejorar la calidad de vida del paciente y de la familia. Principalmente se debe evitar el dolor o la disnea además de asesoría psicológica y espiritual. Es indispensable el apoyo multidisciplinario el cual debe incluir la asesoría geriátrica:

- a) Tratamiento y prevención de síndromes geriátricos.

- b) Tratamiento médico de complicaciones renales (hipertensión, anemia, etc.)
- c) Asesoría del paciente y familiares cuando exista progresión de la enfermedad.
- d) Referencia hospitalaria cuando se requiera.

Los síntomas más referidos por los pacientes con ERCT sin terapia sustitutiva, es dolor (50-79%), debilidad, disnea, insomnio y prurito.

Es importante la comunicación constante con el paciente y la familia. En este aspecto, la identificación del momento en que se acerca la muerte es indispensable. El deterioro funcional, disminución de apetito, hospitalizaciones repetidas, la intolerancia a la ultrafiltración en HD son solo algunos aspectos entre otros que nos alertan de esta importante etapa.

## Conclusiones

Ante el creciente aumento de la población geriátrica, la familiarización con la enfermedad renal en esta etapa es indispensable. La progresión de la ERC en estos pacientes es variable y depende más de comorbilidades que de la propia edad. En este aspecto, la adecuada asesoría nefrológica evitará la progresión de la ERC. El adecuado manejo de la presión arterial no solo impacta de manera muy importante en la morbilidad, mortalidad y calidad de vida del paciente. Por último la decisión de iniciar y suspender terapia de sustitución renal, requiere de una visión amplia de aspectos fisiológicos, psicológicos y sociales. La adecuada comunicación entre el médico nefrólogo, paciente y familia es indispensable. La alta prevalencia de síndromes geriátricos en este grupo de pacientes obliga a un abordaje multidisciplinario en que se debe incluir la asesoría geriátrica.

## Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Estadísticas por país. (Accessed 29 de enero de 2014, at <http://apps.who.int/gho/data/view.country.13600>)
2. From the Centers for Disease Control and Prevention. "Public health and aging: trends in aging--United States and worldwide". *JAMA* 2003;289:1371-3.
3. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, et al. "United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States". *Am J Kidney Dis* 2012;59:A7, e1-420.
4. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. "Prevalence of chronic kidney disease in the United States". *JAMA* 2007;298:2038-47.

5. McLachlan MS, Guthrie JC, Anderson CK, Fulker MJ. "Vascular and glomerular changes in the ageing kidney". *J Pathol* 1977;121:65-78.
6. Hollenberg NK, Adams DF, Solomon HS, Rashid A, Abrams HL, Merrill JP. "Senescence and the renal vasculature in normal man". *Circ Res* 1974;34:309-16.
7. Thomas MC, Tikellis C, Burns WM, et al. "Interactions between renin angiotensin system and advanced glycation in the kidney". *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2976-84.
8. Cogan MG. "Angiotensin II: a powerful controller of sodium transport in the early proximal tubule". *Hypertension* 1990;15:451-8.
9. Ma LJ, Nakamura S, Aldigier JC, et al. "Regression of glomerulosclerosis with high-dose angiotensin inhibition is linked to decreased plasminogen activator inhibitor-1". *J Am Soc Nephrol* 2005;16:966-76.
10. Weinstein JR, Anderson S. "The aging kidney: physiological changes". *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17:302-7.
11. Gagliano N, Arosio B, Santambrogio D, et al. "Age-dependent expression of fibrosis-related genes and collagen deposition in rat kidney cortex". *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:B365-72.
12. Kanasaki K, Kitada M, Koya D. "Pathophysiology of the aging kidney and therapeutic interventions". *Hypertens Res* 2012;35:1121-8.
13. Yang H, Fogo AB. "Cell senescence in the aging kidney". *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1436-9.
14. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. "Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age". *J Am Geriatr Soc* 1985;33:278-85.
15. Davies DF, Shock NW. "Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males". *J Clin Invest* 1950;29:496-507.
16. McLachlan M, Wasserman P. "Changes in sizes and distensibility of the aging kidney". *Br J Radiol* 1981;54:488-91.
17. Kasiske BL, Umen AJ. "The influence of age, sex, race, and body habitus on kidney weight in humans". *Arch Pathol Lab Med* 1986;110:55-60.
18. Rule AD, Amer H, Cornell LD, et al. "The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults". *Ann Intern Med* 2010;152:561-7.
19. Hughson M, Farris AB, 3rd, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF. "Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight". *Kidney Int* 2003;63:2113-22.
20. Cohen MP, Ku L. "Age-related changes in sulfation of basement membrane glycosaminoglycans". *Exp Gerontol* 1983;18:447-50.
21. Lindeman RD, Lee TD, Jr., Yiengst MJ, Shock NW. "Influence of age, renal disease, hypertension, diuretics, and calcium on the antidiuretic responses to suboptimal infusions of vasopressin". *J Lab Clin Med* 1966;68:206-23.
22. Hsu RK, McCulloch CE, Dudley RA, Lo LJ, Hsu CY. "Temporal changes in incidence of dialysis-requiring AKI". *J Am Soc Nephrol* 2013;24:37-42.
23. Feest TG, Round A, Hamad S. "Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study". *BMJ* 1993;306:481-3.

24. Hsu CY, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordonez JD, Go AS. "Nonrecovery of kidney function and death after acute on chronic renal failure". *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:891-8.
25. Chronopoulos A, Rosner MH, Cruz DN, Ronco C. "Acute kidney injury in elderly intensive care patients: a review". *Intensive Care Med* 2010;36:1454-64.
26. Schmitt R, Coca S, Kanbay M, Tinetti ME, Cantley LG, Parikh CR. "Recovery of kidney function after acute kidney injury in the elderly: a systematic review and meta-analysis". *Am J Kidney Dis* 2008;52:262-71.
27. Rosner MH. "Acute kidney injury in the elderly". *Clin Geriatr Med* 2013;29:565-78.
28. Pascual J, Liano F. "Causes and prognosis of acute renal failure in the very old. Madrid Acute Renal Failure Study Group". *J Am Geriatr Soc* 1998;46:721-5.
29. Association RP. *Shared decision making in the appropriate initiation of and withdrawal from dialysis*. 2010 ed. Rockville, Maryland: Renal Physician Association 2010.
30. Akposso K, Hertig A, Couprie R, et al. "Acute renal failure in patients over 80 years old: 25-year's experience". *Intensive Care Med* 2000;26:400-6.
31. Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. "Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002". *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1143-50.
32. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. "Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies". *Lancet* 2002;360:1903-13.
33. Ostchega Y, Dillon CF, Hughes JP, Carroll M, Yoon S. "Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004". *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1056-65.
34. Dao HH, Essalihi R, Bouvet C, Moreau P. "Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis: impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension". *Cardiovasc Res* 2005;66:307-17.
35. Caprioli J, Mele C, Mossali C, et al. "Polymorphisms of EDNRB, ATG, and ACE genes in salt-sensitive hypertension". *Can J Physiol Pharmacol* 2008;86:505-10.
36. Hernandez Schulman I, Raij L. "Salt sensitivity and hypertension after menopause: role of nitric oxide and angiotensin II". *Am J Nephrol* 2006;26:170-80.
37. Young JH, Klag MJ, Muntner P, Whyte JL, Pahor M, Coresh J. "Blood pressure and decline in kidney function: findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)". *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2776-82.
38. Applegate WB, Davis BR, Black HR, Smith WM, Miller ST, Burlando AJ. "Prevalence of postural hypotension at baseline in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) cohort". *J Am Geriatr Soc* 1991;39:1057-64.
39. Johnson AG. "NSAIDs and blood pressure. Clinical importance for older patients". *Drugs Aging* 1998;12:17-27.
40. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. "2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to

- the Eighth Joint National Committee (JNC 8)". *JAMA* 2013.
41. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, et al. "Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group". *JAMA* 1998;279:839-46.
  42. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. "ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension". *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2037-114.
  43. "Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group". *JAMA* 1991;265:3255-64.
  44. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. "Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators". *Lancet* 1997;350:757-64.
  45. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. "Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy". *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
  46. Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G. "ACE inhibitors to prevent end-stage renal disease: when to start and why possibly never to stop: a post hoc analysis of the REIN trial results. Ramipril Efficacy in Nephropathy". *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2832-7.
  47. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. "Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy". *N Engl J Med* 2013;369:1892-903.
  48. Turgut F, Yesil Y, Balogun RA, Abdel-Rahman EM. "Hypertension in the elderly: unique challenges and management". *Clin Geriatr Med* 2013;29:593-609.
  49. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Abraham TN, Tegegne GG. "Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial". *Nephrol Dial Transplant* 2014.
  50. Maw TT, Fried L. "Chronic kidney disease in the elderly". *Clin Geriatr Med* 2013;29:611-24.
  51. "K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification". *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
  52. Brook MO, Bottomley MJ, Mevada C, et al. "Repeat testing is essential when estimating chronic kidney disease prevalence and associated cardiovascular risk". *QJM* 2012;105:247-55.
  53. Stevens PE, Levin A. "Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline". *Ann Intern Med* 2013;158:825-30.

54. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, *et al.* "A new equation to estimate glomerular filtration rate". *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
55. Schold JD, Navaneethan SD, Jolly SE, *et al.* "Implications of the CKD-EPI GFR estimation equation in clinical practice". *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:497-504.
56. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, *et al.* "Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes". *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
57. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, *et al.* "Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease". *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1121-7.
58. O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, *et al.* "Age affects outcomes in chronic kidney disease". *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2758-65.
59. Fried LF, Shlipak MG, Crump C, *et al.* "Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals". *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1364-72.
60. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GF. "Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis". *Ann Intern Med* 2012;157:263-75.
61. Weiner DE, Bartolomei K, Scott T, *et al.* "Albuminuria, cognitive functioning, and white matter hyperintensities in homebound elders". *Am J Kidney Dis* 2009;53:438-47.
62. Murray AM. "Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden". 2008;15:123-32.
63. Farrington K, Rao R, Gilg J, Ansell D, Feest T. "New adult patients starting renal replacement therapy in the UK in 2005 (chapter 3)". *Nephrol Dial Transplant* 2007;22 Suppl 7:vii11-29.
64. Malavade T, Sokwala A, Jassal SV. "Dialysis therapies in older patients with end-stage renal disease". *Clin Geriatr Med* 2013;29:625-39.
65. Kurella M, Covinsky KE, Collins AJ, Chertow GM. "Octogenarians and nonagenarians starting dialysis in the United States". *Ann Intern Med* 2007;146:177-83.
66. Kutner NG, Jassal SV. "Quality of life and rehabilitation of elderly dialysis patients". *Semin Dial* 2002;15:107-12.
67. Vachharajani TJ, Moossavi S, Jordan JR, Vachharajani V, Freedman BI, Burkart JM. "Re-evaluating the Fistula First Initiative in Octogenarians on Hemodialysis". *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1663-7.
68. Moist LM, Lok CE, Vachharajani TJ, *et al.* "Optimal hemodialysis vascular access in the elderly patient". *Semin Dial* 2012;25:640-8.
69. Jassal SV, Watson D. "Offering peritoneal dialysis to the older patient: medical progress or waste of time?" *Semin Nephrol* 2011;31:225-34.
70. Castrale C, Evans D, Verger C, *et al.* "Peritoneal dialysis in elderly patients: report from the French Peritoneal Dialysis Registry (RDPLF)". *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:255-62.
71. Nessim SJ, Bargman JM, Austin PC, Story K, Jassal SV. "Impact of age on peritonitis risk in peritoneal dialysis patients: an era effect". *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:135-41.
72. Kalirao P, Pederson S, Foley RN, *et al.* "Cognitive impairment in peritoneal dialysis patients". *Am J Kidney Dis* 2011;57:612-20.

73. Sarnak MJ, Tighiouart H, Scott TM, et al. "Frequency of and risk factors for poor cognitive performance in hemodialysis patients". *Neurology* 2013;80:471-80.
74. Jassal SV, Chiu E, Hladunewich M. "Loss of independence in patients starting dialysis at 80 years of age or older". *N Engl J Med* 2009;361:1612-3.
75. Bao Y, Dalrymple L, Chertow GM, Kaysen GA, Johansen KL. "Frailty, dialysis initiation, and mortality in end-stage renal disease". *Arch Intern Med* 2012;172:1071-7.
76. Kurella Tamura M, Covinsky KE, Chertow GM, Yaffe K, Landefeld CS, McCulloch CE. "Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis". *N Engl J Med* 2009;361:1539-47.
77. Koncicki HM, Swidler MA. "Decision making in elderly patients with advanced kidney disease". *Clin Geriatr Med* 2013;29:641-55.
78. Murtagh FE, Marsh JE, Donohoe P, Ekbal NJ, Sheerin NS, Harris FE. "Dialysis or not? A comparative survival study of patients over 75 years with chronic kidney disease stage 5". *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1955-62.
79. Moss AH. "Revised dialysis clinical practice guideline promotes more informed decision-making". *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2380-3.



# Disfunción neurogénica del tracto urinario inferior en el adulto mayor

ARTURO GARCÍA MORA

**E**l tracto urinario inferior está constituido por la vejiga, el cuello vesical, la próstata, el lisoesfínter, el rabdoesfínter y la uretra. Sus funciones son almacenar y vaciar la orina, acciones reguladas tanto por factores locales como por el control del sistema nervioso central y periférico; por lo tanto, cualquier alteración puede resultar en disfunción del tracto urinario bajo (TUB), lo que constituye la entidad clínica conocida como vejiga neurogénica, aunque su nombre correcto es disfunción neurogénica del tracto urinario bajo (DNTUB). Esta denominación permite entender mejor el espectro clínico, que puede ir desde la ausencia total de actividad hasta una marcada hiperactividad de la vejiga, ya que no se trata de una enfermedad, sino de la manifestación de múltiples procesos neurológicos ca-

paces de tener efectos en la vejiga y el tracto de salida mediante su inervación.<sup>1</sup>

La complicación más grave y temida es la insuficiencia renal crónica (IRC), que en el pasado representó la causa más común de muerte en este grupo de pacientes.<sup>2</sup> Esto ha disminuido de manera importante gracias a la identificación temprana de sujetos en riesgo para progresión a IRC, por lo que hoy en día el desenlace es relativamente infrecuente cuando el paciente es valorado desde el inicio con estudios urodinámicos.

Es importante recalcar que los pacientes de edad avanzada también presentan afección no neurogénica del tracto urinario inferior y que debe ser tomada en cuenta en el diagnóstico, ya que las manifestaciones clínicas se traslapan de manera significativa con crecimiento prostático obstructivo,

vejiga hiperactiva, incontinencia urinaria por hipermovilidad uretral y otras.

### Neuroanatomía

La inervación del TUB está formada por fibras aferentes y eferentes, tanto del sistema nervioso somático como autónomo. En la tabla 1 se resumen los aspectos más importantes en la neuroanatomía y neurofisiología de la micción.

### Clasificación y etiología

El nivel de afección neurológica predice, de manera constante, el tipo de alteración que sufrirá el TUB (tabla 2).<sup>3,4</sup> Las lesiones se pueden dividir en:

1. Afecciones en o por arriba del tallo cerebral (suprapontina)
2. Afecciones en la médula espinal (infrapontina-suprasacra)
3. Afecciones en la cauda equina o sistema nervioso periférico (infrasacra)

Tabla 1

Estructura	Tipo de inervación	Acción
Corteza cerebral	Mixta	Sensación de llenado. Control voluntario de la micción
Tallo cerebral (centro pontino de la micción)	Mixta	Micción coordinada
Médula espinal tóraco - lumbar. Nervio hipogástrico (T10 - L2)	Simpática	Relaja el detrusor. Contracción de lisoesfínter
Médula espinal sacra (centro sacro de la micción) Nervio pélvico (S2 - S4)	Parasimpática	Contracción del detrusor. Relajación de lisoesfínter
Nervio pudendo (S2 - S4) Núcleo de Onuf	Somática	Contrae piso pélvico y rabdoesfínter

Tabla 2. Clasificación de acuerdo al sitio de afección neurológica

Afección suprapontina	Afección infrapontina - suprasacra	Afecciones infrasacras
EVC Ataxia cerebelar Tumores cerebrales Hidrocefalia normotensa Demencia Enfermedades de ganglios basales (Parkinson, Shy Drager) Esclerosis múltiple	Esclerosis múltiple Tumores espinales Trauma medular	Neuropatía diabética Hernia de disco Herpes Sx Guillain - Barré Cirugía pélvica radical Cirugía espinal Estenosis espinal

### Lesiones suprapontinas

De manera general, los pacientes presentan problemas de almacenamiento, frecuencia, urgencia, nocturia e incontinencia.

#### *Enfermedad vascular cerebral (EVC)*

La EVC puede ocasionar una amplia variedad de manifestaciones en el TUB, que van desde la retención hasta la incontinencia urinaria, siendo esta última un factor de mal pronóstico tanto para supervivencia como para recuperación funcional.<sup>5,6</sup>

Habitualmente, el paciente padece retención urinaria por razones desconocidas, probablemente no relacionadas con la disfunción neurológica, sino más bien con la imposibilidad de comunicar

el deseo de orinar, lo que lleva a sobredistensión vesical que, aunada a comorbilidades previas, desencadenan el episodio de retención. Los estudios urodinámicos demuestran incontinencia por rebosamiento debido a hipocontractilidad del detrusor en 21% de los casos.<sup>7</sup> La retención urinaria es mucho más frecuente en enfermedad hemorrágica que en la isquémica (85 contra 10%).<sup>8,9</sup> Posterior al evento agudo, las manifestaciones urológicas dependerán del sitio de la corteza cerebral afectado. Cuando la afectación es en el cerebro, un gran número de pacientes (entre 57 y 83%) presentan incontinencia urinaria, ya sea por hiperactividad del detrusor (en la mayoría de los casos),

rebotamiento por hipocontractilidad o por pérdida de la capacidad cognitiva y de la posibilidad de mantener el "control social" de la micción, lo cual no puede ser llamado incontinencia. Es importante recalcar que 80% de estos pacientes, recuperarán la continencia a los seis meses del evento agudo.<sup>10</sup> Cuando el daño haya ocurrido en el tallo cerebral, 50% de los pacientes presenta DN-TUB; 28%, nocturia y dificultad para la micción, como síntomas más comunes; 21%, retención urinaria y 8%, incontinencia.<sup>11</sup>

En un estudio realizado por Tibaeck, *et al.*,<sup>12</sup> se encontró que 94% de los pacientes con historia de una EVC presentaban algún síntoma del tracto urinario bajo y el promedio de síntomas por paciente era de 4.6. El síntoma más prevalente fue la nocturia, seguida de urgencia y frecuencia, esto concuerda con el hallazgo urodinámico más frecuente de hiperactividad del detrusor. No había una diferencia significativa entre los síntomas entre hombres y mujeres, lo que sugiere fuertemente que la enfermedad neurológica juega un papel de gran importancia aún sobre los síntomas del tracto urinario bajo (STUB) en hombres comunes durante el envejecimiento.

En cuanto a los hallazgos urodinámicos, Marinkovic y Badlani,<sup>13</sup> reportaron que 69% de los pacientes presentaban hiperactividad del detrusor; 10%, hipocontractilidad del mismo; 31%, relajación inapropiada del esfínter, y 22%,

disinergia vésico esfinteriana, siendo este último el hallazgo urodinámico más importante, debido a su asociación con insuficiencia renal.

### *Ataxia cerebelar*

Se refiere a un espectro heterogéneo de fenómenos motores anormales asociados con deficiencia cerebelar. Los hallazgos urodinámicos relacionados son hiperactividad del detrusor en 53%, disinergia vésico esfinteriana en 20% y en 27%, hipocontractilidad del detrusor.<sup>14</sup>

### *Tumores cerebrales*

Las manifestaciones urológicas en estos pacientes son dependientes de la ubicación de la neoplasia. Aproximadamente 24% de los pacientes tendrán alguna manifestación urológica. En tumores frontales, se puede perder el control social de la micción por el síndrome de lóbulo frontal caracterizado por indiferencia y desinhibición, y en tumores de fosa posterior, los síntomas de vaciamiento son más prevalentes (30%).

### *Hidrocefalia normotensa*

Se refiere al síndrome de demencia progresiva, incontinencia fecal y urinaria, y desórdenes del equilibrio, con presión normal de líquido cerebro espinal y dilatación de ventrículos. Las manifestaciones, tanto clínicas como urodinámicas, corresponden a las esperadas en

lesiones de corteza cerebral; es decir, de hiperactividad del detrusor (clínicamente vejiga hiperactiva).<sup>15</sup>

### *Demencia*

Quizá sea la enfermedad neurológica en la que es más difícil determinar que pacientes tienen una alteración real del TUB y cuales simplemente han perdido la habilidad social de controlar la micción. La incidencia de incontinencia urinaria en enfermedad de Alzheimer es de entre 23 y 48%.<sup>16,17</sup> En la demencia por cuerpos de Lewy, se encuentra hiperactividad del detrusor en 92% e incontinencia urinaria en 53%.<sup>18</sup> La aparición de incontinencia, se relaciona estrechamente con progresión de la enfermedad.<sup>19</sup>

### *Enfermedades de ganglios basales*

Dentro de este grupo, se engloban enfermedades como Parkinson, Shy-Drager y otras, siendo las dos primeras las que se asocian con mayor frecuencia a DNTUB.

- Parkinson: se asocia a DNTUB en 74% de los casos, siendo severos la mitad de ellos.<sup>20</sup> Clínicamente, 57% de los pacientes se quejan de síntomas de almacenamiento, 23% de vaciamiento, y 20% de mixtos. Todos los estudios urodinámicos presentan alguna alteración, 93%, hiperactividad del detrusor; 11%, bradiquinesia del esfínter (relajación lenta del esfínter), asociada a la presencia de

síntomas de vaciamiento. Las anomalías urodinámicas guardan relación directa con la gravedad de la enfermedad.<sup>21</sup> Los síntomas urinarios usualmente aparecen después de los motores.

- Shy-Drager o atrofia de múltiples sistemas: se trata de una enfermedad similar al Parkinson, pero con peor pronóstico. La mayor parte de los pacientes debutan con síntomas urinarios, 33% de los pacientes presentan problemas de vaciamiento; 44%, incontinencia de esfuerzo, y 33%, incontinencia de urgencia. Cerca de la mitad de estos pacientes presentan baja adaptabilidad lo que los pone en riesgo de deterioro del tracto urinario superior.<sup>22</sup>

### **Lesiones infrapontinas-suprasacras**

Estos pacientes representan el mayor reto terapéutico debido a las lesiones se asocian a disinergia vésico esfinteriana que si no se trata resultan en insuficiencia renal. Se presenta con síntomas tanto de almacenamiento como de vaciamiento.

### *Esclerosis múltiple*

Es una enfermedad desmielinizante que afecta al sistema nervioso central. Aunque el inicio se ubica entre los 20 y 45 años, un número importante de pacientes alcanzan la edad avanzada. En algún momento de la enfermedad, entre 80 y

90% de ellos presentará síntomas urinarios ocasionados por hiperactividad del detrusor (62%), disinergia vésico esfinteriana (25%) o hipocontractilidad del detrusor (20%).<sup>23,24</sup>

### *Trauma medular y tumores medulares*

De acuerdo al sitio de lesión, es la afección; sin embargo, de manera general se puede afirmar que este grupo de pacientes se encuentran en riesgo de deterioro del tracto urinario superior, ya que hasta 95% de los sujetos con lesiones suprasacras, presentan disinergia vésico esfinteriana.<sup>25</sup> 42% de los pacientes pueden presentar baja adaptabilidad y puntos de fuga del detrusor más altos (ver más adelante en sección de urodinamia). Es importante destacar que, cuando existen lesiones combinadas, tanto sacras como suprasacras, el comportamiento del TUB será el esperado por la lesión más alta, situación que debe ser tomada en cuenta durante el seguimiento.

### **Lesiones infrasacras**

#### *Neuropatía diabética*

La afección del TUB, secundario a la diabetes mellitus, tiene gran relevancia epidemiológica porque, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud 2006, 14% de la población en nuestro país padece esa enfermedad. La neuropatía en pacientes diabéticos es la causa más común de las complicaciones crónicas

de la diabetes. La cistopatía diabética es un conjunto de hallazgos tanto clínicos como urodinámicos en pacientes con diabetes mellitus de larga evolución (habitualmente más de 10 años), y se encuentra presente en el 26 y 87% de los casos.<sup>25-27</sup> La afección es más común en pacientes con diabetes tipo 1 que en tipo 2 (43 y 87% contra 25%).<sup>28</sup> Clínicamente, los pacientes presentan nocturia (87%), frecuencia (78%), vaciamiento urinario (62%), chorro débil (52%) y tenesmo (45%). Los hallazgos urodinámicos más comunes con hiperactividad del detrusor son 52% de los casos y de hipocontractilidad 33%. Se puede encontrar baja adaptabilidad en 24% de los casos.

### **Otras neuropatías periféricas**

Algunas otras causas menos comunes de neuropatía periférica que se asocian a DNTUB son el consumo de alcohol, la sarcoidosis, la enfermedad de Lyme, la porfiria, el síndrome de Guillain Barré.<sup>29-31</sup>

#### *Hernia de disco*

La mayor parte de los pacientes con DN-TUB secundaria a un problema de disco, se presentan con protrusión posterolateral a nivel de L4-L5 o L5-S1. La incidencia de síntomas urinarios oscila entre 28 y 87% de los casos.<sup>32,33</sup> Los estudios urodinámicos realizados en el momento de la lesión, revelan adaptabilidad normal con hipocontractilidad del detrusor en

todos los casos. Posterior a la corrección quirúrgica, 71% de los pacientes permanecen con hipocontractilidad del detrusor y 29% recuperan la función vesical.<sup>34</sup> El síndrome de cauda equina ocurre en pacientes con protrusión central de un disco lumbar, en donde el paciente presenta retención aguda de orina. Constituye una urgencia quirúrgica y se puede lograr la recuperación de la función vesical en 100% de los pacientes a cuatro años de la cirugía.<sup>35</sup>

### *Cirugía pélvica*

Un gran número de pacientes en edad avanzada requieren cirugía pélvica radical, en especial resección abdominopelvíca e histerectomía radical. Ambas se asocian a la lesión de los nervios pélvicos y la preservación de los mismos se asocia a menos disfunción del tracto urinario bajo. La primera se asocia de DNTUB en 50% de los casos, de los cuales, solo 10% permanece como un problema a largo plazo cuando se preservan los nervios pélvicos. La tasa de complicaciones urinarias, está íntimamente ligada a la técnica quirúrgica.<sup>36-43</sup> En cuanto a la histerectomía radical, los reportes de disfunción vesical varían entre 8 y 80%.<sup>44</sup> Las manifestaciones clínicas son muy variables.

En un estudio realizado por Chuang, *et al.*,<sup>45</sup> se compararon los parámetros urodinámicos pre y postoperatorios, y se encontró que la adaptabilidad disminuyó un año después

de la cirugía, incluso un año posterior a la misma, lo cual tiene implicaciones serias en el pronóstico para el tracto urinario superior.

### *Cirugía y estenosis espinal*

Alrededor de 50% de los pacientes con dolor intratable de pierna por estenosis espinal presentan STUB que puede manifestarse en incontinencia, tenesmo, hesitancia, nocturia o infecciones de repetición. Por otro lado, la cirugía de columna, se asocia a STUB en 38 a 60% de los casos.<sup>46-48</sup>

En un estudio realizado por Cong, *et al.*,<sup>48</sup> se evaluó a 26 pacientes con estenosis espinal mediante estudios urodinámicos pre y post quirúrgicos, y se encontró que 61.5% de los pacientes presentaban hipocontractilidad del detrusor de manera preoperatoria y ocho pacientes, disinergia véscico esfinteriana. Posterior a la descompresión quirúrgica, 44% de los pacientes con urodinamia anormal preoperatoria corrigieron la alteración, mientras que ninguno de los que habían presentado un estudio normal desarrolló problemas. De los pacientes con disinergia, cinco continuaron con ella después de la descompresión.

### **Diagnóstico**

Existen dos escenarios bajo los cuales se puede presentar el paciente:

1. Paciente con enfermedad neurológica conocida con STUB,
2. Paciente con STUB como síntoma de presentación de enfermedad neurológica.

Generalmente, los pacientes en edad avanzada se presentarán en el primer escenario; sin embargo, es muy importante que el médico tenga la sospecha clínica de la asociación de la enfermedad neurológica con los STUB tomando en cuenta que los pacientes con enfermedad neurológica también se encuentran expuestos y susceptibles a presentar cualquier otra afección al tracto urinario bajo.

En el segundo caso, un interrogatorio cuidadoso y exhaustivo permite detectar otras alteraciones que sugieren la posibilidad de un trasfondo neurológico para los STUB. En la tabla 3 se enlistan diagnósticos urodinámicos que sugieren DNTUB, por lo que ante esos hallazgos, se requiere evaluación neurológica completa.

Un buen interrogatorio y exploración física constituyen el abordaje inicial; sin embargo, los síntomas y los hallazgos urodinámicos no siempre coinciden,<sup>49</sup> por ello, es necesaria la valoración con estudios objetivos, tanto de imagen como funcionales para prevenir la progresión a insuficiencia renal.

Tabla 3. Hallazgos urodinámicos sugestivos de DNTUB

Cistometría de llenado	Cistometría de vaciamiento
Hipo o hipersensibilidad Síntomas vegetativos Baja adaptabilidad Vejiga de gran capacidad Hiperactividad del detrusor Esfínter acontráctil	Hipocontractilidad del detrusor Disinergia véscico esfinteriana Falta de relajación uretral Falta de relajación del cuello vesical



*Interrogatorio*

En la tabla 4 se resumen los puntos más importantes que hay que indagar.

Tabla 4. Interrogatorio

Antecedentes	Urinario	Intestinal	Sexual	Neurológico
Historia obstétrica	Inicio de síntomas	Hábito intestinal	Erecciones	Inicio de la enfermedad
Enfermedades previas	Sensación vesical	Incontinencia	Sensibilidad en área genital	Estado mental y de comprensión
Menarca (posibilidad de enfermedad metabólica)	Patrón de inicio de micción (Credé, reflejo, en urgencia, normal)	Tipo de heces	Disfunción sexual u orgásmica	Otros síntomas neurológicos (paresias, parestias, diplopía)
Tabaquismo, alcoholismo y toxicomanías	Intermitencia del flujo urinario	Patrón de inicio de defecación (estimulación manual)	Dispareunia	Historia de disrreflexia autonómica
Traumáticos	Enuresis			
	Historia de cateterismo			

*Exploración física*

Es importante realizar una exploración general para buscar estigmas de falla renal (edema, hedor urémico, escarcha urémica). El abdomen se debe explorar para indagar la presencia de globo vesical. En la exploración genital es necesario documentar la presencia de

atrofia de mucosa vaginal, prolapso genital, estenosis de meato uretral, daño por radioterapia, dermatitis del pañal y daño de la uretra distal secundario a la sonda uretral. En el tacto rectal es de gran importancia determinar el tono y contractilidad del esfínter, así como el

tamaño prostático y la presencia de heces impactadas.

Es muy importante realizar una exploración neurológica general para detectar paresia o parestesias en alguna extremidad, revisar la integridad de los pares craneales y reflejos del tallo cerebral, así como pruebas de equilibrio y coordinación para determinar la función cerebelar. Se debe realizar

una exploración minuciosa de la sensibilidad y reflejos sacros (figura 1 y 2), ya que esto nos provee información acerca del nivel de lesión que puede presentar el paciente. Dentro de la exploración física, es importante determinar la destreza manual del paciente, pensando en la necesidad de cateterismo limpio intermitente o colocación de esfínter artificial.

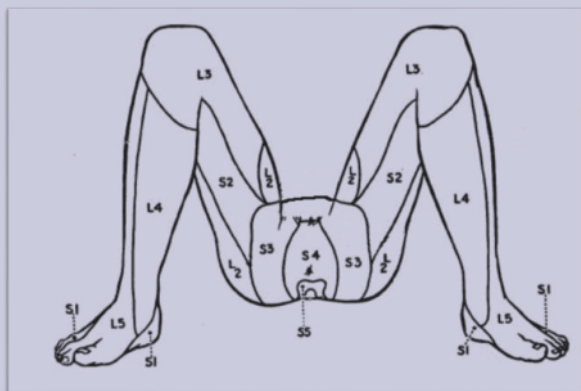


Figura 1- Dermatomas sacros

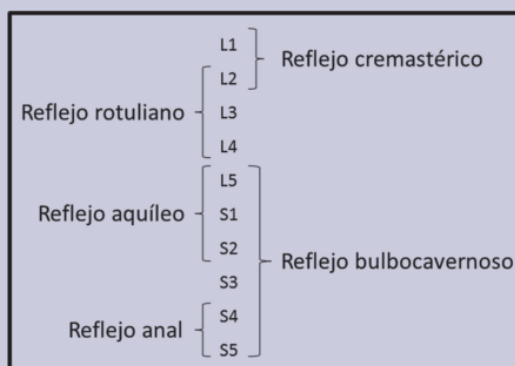


Figura 2- Reflejos lumbosacros

### *Urodinamia*

La evaluación urodinámica es el único método para valorar objetivamente, la disfunción del tracto urinario bajo. Es muy importante que los estudios sean interpretados de acuerdo a los lineamientos actuales de la Sociedad Internacional de Continencia y que sean realizados por personal con un entrenamiento adecuado, ya que constituyen la piedra angular sobre la cual se basarán todas las recomendaciones terapéuticas.<sup>50</sup> Es necesario recalcar que en este grupo los estudios urodinámicos resultan mucho más provocativos que en pacientes sin un trasfondo neurogénico, por lo que los hallazgos, en especial la hiperactividad del detrusor, deben ser interpretados con cautela.<sup>51</sup> Se debe tener precaución especial con pacientes con lesiones medulares por arriba de T5 o T6, ya que el riesgo de presentar disrreflexia autonómica es elevado.<sup>52</sup> Ésta se refiere a una respuesta autonómica súbita y exagerada a estímulos nocivos, tales como la colocación de catéteres o la distensión vesical. El estándar de oro es la videourodinamia, ya que nos aporta tanto información funcional, como anatómica por la adición de fluoroscopia durante el estudio, y es el método que se debe emplear siempre que exista sospecha de enfermedad neurológica o confirmación de la misma.<sup>50</sup> En la tabla 3 se resumen los diagnósticos urodinámicos posibles.

El estudio urodinámico comprende diversas fases:

1. Diario miccional
2. Uroflujometría libre
3. Perfilometría uretral
4. Cistometría de llenado
5. Cistometría de vaciamiento
6. Electromiografía.

Una descripción detallada acerca de las diferentes técnicas urodinámicas, escapa el alcance de este artículo, por lo que describiremos los puntos importantes a destacar en cada una de las fases de la urodinamia para pacientes con DNTUB.

### *Diario miccional*

No se puede recalcar suficientemente la importancia de tener un diario miccional en el diagnóstico y manejo inicial de todo paciente con síntomas del tracto urinario inferior que permita que los síntomas del paciente sean lo más objetivos posibles y evaluar los cambios logrados con los tratamientos instaurados. Actualmente, se considera un grado de recomendación por la Asociación Europea de Urología para el manejo de la incontinencia urinaria y para el manejo de pacientes con DNTUB.

El diario miccional debe abarcar al menos dos días para arrojar resultados confiables. Mediante esta herramienta, se pueden detectar frecuencia, volúmenes vaciados anormalmente altos o bajos, nocturia, urgencia e incontinencia.

### *Uroflujometría*

Se recomienda realizarla en conjunto con la medición de orina residual, ya sea por cateterismo o por ultrasonido vesical. Constituye una buena manera inicial de evaluar el vaciamiento vesical. Para tener resultados confiables, se deben realizar entre dos y tres determinaciones. Los posibles diagnósticos son: flujo bajo, volumen bajo, intermitencia, hesitancia y orina residual. Para que una uroflujometría sea interpretable, se requiere de un volumen de vaciamiento de entre 150 y 600 ml; sin embargo, se debe tomar en consideración que los sujetos con enfermedades neurológicas pueden tener valores considerablemente mayores o menores, y por lo tanto, es necesario tomar en cuenta lo avanzado en el diario miccional para interpretar el volumen de vaciamiento. Se recomienda realizar uroflujometría siempre, antes de proceder con estudios urodinámicos invasivos.

### *Perfilometría uretral*

En realidad su contribución al diagnóstico en pacientes con DNTUB es mínima, por lo que no se considera necesaria su realización de rutina. Puede proveer información que sugiera la presencia de deficiencia intrínseca del esfínter cuando la presión máxima de cierre uretral se encuentre por debajo de 20 cmH<sub>2</sub>O.<sup>53-55</sup>

### *Cistometría de llenado*

Con ella se puede detectar hiperactividad del detrusor, si existen fugas durante la misma y la presión vesical con la cual se generan. Se debe evaluar la sensibilidad vesical, tanto cuantitativa (volumen con cada sensación), como cualitativamente (determinar si se trata de una sensación de llenado normal, o manifestada como plenitud abdominal o síntomas vegetativos).

La velocidad de infusión del medio de contraste (idealmente) o del agua inyectable debe ser baja inicialmente (10 ml/min o menos) y a temperatura corporal<sup>50</sup> para no inducir hiperactividad del detrusor o aumento de la presión vesical durante el llenado que no signifique una baja adaptabilidad. Esto es particularmente importante en pacientes con lesiones suprasacras e infrapontinas. Es de gran importancia el cálculo de dos valores:

1. Adaptabilidad o acomodación (compliance): se refiere a la capacidad de la vejiga de almacenar volúmenes crecientes de orina, sin incrementar la presión vesical. Se calcula dividiendo volumen infundido entre incremento de presión vesical ( $\text{adaptabilidad} = \Delta \text{vinf} / \Delta \text{pDet}$ ) y se expresa en ml/cmH<sub>2</sub>O. La adaptabilidad normal es de 30-40 ml/cmH<sub>2</sub>O o mayor. Una adaptabilidad disminuida es un factor de

riesgo, muy alto, para el deterioro del tracto urinario superior.

2. Punto de fuga del detrusor: se refiere a la presión que resiste el tracto de salida antes de que se produzca fuga urinaria. Se debe calcular sin que exista una onda de hiperactividad del detrusor. Puntos de fuga por arriba de 40 cmH<sub>2</sub>O se consideran como el factor de riesgo más importante para deterioro de la función renal.<sup>50</sup>

#### *Cistometría de vaciamiento*

Inicia con un fuerte deseo de orinar, sin que exista una onda de hiperactividad del detrusor, porque el paciente debe iniciar una micción voluntaria, de lo contrario, se considera incontinencia urinaria. Se debe evaluar la presión máxima durante el vaciamiento, la presión del detrusor durante Q max, la eficiencia de vaciamiento, la coordinación del esfínter (disinergia vésico esfinteriana) y la presencia de reflujo durante la micción. Nos permite diagnosticar hipocontractilidad del detrusor, obstrucción al tracto de salida vesical, disinergia vésico esfinteriana y falta de relajación uretral.

#### *Electromiografía durante urodinamia (EMG)*

Las dos formas más comunes para realizarla son por aguja o de superficie. Su utilidad es limitada, ya que es difícil determinar exactamente la actividad que se está midiendo cuando se emplean

electrodos de superficie. La aguja resulta sumamente molesta para el paciente y puede alterar los resultados, especialmente de la fase de vaciamiento. Se pueden realizar los mismos diagnósticos con el uso de videourodinamia y cistometría por lo que en muchos centros la EMG ha caído en desuso. De manera general, puede evaluar la habilidad del paciente para controlar su piso pélvico.<sup>56</sup>

#### *Estudios neurofisiológicos*

Permiten confirmar el origen neurológico de los síntomas y pueden tener importantes implicaciones en el manejo, por lo que se debe, de manera individual, analizar que tipo de pacientes se benefician con su realización. Dentro de los estudios disponibles se encuentran:

1. Electromiografía.
  - a. De músculos pélvicos.
  - b. De esfínter uretral.
  - c. De esfínter anal.
2. Estudios de conducción de nervios pudendos.
3. Potenciales evocados de clítoris o glándula.
4. Estudios sensoriales de vejiga o uretra.
5. Latencia de reflejo bulbocavernoso o anal.

En la mayor parte de los casos no es necesario realizar estos estudios, ya que el manejo se establece por medio de los hallazgos urodinámicos y porque el diagnóstico preciso del nervio involucra-

do en una lesión no afectará las decisiones terapéuticas.

## Tratamiento

El manejo de pacientes con DNTUB tiene cuatro objetivos. En orden de prioridad:

1. Protección del tracto urinario superior.
2. Mejorar la continencia.
3. Restauración de la función (o partes de) del tracto urinario inferior.
4. Mejorar la calidad de vida.

En el pasado el deterioro al tracto urinario superior era la principal causa de muerte en pacientes con DNTUB; sin embargo, tras la identificación de factores de riesgo para progresión, esto ha disminuido de manera importante. El objetivo principal del manejo es promover la baja presión vesical, tanto durante el llenado, como en el vaciamiento, incluso a expensas de provocar aumento en la orina residual.<sup>57</sup> Para lograr los objetivos anteriores, existen diferentes maniobras, las cuales se resumen en la tabla 5.

### *Tratamiento conservador*

Existen diversas opciones para ayudar a mejorar la calidad de vida de pacientes con incontinencia tanto neurogénica como no neurogénica, tales como condones recolectores o diferentes tipos de productos absorbentes. Los clamps penianos están absolutamente contraindicados por la posibilidad de inducir alta presión en la vejiga, a menos que exista evidencia urodinámica de seguridad a este respecto, y aun bajo esta situación, su uso no es recomendable, ya que pueden inducir isquemia uretral y complicaciones secundarias a la misma.

Las maniobras de vaciamiento vesical asistido, tales como Credé, Valsalva o micción por reflejo (estimulación de dermatomas lumbares o sacros que producen contracción refleja de la vejiga), son un factor de riesgo muy serio en pacientes con DNTUB porque causan incremento de presión intravesical y por la presencia de reflujo intraprostático, por lo que no se deben realizar bajo ninguna circunstancia. La micción por reflejo, puede ser empleada siempre y cuando se descarte disinergia véscico esfinteriana por estudios urodinámicos.<sup>58</sup>

Tabla 5. Modalidades de tratamiento

Medidas conservadoras
<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Productos para incontinencia</li> <li>b. Ejercicios de piso pélvico</li> <li>c. Vaciamiento vesical asistido               <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Credé, Valsalva, micción por reflejo</li> </ul> </li> </ul>
Rehabilitación del TUB
<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Estimulación tibial posterior</li> <li>b. Electroestimulación intravesical</li> </ul>
Tratamiento farmacológico
<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Antimuscarínicos</li> <li>b. Agonistas colinérgicos</li> <li>c. Alfa bloqueadores</li> </ul>
Tratamiento mínimamente invasivo
<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Cateterismo               <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Permanencia, Intermitente, por tercera persona</li> </ul> </li> <li>b. Toxina Botulínica</li> <li>c. Procedimientos endoscópicos               <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Incisión de cuello vesical</li> <li>ii. Esfinterotomía</li> </ul> </li> </ul>
Tratamiento quirúrgico
<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Procedimientos en uretra y cuello vesical               <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Sling uretral</li> <li>ii. Esfínter artificial</li> </ul> </li> <li>b. Denervación, neuroestimulación y neuromodulación               <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Rizotomía sacra</li> <li>ii. Estimulación de raíces sacras anteriores</li> <li>iii. Neuroestimulación sacra</li> </ul> </li> <li>c. Ampliación vesical</li> <li>d. Derivación urinaria               <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Continente</li> <li>ii. No continente</li> </ul> </li> </ul>

### *Rehabilitación del TUB*

Se refiere a opciones terapéuticas encaminadas a restablecer la función vesical. Existen muy pocos estudios en pacientes neurológicos con estas modalidades de tratamiento.

### *Estimulación tibial posterior*

Se ha demostrado que se puede suprimir, por tres meses, la hiperactividad del detrusor en pacientes con esclerosis múltiples al realizar estimulación eléctrica del nervio tibial posterior,<sup>59-61</sup> y cuando se combina con ejercicios de piso pélvico, se obtienen mejores resultados. De la misma manera, se ha indicado que es útil en pacientes con enfermedad de Parkinson, mejorando la capacidad vesical y suprimiendo la hiperactividad del detrusor.<sup>62</sup>

### *Electroestimulación intravesical*

Se ha demostrado que la electroestimulación intravesical puede aumentar la capacidad vesical total, restaurar la sensibilidad, mejorar la adaptabilidad y la contractilidad en pacientes con DNTUB, por lo que es una opción atractiva en estos pacientes.<sup>63,64</sup>

### *Tratamiento farmacológico*

Actualmente existen múltiples medicamentos que se pueden ocupar en pacientes con DNTUB, sin que ninguno de

ellos sea completamente efectivo por sí solo, por lo que, comúnmente, se requiere combinar estos fármacos con otras modalidades terapéuticas, principalmente con cateterismo limpio intermitente.

### *Antimuscarínicos*

Son los fármacos de primera línea para el tratamiento de DNTUB, ya que estabilizan al detrusor y mejoran la hiperactividad del mismo, la capacidad vesical y la adaptabilidad. Los pacientes neurogénicos requieren, generalmente, dosis más altas, lo que conlleva un aumentado perfil de efectos adversos que, en ocasiones, dificulta el apego al tratamiento.<sup>65-67</sup> Las diferencias entre los anticolinérgicos disponibles estriban principalmente en la posología y en el perfil de efectos adversos.

### *Agentes colinérgicos*

Este grupo de fármacos tiene la posibilidad teórica de inducir contracciones vesicales en pacientes con acontractilidad del detrusor; sin embargo, la evidencia a favor de los mismos no lo soporta,<sup>68</sup> además, el perfil de efectos adversos resulta inaceptable, por lo que actualmente, no se encuentran recomendados en el manejo de estos pacientes.

### *Alfa bloqueadores*

Se ha demostrado que estos agentes pueden ayudar a disminuir la resistencia



del tracto de salida, así como a reducir la incidencia de disautonomía autonómica refleja y la orina residual.<sup>69</sup>

## Tratamiento mínimamente invasivo

### *Cateterismo vesical*

Se recomienda el vaciamiento vesical asistido por catéter en todos los pacientes que tengan orina residual por arriba de 30%. Éste puede ser de diferentes tipos:

1. Permanente
2. Intermitente
  - a. Autocateterismo
  - b. Por tercera persona

La elección del tipo de cateterismo a emplear se hará con base en las habilidades manuales y visuales de los pacientes y sus cuidadores. Siempre que sea posible se debe evitar la presencia de una sonda permanente debido al riesgo elevado de infecciones, litiasis y neoplasia. Cuando la situación lo permita es preferible el autocateterismo ya que mantiene la autonomía<sup>70</sup> del paciente. El cateterismo intermitente, puede ser de tres tipos: estéril, limpio o aséptico. Hasta ahora no se ha documentado un incremento en el riesgo de infecciones entre los diferentes tipos de cateterismo. Además, el cateterismo estéril no es práctico clínicamente y conlleva costos mucho más elevados, por lo que se recomienda el empleo de cateterismo limpio.<sup>70,69,71</sup> Su frecuen-

cia dependerá de la cantidad de orina residual, de la presión vesical y de la continencia. Deberá ser individualizado procurando que se obtengan menos de 400 cc de orina en cada cateterismo.

### *Toxina botulínica tipo A*

En 1988, Dysktra, *et al.*, aplicaron por primera vez toxina botulínica tipo A en el esfínter para tratar pacientes con disinergia véscico esfinteriana secundaria a lesión medular. Desde entonces, su uso ha tenido un crecimiento importante en urología, y hoy en día se ocupa en el manejo de la hiperactividad del detrusor, tanto neurogénica como no neurogénica, disinergia véscico esfinteriana, obstrucción al tracto de salida vesical y síndrome de dolor pélvico crónico.<sup>72</sup> En 2011 fue aprobada por la Food and Drug Administration para el manejo de incontinencia urinaria de origen neurogénico en Estados Unidos de América. Existen tres variedades disponibles en el mercado: onabulotoxina tipo A, abobulotoxina tipo A, y incobulotoxina tipo A. Sus diferencias radican en las proteínas que acompañan a la toxina.

La más estudiada es la primera de ellas. El fármaco se inyecta directamente en el músculo detrusor o en el esfínter dependiendo de la indicación, mediante cistoscopia. La dosis es más alta que la usada para tratar la hiperactividad del detrusor idiopática, para inyección en el detrusor de pacientes neurogénicos,

suele ser de 300 U, mientras que cuando se ocupa en el esfínter, es de 150 U. Allussi y colaboradores reportaron una tasa de continencia de 91% en pacientes con DNTUB tratados con la toxina en el detrusor, con mejoría en parámetros urodinámicos, con una duración promedio de 5.7 meses.<sup>73</sup> Por otra parte, en un estudio realizado por Cruz y colaboradores,<sup>74</sup> se demostró que la inyección en el detrusor de onabulotoxina tipo A, redujo de manera significativa los episodios de incontinencia, mejoró la capacidad cistométrica máxima y la calidad de vida. Es importante recalcar que el uso de este fármaco incrementa de manera importante la necesidad de cateterismo limpio intermitente, ya que hasta 42% de los pacientes que no lo requerían previamente, tendrán que recurrir al mismo después del tratamiento.

### Procedimientos endoscópicos

Otra alternativa en pacientes con problemas de vaciamiento secundarios a enfermedad neurogénica consiste en la realización de procedimientos endoscópicos encaminados a resolver la obstrucción funcional que existe en el TUB. Estos consisten principalmente en la incisión de cuello vesical o la esfinterotomía endoscópica. La incisión de cuello, solo se ocupa cuando existe fibrosis del mismo secundaria a procedimientos previos.

La esfinterotomía se considera el estándar de oro para el manejo de la disiner-

gia vésico esfinteriana.<sup>69,71,75</sup> El empleo de láser tiene ventajas, principalmente en el sangrado posterior al procedimiento que se debe repetir periódicamente en algunos pacientes.

### Tratamiento quirúrgico

#### *Procedimientos en uretra y cuello vesical*

Van encaminados a restablecer la continencia. Se cuenta con dos opciones:

- Sling suburetral: se ocupa para mujeres y es importante tomar en cuenta que las pacientes con DN-TUB e incontinencia de esfuerzo, generalmente cursan con deficiencia intrínseca del esfínter, por lo que se debe emplear un TVT o un sling de fascia autóloga, que puede ser de recto abdominal o de fascia lata, porque los procedimientos encaminados a corregir la hiper-movilidad uretral (colposuspensiones, TOT), tienen una posibilidad de fallo más elevada.<sup>76</sup>
- Esfínter urinario artificial: es el tratamiento de elección para hombres con incontinencia de esfuerzo y se ocupa desde principios de la década de los años ochenta.<sup>69</sup> Su diseño ha sufrido ciertas modificaciones desde su creación; sin embargo, esencialmente es un sistema de tres componentes, que busca, mediante presión hidráulica transmitida a un cojinete implanta-

do en la uretra bulbar, restaurar la continencia en pacientes con deficiencia del esfínter.

### *Denervación, neuroestimulación y neuromodulación*

La rizotomía sacra se refiere a la destrucción de las raíces nerviosas que van a la vejiga, con el objeto de denervar la misma y convertir una vejiga hiperactiva a una acontráctil con el objeto de mejorar la adaptabilidad, capacidad vesical y continencia.<sup>77</sup> Hoy en día, ha caído en desuso, salvo cuando se combina con la estimulación de raíces sacras anteriores, la cual busca producir una contracción del detrusor de manera controlada. Ésta se ocupa cuando el estimulador se coloca por debajo del nivel de la lesión, debido a que su activación resulta dolorosa para el paciente.<sup>77-79</sup>

La neuromodulación sacra es una técnica mediante la cual se estimula las terminaciones aferentes sacras, restaurando el balance entre los estímulos inhibitorios y excitatorios que llegan a la vejiga y otros órganos pélvicos. Se usa principalmente para tratar la hiperactividad del detrusor; sin embargo, hay algunos pacientes con hipoactividad del mismo que se benefician de este tratamiento.<sup>80</sup>

### *Ampliación vesical*

Es una de las modalidades de tratamiento más importantes en pacientes con DNTUB, ya que permite convertir un

reservorio de alta presión y poca capacidad, en uno que provea "seguridad" para el tracto urinario superior. En muchas ocasiones, esto lo hace a expensas de su capacidad de vaciamiento, lo que hace necesario el cateterismo limpio intermitente. Existen diferentes opciones para realizar este procedimiento (estómago, intestino delgado, colon o uréter nativo), y la elección se debe individualizar. Es importante tomar en cuenta que este procedimiento se asocia a un incremento en el riesgo de infecciones, litiasis urinaria, neoplasias, perforación, y anormalidades metabólicas.

### **Seguimiento**

El seguimiento de los pacientes con disfunción neurogénica del tracto urinario bajo es motivo de discusión. Tal como se detalla en el apartado de tratamiento, la prioridad en el manejo y, por lo tanto, el seguimiento de estos pacientes, es preservar la función renal. Con base en esto, se puede dividir a los pacientes en diferentes grupos:

Pacientes asintomáticos con función renal estable y sistema de baja presión: pueden ser vistos semestralmente para descartar infecciones urinarias, medir una depuración de creatinina, determinar el estado de continencia y calidad de vida. Es necesario evaluar el tracto urinario superior cada dos a tres años con un ultrasonido renal.

Pacientes asintomáticos con función renal en riesgo y sistema de alta presión en tratamiento: son pacientes con tracto urinario bajo de alta presión que recibe tratamiento para el mismo, con anticolinérgicos, toxina botulínica o cateterismo limpio intermitente. Este grupo requiere seguimiento bimestral clínico, con ultrasonido renal cada seis meses, y en casos seleccionados, se puede optar por realizar urodinamia de seguimiento anual o bianual.

Pacientes asintomáticos con sustituciones o ampliaciones vesicales con segmentos de intestino: el seguimiento deberá ser bimestral, con electrolitos séricos y monitoreo de la función renal. Se recomienda la realización de un ultrasonido renal cada dos a tres años a menos que exista un deterioro en la función renal antes de este tiempo.

Es de vital importancia enfatizar, que los pacientes con DNTUB, ya sea con micción espontánea, en cateterismo limpio intermitente, cateterismo estéril intermitente o sonda a permanencia, frecuentemente van a presentar urocultivos positivos; sin embargo, únicamente deben recibir tratamiento cuando dicho

urocultivo se acompañe con síntomas como fiebre, disuria o dolor suprapúbico, de lo contrario, solo se trata de bacteriuria asintomática y no debe ser tratada. De hecho, no se deben realizar urocultivos como parte del seguimiento de estos pacientes.<sup>81</sup>

## Conclusiones

La DNTUB es una entidad muy común que pone en peligro la vida de pacientes con enfermedades neurológicas. El tratamiento exitoso de este grupo requiere de un diagnóstico preciso del tipo de disfunción del tracto urinario inferior. Este patrón tiene cierta constancia dependiendo del tipo de problema neurológico que tiene el paciente; sin embargo, la sintomatología no correlaciona con los hallazgos urodinámicos que dictan la probabilidad de progresión a insuficiencia renal y, por lo tanto, determinan el tipo de manejo al que se debe someter al paciente. El manejo será determinado de acuerdo a la anormalidad que presente y debe ser individualizado.

## Referencias bibliográficas

1. Stohrer, M., Goepel, M., Kondo, A., Kramer, G., Madersbacher, H., Millard, R., et al. "The standardization of terminology in neurogenic lower urinary tract dysfunction: with suggestions for diagnostic procedures. International Continence Society Standardization Committee". *Neurourol Urodyn*, 18: 139, 1999.
2. Bruschini, H., Almeida, F. G., and Srougi, M. "Upper and lower urinary tract evaluation of 104 patients with myelomeningocele without adequate urological management". *World J Urol*, 24: 224, 2006.
3. Norris, J. P. and Staskin, D. R. "History, physical examination, and classification of neurogenic voiding dysfunction". *Urol Clin North Am*, 23: 337, 1996.
4. Fowler, C. J. and O'Malley, K. J. "Investigation and management of neurogenic bladder dysfunction". *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74 Suppl 4: iv27, 2003.
5. Wade, D. T. and Hewer, R. L. "Outlook after an acute stroke: urinary incontinence and loss of consciousness compared in 532 patients". *Q J Med*, 56: 601, 1985.
6. Taub, N. A., Wolfe, C. D., Richardson, E., and Burney, P. G. "Predicting the disability of first-time stroke sufferers at 1 year. 12-month follow-up of a population-based cohort in southeast England". *Stroke*, 25: 352, 1994.
7. Gelber, D. A., Good, D. C., Laven, L. J., and Verhulst, S. J. "Causes of urinary incontinence after acute hemispheric stroke". *Stroke*, 24: 378, 1993.
8. Burney, T. L., Senapati, M., Desai, S., Choudhary, S. T., and Badlani, G. H. "Acute cerebrovascular accident and lower urinary tract dysfunction: a prospective correlation of the site of brain injury with urodynamic findings". *J Urol*, 156: 1748, 1996.
9. Burney, T. L., Senapati, M., Desai, S., Choudhary, S. T., and Badlani, G. H. "Effects of cerebrovascular accident on micturition". *Urol Clin North Am*, 23: 483, 1996.
10. Brocklehurst, J. C., Andrews, K., Richards, B., and Laycock, P. J. "Incidence and correlates of incontinence in stroke patients". *J Am Geriatr Soc*, 33: 540, 1985.
11. Betts, C. D., Kapoor, R., and Fowler, C. J. "Pontine pathology and voiding dysfunction". *Br J Urol*, 70: 100, 1992.
12. Tibaek, S., Gard, G., Klarskov, P., Iversen, H. K., Dehlendorff, C., and Jensen, R. "Prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in stroke patients: a cross-sectional, clinical survey". *Neurourol Urodyn*, 27: 763, 2008.
13. Marinkovic, S. P. and Badlani, G. "Voiding and sexual dysfunction after cerebrovascular accidents". *J Urol*, 165: 359, 2001.
14. Leach, G. E., Farsaii, A., Kark, P., and Raz, S. "Urodynamic manifestations of cerebellar ataxia". *J Urol*, 128: 348, 1982.
15. Jonas, S. and Brown, J. "Neurogenic bladder in normal pressure hydrocephalus". *Urology*, 5: 44, 1975.
16. Cacabelos, R., Rodriguez, B., Carrera, C., Caamano, J., Beyer, K., Lao, J. I. et al. "APOE-related frequency of cognitive and noncognitive symptoms in dementia". *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 18: 693, 1996.
17. Burns, A., Jacoby, R., and Levy, R. "Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. IV:

- Disorders of behaviour". *Br J Psychiatry*, 157: 86, 1990.
18. Ransmayr, G. N., Holliger, S., Schletterer, K., Heidler, H., Deibl, M., Poewe, W. et al. "Lower urinary tract symptoms in dementia with Lewy bodies, Parkinson disease, and Alzheimer disease". *Neurology*, 70: 299, 2008.
  19. Leung, K. S., Ng, M. F., Pang, F. C., and Au, S. Y. "Urinary incontinence: an ignored problem in elderly patients". *Hong Kong Med J*, 3: 27, 1997.
  20. Winge, K., Skau, A. M., Stimpel, H., Nielsen, K. K., and Werdelin, L. "Prevalence of bladder dysfunction in Parkinsons disease". *Neurourol Urodyn*, 25: 116, 2006.
  21. Pavlakis, A. J., Siroky, M. B., Goldstein, I., and Krane, R. J. "Neurourologic findings in Parkinson's disease". *J Urol*, 129: 80, 1983.
  22. Salinas, J. M., Berger, Y., De La Rocha, R. E., and Blaivas, J. G. "Urological evaluation in the Shy Drager syndrome". *J Urol*, 135: 741, 1986.
  23. Rashid, T. M. and Hollander, J. B. "Multiple sclerosis and the neurogenic bladder". *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 9: 615, 1998.
  24. Litwiller, S. E., Frohman, E. M., and Zimmern, P. E. "Multiple sclerosis and the urologist". *J Urol*, 161: 743, 1999.
  25. Weld, K. J. and Dmochowski, R. R. "Association of level of injury and bladder behavior in patients with post-traumatic spinal cord injury". *Urology*, 55: 490, 2000.
  26. Kaplan, S. A. and Blaivas, J. G. "Diabetic cystopathy". *J Diabet Complications*, 2: 133, 1988.
  27. Kaplan, S. A., Te, A. E., and Blaivas, J. G. "Urodynamic findings in patients with diabetic cystopathy". *J Urol*, 153: 342, 1995.
  28. Bradley, W. E. "Diagnosis of urinary bladder dysfunction in diabetes mellitus". *Ann Intern Med*, 92: 323, 1980.
  29. Barter, F. and Tanner, A. R. "Autonomic neuropathy in an alcoholic population". *Postgrad Med J*, 63: 1033, 1987.
  30. Chen, P. H., Hsueh, H. F., and Hong, C. Z. "Herpes zoster-associated voiding dysfunction: a retrospective study and literature review". *Arch Phys Med Rehabil*, 83: 1624, 2002.
  31. Greenstein, A., Matzkin, H., Kaver, I., and Braf, Z. "Acute urinary retention in herpes genitalis infection. Urodynamic evaluation". *Urology*, 31: 453, 1988.
  32. Bartolin, Z., Gilja, I., Bedalov, G., and Savic, I. "Bladder function in patients with lumbar intervertebral disk protrusion". *J Urol*, 159: 969, 1998.
  33. O'Flynn, K. J., Murphy, R., and Thomas, D. G. "Neurogenic bladder dysfunction in lumbar intervertebral disc prolapse". *Br J Urol*, 69: 38, 1992.
  34. Fanciullacci, F., Sandri, S., Politi, P., and Zanollo, A. "Clinical, urodynamic and neurophysiological findings in patients with neuropathic bladder due to a lumbar intervertebral disc protrusion". *Paraplegia*, 27: 354, 1989.
  35. Chang, H. S., Nakagawa, H., and Mizuno, J. "Lumbar herniated disc presenting with cauda equina syndrome. Long-term follow-up of four cases". *Surg Neurol*, 53: 100, 2000.
  36. Hollabaugh, R. S., Jr., Steiner, M. S., Sellers, K. D., Sann, B. J., and Dmochowski, R. R. "Neuroanatomy of the pelvis: implications for colonic and rectal resection". *Dis Colon Rectum*, 43: 1390, 2000.

37. Esteban, F. M., Salinas, C. J., Resel, E. L., and Sanchez, C. M. "Postoperative vesicourethral neurogenic dysfunction: the conceptual and clinical aspects based on the analysis of a series of 152 patients". *Arch Esp Urol*, 51: 901, 1998.
38. Farid, H. and O'Connell, T. X. "Methods to decrease the morbidity of abdominoperineal resection". *Am Surg*, 61: 1061, 1995.
39. Watters, G. R., Bokey, E. L., Chapuis, P. H., Maher, P. W., and Pheils, M. T. "Urological complications following abdominoperineal excision of the rectum for carcinoma". *Aust N Z J Surg*, 53: 445, 1983.
40. Baumgarner, G. T. and Miller, H. C. "Genitourinary complications of abdominoperineal resection". *South Med J*, 69: 875, 1976.
41. Glass, R. L. "Urinary retention after abdominoperineal resection of the rectum in male patients". *Mo Med*, 63: 990, 1966.
42. Meeter, U. L. "Acute retention following abdominoperineal resection for carcinoma of the rectum". *J Abdom Surg*, 5: 7, 1963.
43. Leadbetter, G. W., Jr. and Leadbetter, W. F. "A new approach to the problem of urinary retention following abdominoperineal resection for carcinoma of the rectum". *Surg Gynecol Obstet*, 107: 333, 1958.
44. Brooks, R. A., Wright, J. D., Powell, M. A., Rader, J. S., Gao, F., Mutch, D. G. et al. "Long-term assessment of bladder and bowel dysfunction after radical hysterectomy". *Gynecol Oncol*, 114: 75, 2009.
45. Chuang, T. Y., Yu, K. J., Penn, I. W., Chang, Y. C., Lin, P. H., and Tsai, Y. A. "Neurourological changes before and after radical hysterectomy in patients with cervical cancer". *Acta Obstet Gynecol Scand*, 82: 954, 2003.
46. Boulis, N. M., Mian, F. S., Rodriguez, D., Cho, E., and Hoff, J. T. "Urinary retention following routine neurosurgical spine procedures". *Surg Neurol*, 55: 23, 2001.
47. Brooks, M. E., Moreno, M., Sidi, A., and Braf, Z. F. "Urologic complications after surgery on lumbosacral spine". *Urology*, 26: 202, 1985.
48. Cong, M. L., Gong, W. M., Zhang, Q. G., Sun, B. W., Liu, S. H., Li, L. et al. "Urodynamic study of bladder function for patients with lumbar spinal stenosis treated by surgical decompression". *J Int Med Res*, 38: 1149, 2010.
49. Nosseir, M., Hinkel, A., and Pannek, J. "Clinical usefulness of urodynamic assessment for maintenance of bladder function in patients with spinal cord injury". *Neurourol Urodyn*, 26: 228, 2007.
50. Hooton, T. M., Bradley, S. F., Cardenas, D. D., Colgan, R., Geerlings, S. E., Rice, J. C. et al. "Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America". *Clin Infect Dis*, 50: 625, 2010.
51. Schurch, B. "The predictive value of plantar flexion of the toes in the assessment of neuropathic voiding disorders in patients with spine lesions at the thoracolumbar level". *Arch Phys Med Rehabil*, 80: 681, 1999.
52. Braddom, R. L. and Rocco, J. F. "Autonomic dysreflexia. A survey of current treatment". *Am J Phys Med Rehabil*, 70: 234, 1991.
53. McGuire, E. J. "Diagnosis and treatment of intrinsic sphincter deficiency". *Int J Urol*, 2 Suppl 1: 7, 1995.
54. Pajoncini, C., Costantini, E., Guercini, F., Bini, V., and Porena, M. "Clinical and urodynamic

- features of intrinsic sphincter deficiency. *Neurourol Urodyn*, 22: 264, 2003.
55. Swift, S. "Intrinsic sphincter deficiency: what is it and does it matter anymore?" *Int Urogynecol J*, 24: 183, 2013.
  56. Abrams, P., Andersson, K. E., Birder, L., Brubaker, L., Cardozo, L., Chapple, C. *et al.* "Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence". *Neurourol Urodyn*, 29: 213, 2010.
  57. Pannek J, Stöhrer M, Block B, Castro-Díaz D., Del Popolo G, Kramer G, Radziszewski P, Reitz A, and Wyndaele J-J. *EAU Guidelines on Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction*. 2012. EAU.
  58. Barbalias, G. A., Klauber, G. T., and Blaivas, J. G. "Critical evaluation of the Crede maneuver: a urodynamic study of 207 patients". *J Urol*, 130: 720, 1983.
  59. McClurg, D., Ashe, R. G., Marshall, K., and Lowe-Strong, A. S. "Comparison of pelvic floor muscle training, electromyography bio-feedback, and neuromuscular electrical stimulation for bladder dysfunction in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study". *Neurourol Urodyn*, 25: 337, 2006.
  60. McClurg, D., Ashe, R. G., and Lowe-Strong, A. S. "Neuromuscular electrical stimulation and the treatment of lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis—a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial". *Neurourol Urodyn*, 27: 231, 2008.
  61. McClurg, D., Lowe-Strong, A., and Ashe, R. "Pelvic floor training for lower urinary tract dysfunction in MS". *Nurs Times*, 105: 45, 2009.
  62. Kabay, S. C., Kabay, S., Yucel, M., and Ozden, H. "Acute urodynamic effects of percutaneous posterior tibial nerve stimulation on neurogenic detrusor overactivity in patients with Parkinson's disease". *Neurourol Urodyn*, 28: 62, 2009.
  63. Hagerty, J. A., Richards, I., and Kaplan, W. E. "Intravesical electrotherapy for neurogenic bladder dysfunction: a 22-year experience". *J Urol*, 178: 1680, 2007.
  64. Primus, G., Kramer, G., and Pummer, K. "Restoration of micturition in patients with acontractile and hypocontractile detrusor by transurethral electrical bladder stimulation". *Neurourol Urodyn*, 15: 489, 1996.
  65. Amend, B., Hennenlotter, J., Schafer, T., Horstmann, M., Stenzl, A., and Sievert, K. D. "Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high-dosed anti-muscarinics without increased side-effects". *Eur Urol*, 53: 1021, 2008.
  66. Cameron, A. P., Clemens, J. Q., Latini, J. M., and McGuire, E. J. "Combination drug therapy improves compliance of the neurogenic bladder". *J Urol*, 182: 1062, 2009.
  67. Stone, A. R. "Neurourologic evaluation and urologic management of spinal dysraphism". *Neurosurg Clin N Am*, 6: 269, 1995.
  68. Barendrecht, M. M., Oelke, M., Laguna, M. P., and Michel, M. C. "Is the use of parasympathomimetics for treating an underactive urinary bladder evidence-based?" *BJU Int*, 99: 749, 2007.
  69. Abrams P, Khoury S, and Wein, A. *Incontinence*. Plymouth: Health Publication, 2002.
  70. Moore, K. N., Fader, M., and Getliffe, K. "Long-term bladder management by intermittent catheterisation in adults and children". *Cochrane Database Syst Rev*, CD006008, 2007.



71. Stohrer, M., Blok, B., Castro-Diaz, D., Chartier-Kastler, E., Del, P. G., Kramer, G. et al. "EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction". *Eur Urol*, 56: 81, 2009.
72. Mangera, A., Andersson, K. E., Apostolidis, A., Chapple, C., Dasgupta, P., Giannantoni, A. et al. "Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of botox (onabotulinumtoxinA) and dysport (abobotulinumtoxinA)". *Eur Urol*, 60: 784, 2011.
73. Alloussi, S. H., Lang, C., Eichel, R., Al-Kaabneh, A., Seibold, J., Schwentner, C. et al. "Videourodynamic changes of botulinum toxin A in patients with neurogenic bladder dysfunction (NBD) and idiopathic detrusor overactivity (IDO) refractory to drug treatment". *World J Urol*, 30: 367, 2012.
74. Cruz, F., Herschorn, S., Aliotta, P., Brin, M., Thompson, C., Lam, W. et al. "Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial". *Eur Urol*, 60: 742, 2011.
75. Reynard, J. M., Vass, J., Sullivan, M. E., and Mamas, M. "Sphincterotomy and the treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: current status, future prospects". *Spinal Cord*, 41: 1, 2003.
76. Lim, Y. N. and Dwyer, P. L. "Effectiveness of midurethral slings in intrinsic sphincteric-related stress urinary incontinence". *Curr Opin Obstet Gynecol*, 21: 428, 2009.
77. Weld, K. J. and Dmochowski, R. R. "Effect of bladder management on urological complications in spinal cord injured patients". *J Urol*, 163: 768, 2000.
78. Van Kerrebroeck, E. V., van der Aa, H. E., Bosch, J. L., Koldewijn, E. L., Vorsteveld, J. H., and Debruyne, F. M. "Sacral rhizotomies and electrical bladder stimulation in spinal cord injury. Part I: Clinical and urodynamic analysis. Dutch Study Group on Sacral Anterior Root Stimulation". *Eur Urol*, 31: 263, 1997.
79. Van Kerrebroeck, P. E., Koldewijn, E. L., Rosier, P. F., Wijkstra, H., and Debruyne, F. M. "Results of the treatment of neurogenic bladder dysfunction in spinal cord injury by sacral posterior root rhizotomy and anterior sacral root stimulation". *J Urol*, 155: 1378, 1996.
80. Hohenfellner, M., Humke, J., Hampel, C., Dahms, S., Matzel, K., Roth, S. et al. "Chronic sacral neuromodulation for treatment of neurogenic bladder dysfunction: long-term results with unilateral implants". *Urology*, 58: 887, 2001.
81. Hooton, T. M., Bradley, S. F., Cardenas, D. D., Colgan, R., Geerlings, S. E., Rice, J. C. et al. "Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America". *Clin Infect Dis*, 50: 625, 2010.

# Urolitiasis en el adulto mayor

CARLOS ENRIQUE MÉNDEZ PROBST

La formación de cálculos en las vías urinarias es una patología en la que los componentes anatómicos, metabólicos, ambientales y dietéticos juegan un papel fundamental en su génesis y evolución.

Su incidencia aumenta con el paso de las décadas<sup>1</sup> y se estima que con el incremento global de la temperatura ésta tendencia continuará y si se toma en cuenta la temperatura como única variable, se calcula un incremento de hasta 2.3 millones de episodios en los Estados Unidos de América para el año 2050,<sup>2</sup> lo que resulta, primordialmente, en el incremento global del área geográfica conocida como el cinturón de litiasis. Su prevalencia es alta a nivel global y afecta hasta 12% de los individuos en los países desarrollados;<sup>3</sup> de manera específica, en los adultos mayores la frecuencia es lige-

ramente menor (10%), con una incidencia anual calculada de 2%.

Es importante señalar que la urolitiasis geriátrica es, de manera frecuente una patología de novo en el anciano y no la extensión de litiasis del adulto joven, ya que hasta 43% de los pacientes pueden presentar su primer episodio de litiasis después de los 65 años.<sup>4</sup>

Este artículo analizará los factores de riesgo y las opciones terapéuticas para el manejo de la urolitiasis geriátrica.

## Factores metabólicos

La prevalencia de factores metabólicos es alta y en 63% de los pacientes se pueden encontrar alteraciones en el análisis metabólico urinario. La alteración más común es la hipocitraturia

(29%), relacionada, probablemente, a acidosis metabólica fisiológica, secundaria a la disminución de la función renal por el envejecimiento. Otras anomalías comunes en este grupo etario son deficiencia de la 1,25-hidroxivitamina D, disminución de la movilidad, infecciones de vías urinarias y disfunción del tracto de salida vesical que puede incrementar el riesgo de desarrollar urolitiasis.

Otro factor de riesgo es la suplementación de calcio por el riesgo de osteopenia/osteoporosis. En un estudio aleatorio que incluyó a 32,282 mujeres pos-menopáusicas (hasta 1000 mg carbonato de calcio y 600 UI vitamina D3 contra placebo), con seguimiento a siete años, Jackson y colaboradores, encontraron incremento significativo en los episodios de litiasis (RR 1.17; 95% IC 1.02 a 1.34);<sup>5</sup> lo que demuestra que la suplementación universal en ese grupo debería ser con mayor precaución.

### Composición del cálculo

La composición de los cálculos puede variar con la edad del enfermo. Costa-Bauzá y colaboradores realizaron un estudio con más de 2,400 cálculos, que reportó que en los sujetos de más de 64 años es más frecuente encontrar cálculos compuestos por oxalato de calcio monohidratado (libres), ácido úrico y la combinación de los primeros. Una de las hipótesis para explicar este fenómeno es el incremento en la cantidad

de nucleantes en la orina (ácido úrico y materia orgánica), por el síndrome metabólico/hipertensión arterial.<sup>6</sup>

Aunque existen pocos datos que evalúen la edad en el contexto de la urolitiasis, frecuentemente, en el adulto mayor coexisten múltiples factores que hacen que el manejo terapéutico sea un reto para el urólogo. La edad se ha señalado como factor de riesgo para más comorbilidades y complicaciones y, al doble durante el ingreso hospitalario.<sup>4</sup>

### Tratamiento

Aunque la edad *per se* no es factor que indique o contraindique una modalidad terapéutica, se ha señalado que algunas opciones para el tratamiento de litiasis podrían tener diferentes efectos sobre los adultos mayores en comparación con los jóvenes.

Actualmente, el uso de los alfa bloqueadores, como parte del régimen de terapia médica expulsiva, cuentan con un amplio soporte; sin embargo, los pacientes geriátricos reciben menos terapia en comparación con los jóvenes.<sup>4</sup>

### Litotricia extracorpórea por onda de choque

Entre las modalidades de terapia activa, la litotricia extracorpórea por onda de choque (LEOCH) es, probablemente, la menos invasiva y su uso es importante

aunque ha perdido terreno frente a otras opciones terapéuticas. Algunos estudios reportan que su uso en mayores de 60 años es limitado, tanto en el número de pacientes como en el diseño experimental, siendo la mayoría cohortes retrospectivas de pacientes; por lo tanto, los datos son controversiales. Entre los estudios que apoyan el uso de LEOCH se encuentran los de Philippou y colaboradores,<sup>7</sup> el grupo de Simunovic<sup>8</sup> y Delakas junto con otros participantes, quienes en total aglomeran 761 pacientes, y el último tiene un análisis estadístico robusto.<sup>9</sup>

Por otro lado, Ackermann<sup>10</sup> y Abe con sus respectivos colaboradores,<sup>11</sup> encontraron que en los mayores de 60 años, la tasa de estado libre de litiasis y de fragmentación de cálculos es menor cuando se compara con sujetos más jóvenes. También Ng y colaboradores, en un estudio de 587 sujetos encontraron que la tasa global de estado libre de litos disminuye de 54 a 37.6% entre los pacientes de menos de 40 años y mayores de 60. En un análisis multivariado la edad fue un factor predictor significativo tanto para falla en estado libre de litiasis (RM 0.629, IC 95% 0.470 a 0.841,  $p=0.002$ ), como para falla de fragmentación (RM 0.727 IC 95% 0.530 a 0.999,  $p=0.049$ ), principalmente a expensas de los cálculos renales y no ureterales, la probable hipótesis es que con el aumento de la edad se incrementa la nefrosclerosis y la impedancia del tejido renal a las ondas de choque.<sup>12</sup>

Otro dato que pareciera corroborar esta teoría, es el de Janetschek y colaboradores quienes reportan que en los sujetos mayores de 60 años la LEOCH incrementa el índice de resistencia vascular renal, lo que se correlaciona con la aparición de hipertensión arterial post LEOCH.<sup>13</sup>

También se ha explorado la edad como factor riesgo para el desarrollo de hematomas peri renales, post LEOCH (HPL). En 2004 un grupo de la clínica Cleveland estudió una muestra de 415 pacientes, 17 desarrollaron HPL por lo que encontraron que existía un riesgo incremental (1.67 veces) por cada década de edad;<sup>14</sup> sin embargo, este factor no fue corroborado por un estudio realizado con una muestra mayor ( $n=6271$  pacientes/21 HPL) por un centro de referencia en Canadá.<sup>15</sup>

### Cirugía endoscópica

Éste término engloba las modalidades de cirugía endoscópica (CE), (ureteroscopia), tanto semirrígida como flexible, modalidades terapéuticas intermedias entre LEOCH y cirugía percutánea que plantea mayor grado de invasión al paciente a través de la uretra/uréter; sin embargo, continúa siendo un procedimiento ambulatorio en la gran mayoría de los casos y se puede realizar incluso en pacientes con anticoagulación total, contraindicación absoluta de LEOCH y cirugía percutánea.

Los resultados de la CE en el adulto mayor son un área poco estudiada, Akman y colaboradores,<sup>16</sup> en un estudio retrospectivo de 28 sujetos con cálculos de entre 1.5 a 3 cm contra 28 pacientes sometidos a nefrolitotomía percutánea, reportan una diferencia significativa a favor de la CE en cuanto a tiempo fluoroscópico ( $1.8 \pm 0.8$  contra  $4.2 \pm 2.4 < 0.0001$ ) y estancia hospitalaria ( $26.5 \pm 10.6$  hrs contra  $60.0 \pm 28.8$  hrs;  $P < 0.0001$ ), respectivamente; sin embargo, no hubo diferencias significativas en cuanto a complicaciones (7% contra 10.7. Todas leves) o transfusiones (0 contra 2), este último es clínicamente significativo.

El desenlace principal medido como estado libre de litos, no fue significativamente diferente (82.1% contra 92.8% al alta y de 2.8% contra 96.4% a los tres meses). Cabe señalar que para llegar a esta cifra 17.8% de los pacientes del grupo CE requirieron una segunda ureteroscopía.

Este es el único estudio que compara directamente la edad como factor de riesgo, demostrando resultados comparativos a expensas de mayor tiempo quirúrgico y procedimiento auxiliares. Este dato subraya la importancia de la individualización en la toma de decisiones terapéuticas cuando la evidencia apunta a resultados equivalentes.

### Cirugía renal percutánea

Salvo en casos excepcionales, la cirugía renal percutánea (NLPC) se ha conver-

tido en el procedimiento de elección para el manejo de pacientes con cargas litiásicas importantes.

Desde 1990 existen algunos estudios en los cuales los sujetos han sido adultos mayores. Los resultados inicialmente reportados indicaban que aunque el éxito del procedimiento era similar, existía una mayor tasa de transfusiones en esos pacientes (26% contra 14%), probablemente explicada por un umbral a la transfusión menor y no por anemia preoperatoria o mayores pérdidas hemáticas operatorias.<sup>17</sup>

Estudios posteriores, como los de Anagnostou y colaboradores, elaborados en un centro de referencia en Escocia ( $n=135$ , edad promedio 74 años), y Sahin y colaboradores,<sup>18</sup> reportaron tasas transfusionales, complicaciones y similares condiciones de éxito, independientemente de la edad de los sujetos.<sup>19</sup> Esto, probablemente, se debe al aumento de la experiencia en la técnica, adelantos tecnológicos y equipos como el de cuidados perioperatorios.

Otro estudio que merece ser citado es el de Okeke y colaboradores que, como parte del estudio global de NLPC patrocinado por la Sociedad de Endourología en 60 centros a nivel mundial, comparó a una población de 334 adultos mayores de 70 años contra controles de menos años. Encontró que estos pacientes debido a sus comorbilidades utilizaban más frecuentemente anticoagulantes (16% contra 2.4%), así como cálculos significativamente más grandes

(465 mm<sup>2</sup> contra 357 mm<sup>2</sup>). La tasa de éxito fue similar (78% contra 81%), para ambos grupos; sin embargo, la tasa de complicaciones fue mayor (19.9% contra 6.6%), la mayoría de las complicaciones fueron leves (Clavien I-II) a moderadas (Clavien IIIA) y solo 2.7% fueron graves (Clavien IIIB-IV).<sup>20</sup> Esa diferencia, aunque significativa, está dentro de los límites reportados y es aceptable.

Otros centros han investigado la relación de las comorbilidades y su impacto en las complicaciones. En una cohorte retrospectiva de Turquía se investigó en 45 sujetos mayores de 65 años, de los cuales 73% tenía alguna comorbilidad (hipertensión, DM, etcétera), y, aunque con algunas limitaciones, se concluyó que no existen diferencias significativas en las complicaciones, en la tasa de transfusiones y en el éxito del procedimiento.<sup>21</sup>

También existe un estudio en sujetos mayores de 70 años. Un grupo multicéntrico francés (n=203 pacientes) reportó que los factores que significativamente impactan el resultado del procedimiento (estado libre de litiasis), son la talla y el peso del paciente, así como el tamaño, el número de litos y la presencia de diabetes mellitus.<sup>22</sup>

Debido a las características propias de la NLPC se debe prestar especial atención al posicionamiento del paciente, debido a la menor masa muscular, densidad ósea y la existencia de alteraciones

articulares propias de la edad o de condiciones patológicas (por ejemplo; artritis reumatoide), además de evitar lesiones neurológicas y/o dérmicas por compresión. El uso liberal de almohadillas y cojinetes en los puntos de apoyo (cabeza, codos, rodillas y pies) se recomienda.

El riñón puede ser más móvil, especialmente en mujeres, lo que dificulta la punción inicial (la aguja empuja en vez de penetrar el órgano); sin embargo, la fascia también es más laxa lo que permite una dilatación menos problemática.<sup>17</sup>

## Conclusiones

La edad *per se* modifica las reservas fisiológicas de todos los sistemas y órganos del paciente, frecuentemente, se acompaña de enfermedades sobre agregadas e impacta en el perfil metabólico del formador de cálculos. Es muy importante considerar estas variables además de las usuales para determinar la mejor conducta terapéutica en el adulto mayor.

Existe evidencia que demuestra la seguridad y la eficacia de todas las opciones terapéuticas de mínima invasión en el adulto mayor con litiasis urinaria.

Está es un área de investigación en evolución que debe mostrar avances de acuerdo al incremento de ese segmento de la población, de la expectativa de vida y del número de sujetos involucrados.

## Referencias bibliográficas

1. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. "Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994". *Kidney Int.* 2003 May;63(5):1817-23.
2. Brikowski TH, Lotan Y, Pearle MS. "Climate-related increase in the prevalence of urolithiasis in the United States". *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Jul 15;105(28):9841-6.
3. Lieske JC, Pena de la Vega LS, Slezak JM, Bergstralh EJ, Leibson CL, Ho KL, et al. "Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: an update". *Kidney Int.* 2006 Feb;69(4):760-4.
4. Arampatzis S, Lindner G, Irmak F, Funk GC, Zimmermann H, Exadaktylos AK. "Geriatric urolithiasis in the emergency department: risk factors for hospitalisation and emergency management patterns of acute urolithiasis". *BMC Nephrol.* 13:117.
5. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. "Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures". *N Engl J Med.* 2006 Feb 16;354(7):669-83.
6. Costa-Bauza A, Ramis M, Montesinos V, Graeses F, Conte A, Piza P, et al. "Type of renal calculi: variation with age and sex". *World J Urol.* 2007 Aug;25(4):415-21.
7. Philippou P, Lamrani D, Moraitis K, Bach C, Masood J, Buchholz N. "Is shock wave lithotripsy efficient for the elderly stone formers? Results of a matched-pair analysis". *Urol Res.* Aug;40(4):299-304.
8. Simunovic D, Sudarevic B, Galic J. "Extracorporeal shockwave lithotripsy in elderly: impact of age and comorbidity on stone-free rate and complications". *J Endourol.* Nov;24(11):1831-7.
9. Delakas D, Karyotis I, Daskalopoulos G, Lianos E, Mavromanolakis E. "Independent predictors of failure of shockwave lithotripsy for ureteral stones employing a second-generation lithotripter". *J Endourol.* 2003 May;17(4):201-5.
10. Ackermann DK, Fuhrmann R, Pfluger D, Studer UE, Zingg EJ. "Prognosis after extracorporeal shock wave lithotripsy of radiopaque renal calculi: a multivariate analysis". *Eur Urol.* 1994;25(2):105-9.
11. Abe T, Akakura K, Kawaguchi M, Ueda T, Ichikawa T, Ito H, et al. "Outcomes of shockwave lithotripsy for upper urinary-tract stones: a large-scale study at a single institution". *J Endourol.* 2005 Sep;19(7):768-73.
12. Ng CF, Wong A, Tolley D. "Is extracorporeal shock wave lithotripsy the preferred treatment option for elderly patients with urinary stone? A multivariate analysis of the effect of patient age on treatment outcome". *BJU Int.* 2007 Aug;100(2):392-5.
13. Janetschek G, Frauscher F, Knapp R, Hofle G, Peschel R, Bartsch G. "New onset hypertension after extracorporeal shock wave lithotripsy: age related incidence and prediction by intrarenal resistive index". *J Urol.* 1997 Aug;158(2):346-51.
14. Dhar NB, Thornton J, Karafa MT, Strem SB. "A multivariate analysis of risk factors associated with subcapsular hematoma formation following electromagnetic shock wave lithotripsy". *J Urol.* 2004 Dec;172(6 Pt 1):2271-4.

15. Razvi H, Fuller A, Nott L, Mendez-Probst CE, Leistner R, Foell K, et al. "Risk factors for perinephric hematoma formation after shockwave lithotripsy: a matched case-control analysis". *J Endourol.* Nov;26(11):1478-82.
16. Akman T, Binbay M, Ugurlu M, Kaba M, Akcay M, Yazici O, et al. "Outcomes of retrograde intrarenal surgery compared with percutaneous nephrolithotomy in elderly patients with moderate-size kidney stones: a matched-pair analysis". *J Endourol.* Jun;26(6):625-9.
17. Stoller ML, Bolton D, St Lezin M, Lawrence M. "Percutaneous nephrolithotomy in the elderly". *Urology.* 1994 Nov;44(5):651-4.
18. Sahin A, Atsu N, Erdem E, Oner S, Bilen C, Bakkaloglu M, et al. "Percutaneous nephrolithotomy in patients aged 60 years or older". *J Endourol.* 2001 Jun;15(5):489-91.
19. Anagnostou T, Thompson T, Ng CF, Moussa S, Smith G, Tolley DA. "Safety and outcome of percutaneous nephrolithotomy in the elderly: retrospective comparison to a younger patient group". *J Endourol.* 2008 Sep;22(9):2139-45.
20. Okeke Z, Smith AD, Labate G, D'Addressi A, Venkatesh R, Assimos D, et al. "Prospective comparison of outcomes of percutaneous nephrolithotomy in elderly patients versus younger patients". *J Endourol.* Aug;26(8):996-1001.
21. Kuzgunbay B, Turunc T, Yaycioglu O, Kayis AA, Gul U, Egilmez T, et al. "Percutaneous nephrolithotomy for staghorn kidney stones in elderly patients". *Int Urol Nephrol.* Sep;43(3):639-43.
22. Dore B, Conort P, Irani J, Amiel J, Ferriere JM, Glemain P, et al. "Percutaneous nephrolithotomy (PCNL) in subjects over the age of 70: a multicentre retrospective study of 210 cases". *Prog Urol.* 2004 Dec;14(6):1140-5.



# Incontinencia urinaria en el paciente añoso

GUILLERMO FERIA BERNAL

**A**ctualmente la esperanza de vida se incrementa al igual que el número de octogenarios, quienes con frecuencia sufren diversas enfermedades concomitantes que los hacen más vulnerables, por ello, se ha acuñado el término "anciano frágil" que caracteriza a las personas mayores de 65 años con alteraciones en la actividad física, la movilidad, la fuerza muscular, la capacidad motriz, el estado cognitivo, la nutrición, etcétera.<sup>1</sup>

Así, la incontinencia urinaria (IU), en esta población, agrupa un número importante de factores de riesgo que incluyen los cambios fisiológicos propios de la edad, las comorbilidades y su interrelación. Un estudio realizado por Ouslander y colaboradores señala una frecuencia de 59%, comparado con 16% de menores de 65 años.<sup>2</sup> Generalmente

es multifactorial, impacta la calidad de vida, de manera variable, y debe ser tratada integralmente.

Otra investigación desarrollada en la población mexicana, informa que el riesgo relativo de IU, en esa etapa de la vida, es 2.7 veces mayor<sup>3</sup> y a la incontinencia se le asocia la dermatitis local, la infección urinaria, las caídas y las fracturas, así como el aislamiento y la depresión, que con frecuencia se percibe como "normal" en el proceso de envejecimiento, pero "no lo es".

Si bien la capacidad de la vejiga no cambia con los años, la sensación de plenitud, la contractilidad y la habilidad para diferir la micción disminuye en ambos sexos; por ejemplo, en la mujer se reduce la longitud de la uretra y su presión máxima de cierre, y en el varón, disminuye la obstrucción crónica por

crecimiento prostático y estenosis uretral, entre otras.

Paralelamente, y sin predominio real de género, se incrementan las contracciones involuntarias del músculo detrusor (vejiga hiperactiva, VHA), que constituyen otro factor muy importante. Aún sin patología demostrable, se sabe que es frecuente que, en la vejez, se excrete mayor cantidad del líquido ingerido durante el periodo nocturno, como consecuencia de la insuficiencia venosa, la enfermedad renal, cardíaca o prostática, o inclusive por alteraciones del sueño.<sup>4</sup>

La comorbilidad en este grupo de edad es común y, en no raras ocasiones, los efectos medicamentosos son responsables de las alteraciones en la continencia. Además, existen causas transitorias de IU bien reconocidas: delirio, infección, atrofia (vaginitis/uretritis atrófica), psicológica (depresión, neurosis), farmacológica, exceso en producción de orina, restricción en la movilidad e impacto fecal.<sup>5</sup>

*Delirio:* estado confusional y fluctuante secundario a patología aguda o a efecto farmacológico, en el que la incontinencia constituye un síntoma y es potencialmente reversible.

*Infección:* debe ser sintomática, asociada a disuria y polaquiuria. Generalmente se manifiesta en urgencia urinaria, lo que también puede observarse como síntoma único.

*Atrofia (vaginitis/uretritis):* 80% de las pacientes que refieren IU padecen

algún grado de atrofia vaginal y "disuria" secundaria al paso de orina por uretra o vagina irritadas, lo que se confunde frecuentemente con infección. Otro síntoma, con el mismo origen, es algún grado de urgencia urinaria. Ambas situaciones condicionadas por hipopostrogenismo.

*Farmacológicas:* Es causa frecuente de IU en la vejez. Incluso algunos medicamentos se emplean para diversos tipos de incontinencia, pero en determinadas circunstancias pueden actuar de manera "antagónica". Los sedantes de larga acción o hipnóticos pueden exceder una vida media de 100 horas y causar sedación, delirio e inmovilidad, además de favorecer la IU.

Drogas con efecto anticolinérgico (antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, algunos antiparkinsonianos y antihistamínicos): pueden causar retención urinaria subclínica y esto, en condiciones diversas de esfuerzo físico, incrementa la salida de orina por rebosamiento. Otro efecto secundario de algunos antipsicóticos es la rigidez muscular como síntoma extrapiramidal, que disminuye la movilidad e incrementa un posible estado confusional. Finalmente la sequedad de boca, generada por este grupo de fármacos, conduce una mayor ingesta de líquidos y poliuria subsecuente.

Estimulantes alfa-adrenérgicos (antihistamínicos, pseudoefedrina): promueven, fundamentalmente, la retención urinaria con eventual micción por rebosamiento.

Bloqueadores alfa-adrenérgicos (antihipertensivos): administrados a las mujeres pueden promover la IU de esfuerzo.

Bloqueadores de canales de calcio: relajan el músculo liso y pueden incrementar la orina residual con incontinencia por rebosamiento, particularmente en pacientes con crecimiento prostático obstructivo.

Los derivados de la dihidropiridina (nifedipino, amlodipino, etcétera), pueden causar edema periférico con poliuria nocturna. Otros fármacos que promueven el desarrollo de edema periférico incluye: AINES, tiazolidinedionas, ropinerol, pramipexol, amantadita y bloqueadores beta-adrenérgicos. Los Inhibidores de la ECA pueden producir tos en pacientes añosos y facilitar el escape de orina. Por último, los opiáceos y alcohol, son promotores potenciales de delirio, sedación y retención urinaria.

*Exceso en producción de orina:* demasiado consumo de líquidos, diuréticos, alteraciones metabólicas (hiperglucemia, hipercalcemia), insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia venosa periférica, hipoalbuminemia y drogas promotoras de edema periférico.

*Movilidad restringida:* las posibles causas son variadas y debe valorarse su potencial corrección (patología ósea, visual, equilibrio, hipotensión ortostática, etcétera).

*Impacto fecal:* es la causa primaria de la IU y resolverla restaura la continencia. Cuando se descartan las causas transitorias de IU, se debe investigar

aquellas que se originan, propiamente, en el tracto urinario bajo.

Dentro de las causas establecidas de la IU destaca la hiperactividad del músculo detrusor (HD), la más común en ambos sexos,<sup>6</sup> se origina en el sistema nervioso central (accidente vascular cerebral clínico o sub-clínico, discopatía cervical y enfermedad de Parkinson), pero también puede relacionarse con la edad y con la incompetencia uretral u obstrucción.

El paciente con demencia es considerado, típicamente, portador de HD, sin embargo, hay estudios que no han podido demostrar su relación con el estado cognitivo.<sup>7</sup>

Existen dos tipos de comportamiento clínico, uno con la contractilidad preservada y otro sin ella. En la edad avanzada el más común es el asociado a alteración de la contractilidad, es decir, a la vejiga débil. Cuando se agrega obstrucción para el vaciamiento, generalmente se manifiesta como retención urinaria. Cuando no existe dicha obstrucción, se puede confundir con cualquier otra causa de IU. Un caso típico es cuando la contracción "débil" se desencadena con alguna maniobra de esfuerzo y es confundida con inestabilidad uretral.

La incontinencia de esfuerzo se asocia, habitualmente, a la hipermotilidad uretral o a la deficiencia intrínseca del esfínter. Conforme la edad avanza, la presión uretral disminuye; sin embargo, durante el estudio urodinámico la

presión de cierre es menor a 20 centímetros de H<sub>2</sub>O. Esto no es suficiente para establecer el diagnóstico de deficiencia intrínseca.

De manera similar, la presión de contracción del detrusor suele disminuir y hay escape de orina cuando la reducción de la presión uretral se asocia a la HD con contracción alterada o como consecuencia del aumento súbito de la presión abdominal como tos, estornudos, etcétera.

La obstrucción urinaria, habitualmente representada en el varón por el crecimiento prostático, puede comportarse de dos formas:

- a) Condiciona sobredistensión vesical y lesión progresiva de las fibras musculares con incremento variable de fibras colágenas y limitación de la adaptabilidad vesical. Esto da como resultado síntomas de almacenamiento (nicturia, urgencia, frecuencia), que son manifestaciones clínicas de vejiga hiperactiva (VHA). Cabe señalar que este cortejo sintomático puede persistir hasta en 38% de los pacientes sometidos a cirugía prostática. En los que la obstrucción ha sido resuelta, la IU puede empeorar, así sucede en pacientes que padecen enfermedad de Parkinson.<sup>8</sup>
- b) La pérdida de orina se debe al "rebo-samiento" por incremento progresivo de la orina residual favorecida por el proceso obstructivo.

En las mujeres añosas los cambios asociados a vaginitis atrófica pueden conducir a cierto grado de estenosis uretral, pero las causas más comunes de obstrucción uretral son la angulación producida por importante cistocele (multiparidad, sedentarismo u obesidad) o bien la iatrogénica (uretro-suspensión).

La disminución de la capacidad contráctil de detrusor se encuentra en enfermedades como amiloidosis, porfiria, síndrome de Guillian Barré y diabetes mellitus (DM), que cursan con neuropatía periférica; sin embargo, en la mayoría de los casos la IU es consecuencia de sobreproducción urinaria aparentemente relacionada con el incremento de péptidos natriurético atrial y no con desmopresina.<sup>4</sup>

Típicamente la DM de larga evolución se puede asociar a la neuropatía autonómica visceral que condiciona la disfunción vesical por disminución de la sensibilidad de plenitud, por afección de las fibras Ad y C (vía aferente) con ruptura progresiva de fibras musculares y, finalmente, con vejiga hipocontráctil de gran capacidad.<sup>9</sup> Lee y colaboradores estudiaron a 86 mujeres 67±10 años con DM de 11.4±7.8 años de duración, quienes documentaron hipocontractilidad de músculo detrusor en 34.9%, hiperactividad en 14% y obstrucción del vaciamiento vesical en 12.8%.<sup>10</sup>

Otro estudio realizado por Kaplan y colaboradores en ancianas con DM de larga evolución, la HD fue identificada

en 48%; 30% presentó hipoactividad.<sup>11</sup> De manera experimental se ha demostrado que se incrementa la densidad de receptores muscarínicos, de manera progresiva conforme pasa el tiempo, y simultáneamente aumenta la liberación de prostaglandinas,<sup>12,13</sup> lo que favorece la presencia de VHA.

Es importante determinar, en la medida de lo posible, las condiciones en las que la pérdida de orina se presenta, como el tipo de actividad cuando ocurre, la ingesta de líquidos, el horario, etcétera.

Diferenciar el escape urinario con el esfuerzo físico de la urgencia es crucial. La IU de urgencia siempre va precedida de deseo miccional, no así la de esfuerzo.

Cuando el estado cognitivo del paciente se ha deteriorado, el informe habitual del familiar o cuidador puede reportar que usa pañal, lo que no necesariamente significa IU, sino polaquiuria o nicturia.

Está última tiene tres posibles orígenes:<sup>14</sup> 1) sobreproducción urinaria. Excesiva ingesta, drogas (diuréticos), descontrol metabólico diabético, hipercalcemia y edema periférico (ICCV hipoalbuminemia e insuficiencia venosa periférica), 2) alteraciones del sueño. Insomnio, apnea del sueño (incrementa la producción del péptido natriuético atrial), depresión, dolor y fármacos, 3) disfunción del tracto urinario inferior. Crecimiento prostático obstructivo, VHA y disminución de la capacidad vesical.

La exploración física permite detectar causas transitorias de IU y comorbi-

lidades; en especial, las neurológicas que promueven edema periférico y deficiencia hormonal.

El tacto rectal permite evaluar el tono del esfínter, las características de la próstata y descartar la presencia de impacto fecal, entre otros factores.

En ambos sexos, la tos, única y vigorosa, como prueba de estrés es indispensable, con ella se puede documentar la salida de orina, y si se realiza correctamente, su sensibilidad y especificidad son mayores a 90%. En la mujer añosa, la prueba de Marshall tiene poco valor, pues puede coexistir estenosis vaginal; por último, se confirma la hiper-movilidad uretral cuando la prueba del Q-tip positiva se desplaza  $>30^\circ$ .<sup>15</sup>

Es esencial conocer la orina residual. Idealmente se debe cuantificar dentro de los primeros cinco minutos luego de la micción. Una vez descartado el proceso descontrol hidroelectrolítico, infeccioso activo y microhematuria, con todas la etiologías que esto conlleva (carcinoma urotelial *in situ*, tuberculosis, etcétera), se puede recurrir al estudio urodinámico; sin embargo, se sabe que éste no suele impactar en el resultado del tratamiento médico, por lo que se ha consensuado que se realice, exclusivamente, en pacientes cuya condición amerite de tratamiento invasivo.

De igual forma, se han empleado varias medidas generales para controlar este problema: dieta para reducir el peso corporal, medidas para prevenir la constipación y adecuado manejo de

líquidos en cuanto a cantidad y a los horarios. Además, es necesario entrenar a los pacientes para una pronta atención a la micción, efectuar ésta por horario y favorecer, en la medida de lo posible, cierto ejercicio físico.

Los ejercicios de Kegel en la IU de esfuerzo son poco prácticos en los pacientes de edad muy avanzada. Las drogas con efecto alfa-agonistas como la pseudoefedrina, que incrementan el tono del esfínter estriado, no están recomendados en este grupo de pacientes. La duloxetina, inhibidor de la recaptura de serotonina, es útil en algunos casos pero se asocia, con frecuencia, a las náuseas y se ha demostrado que su depuración se reduce, significativamente, luego de los 65 años de edad.<sup>16</sup>

En relación al tratamiento quirúrgico se debe analizar su factibilidad dadas las comorbilidades existentes y riesgo anestésico particular. Las técnicas quirúrgicas han variado a lo largo de la historia. La colposuspensión descrita por Burch, hasta hace poco considerada el estándar de oro, ha sido desplazada por las uretrosuspensiones, en todas sus variedades, representadas fundamentalmente por la cinta de TVT, con resultados favorables.<sup>17</sup>

La VHA puede ser tratada, el principio, con drogas antimuscarínicas que generan efectos colaterales como visión borrosa, taquicardia y sequedad de boca, somnolencia, mareo y alteración del estado cognitivo, sobre todo con medicamentos que rebasan fácilmente

la barrera hematoencefálica, como la oxibutinina, cuyo empleo debe ser restringido. Existen otros fármacos, como tolterodina y solifenacina, con menor capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y, por ende, con menos efectos en SNC; pero todavía no existen estudios realizados específicamente en pacientes ancianos frágiles, por lo que se deben usar con cautela.<sup>18</sup>

Cuando los medicamentos fallan se puede aplicar toxina botulínica intravesical, su efecto es variable y limitado (seis a ocho meses), y se puede ofrecer estimulación eléctrica presacra o a nivel del nervio tibial anterior con resultados promisorios. Otra opción es administrar desmopresina, pero en 22% de los casos puede causar hiponatremia; además, estos pacientes pueden desarrollar insuficiencia renal y cardiaca congestiva, además de otras complicaciones relacionadas con la retención de líquidos.

Las opciones quirúrgicas se limitan a la cistoplastia de aumento con segmentos intestinal o gástrico, pero un procedimiento de esta naturaleza solo podrá llevarse a cabo si las condiciones del paciente lo permiten.<sup>4</sup>

Los casos de hipoactividad del músculo detrusor se pueden manejar, cuando es posible, en forma conservadora y con medicamentos de acción colinérgica, como el cloruro de betanecol, pero los resultados son muy variables y poco alentadores. La micción por horario, doble, o incluso con maniobra de Credé, es efectiva en un número sig-

nificativo de pacientes, pero si esto no es suficiente se debe recurrir al "sondeo limpio intermitente" siempre y cuando el paciente conserve las destrezas para llevarlo a cabo por sí mismo o bien, cuente con la asistencia debida. De lo contrario, la última alternativa es una sonda transuretral a permanencia o cistostomía.

Cuando la IU se debe al rebosamiento secundario de un proceso obstructivo por crecimiento prostático, es frecuente que exista cierto grado de daño renal e hidronefrosis y que los pacientes no respondan al tratamiento conservador con alfa-bloqueadores (por ejemplo, Tamulosina), que deben ser utilizados con

cautela, ya que causan grados variables de hipotensión arterial. Deben ser tratados con sonda transuretral a permanencia y, eventualmente, si las condiciones generales lo permiten, con cirugía. De lo contrario existe la opción de administrar inhibidores de la 5-alfa reductasa (fenasterida, dutasterida), pero su efecto terapéutico se obtiene después de varios meses (entre tres y seis).<sup>18</sup>

En conclusión, la IU en la población añosa es muy frecuente, se debe a múltiples factores y es susceptible de ser diagnosticada y tratada de manera adecuada; con ello, se procura una mejor calidad de vida.

## Referencias bibliográficas

1. Ferrucci L., et al. "Designing randomized, control trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report". *J Am Ger Soc* 2004; 52: 625-634.
2. Ouslander J, Leach G, Staskin D, Abelson S, Blaustein J, Morishia L, Raz S. "Prospective evaluation of an assesment strategy for geriatric urinary incontinence". *J Am Geriatr Soc* 1989; 37:715-24.
3. Castrejón-Pérez RC, Borge-Yañez SA, Gutiérrez-Robledo LM y Avila-Funes JA. "Oral helath conditions and frailty in Mexican community-dwelling elderly: a cross sectional análisis". *BMC Public Health* 2012 Sep 12; 12: 773.
4. Campbell-Walsh, *Urology*. 10 Th ed. Chap. 71.
5. Resnick NM. "Urinary incontinente in the elderly". *Med Grand Rounds* 1884; 3: 281-290.
6. Elbadawi A, Yalla SV y& Resnick NM. "Structural basis of geriatric voiding dysfunction. II. Aging detrusor: normal versus impaired contractility". *J Urol* 1993; 150: 1657-1667.
7. Huang A, Brown J, Thom D, Fink H & Yaffe K. "Sutdy of Osteoporotic Fracture Research Group. Urinary incontinente in older community-dwelling women: the role of cognitive

- and physical function decline". *Obstetrics & Gynecology* 2007; 109: 909-916.
8. Knutson T., et al. *Scand J Urol Nephrol*, 2001 35:463. Abrams PH., et al. *J Urol*. 1979;121:640-42.
  9. Hill SR, Fayyad AM, Jones GR. "Diabetes mellitus and female lower urinary tract symptoms: a review". *Neurology & Urodynamics* 2008; 27:362-367.
  10. Lee W Ch, Wu HP, Tai TY, Yu HJ, Chiang PH. "Investigation of urodynamic characteristics and bladder sensory function in the early stages of diabetic bladder dysfunction in women with type 2 diabetes". *J Urol*. 2009; 181: 198-203.
  11. Kaplan SA, Te AE, Blaivas JG. "Urodynamic findings in patients with diabetic cystopathy". *J Urol*. 1995; 153:342-344.
  12. Tong YC, Cheng JT, Wan WC. "Effects of Ba-Wei-Die-Huang-Wan on the cholinergic function and proteina expresion of M2 muscarinic receptor of the urinnary bladder in diabetec rats". *Neurosci Lett* 2002; 330:4.
  13. Pitre DA, Mat T, Wallace LJ, Bauer JA. "Time-dependent urinary bladder remodeling in the in the streptozotocin-induced diabetic rat model". *Acta Diabetol*. 2002 Apr; 39<sup>(1)</sup>: 23-7.
  14. Resnick NM. "Noninvasive diagnosis of the patient with complex incontinence". *Gerontology* 1990; 36 (suppl): 8-18.
  15. Walsh-Campbell . 10Th ed. Chap. 65-67.
  16. Skinner, M , Kuan HY, Skerjanec A, Seger ME, Heathman M, O'Brien L, Reddy S, Knadler MP. "Effect of age on the pharmacokinetics of duloxetine in women". *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57:54-61).
  17. Walsh-Campbell. 10Th ed. Chap. 68.
  18. Wagg A., et al. "Incontinence in the Frail Elderly". 5th International Consultation on Incontinence 2013. Committee 11.



# Patología genital dermatológica más frecuente en el adulto mayor

JUDITH DOMÍNGUEZ CHERIT  
ADRIANA PEÑA ROMERO  
LUCIANO DOMÍNGUEZ SOTO

**E**n la región genital, tanto masculina como femenina, se pueden presentar variedad de dermatosis infecciosas, inflamatorias, reaccionales o neoplásicas. Algunas de ellas son únicas y otras se asocian a afecciones de otras mucosas y a enfermedades dermatológicas o sistémicas. Su conocimiento proveerá información para realizar un buen abordaje diagnóstico y manejo (casi siempre afecciones refractarias, la mayoría de las veces por sobre tratamiento y mal tratamiento por confusión de diagnósticos).

## Cambios fisiológicos de genitales

### Pápulas perladas

Se consideran una condición normal del pene, su prevalencia es variable

entre 14 y 48%, son más comunes en hombres jóvenes, de raza negra y en pacientes sin circuncisión, y su incidencia disminuye con la edad.

### *Etiopatogenia*

Está relacionada estructuralmente con los angiofibromas, ya que en la histopatología tienen semejanzas con los adenomas sebáceos, fibromas subungueales o periungueales, pápulas fibrosas de la nariz y angiofibromas acrales adquiridos. Algunos investigadores consideran que son un remanente filogenético, otros consideran que es una variante normal en la raza negra y no se relaciona con infección por virus del papiloma humano (VPH).

### *Cuadro clínico*

Son pápulas que miden entre uno y dos milímetros de diámetro, pueden estar acuminadas o dispuestas en una forma anular, de color rosa, amarillo o blanco. Se disponen en una o dos filas alrededor de la corona, aunque se han reportado en otras localizaciones del pene y, generalmente, son asintomáticas (figura 1).

### *Diagnóstico*

Es clínico y en caso de duda es necesario tomar una biopsia, sobre todo para diferenciarla del condiloma acuminado. A la histopatología presentan ortoqueratosis, hipergranulosis, fibras de colágena orientadas perpendicularmente a la epidermis, fibroblastos estelares y capilares ectásicos.



Figura 1. Pápulas perladas del pene

### *Tratamiento*

Por lo general no se requiere ningún tratamiento. Se puede realizar rasurado de las lesiones, aplicar crioterapia, curetaje con electrofulguración, aunque estos procedimientos pueden dejar cicatriz. El láser de CO<sub>2</sub> ha reportado excelentes resultados cosméticos.

## **Dermatosis genitales inflamatorias**

### **Vitiligo**

Es un trastorno de la pigmentación, adquirido, de etiología desconocida con pérdida de melanocitos funcionales. Afecta del 0.5 al 2% de la población a nivel mundial y la edad de inicio es alrededor de los 20 años. El pico de prevalencia en hombres es en la quinta década de la vida.<sup>1</sup>

### *Etiopatogenia*

Es multifactorial e intervienen factores genéticos y ambientales. Existen varias teorías entre las que destacan:

- Factor genético: en familias y gemelos con vitiligo se ha encontrado múltiples genes que podrían intervenir en la susceptibilidad genética a la enfermedad (*PTPN22*, *FOX D3*, *RERE*, *FOXP1*, *LPP*, *TSLP*, *CCR6*, *SMOC2*, múltiples HLA, etcétera). Todos juegan un papel importante en la regulación del sistema inmune.<sup>2</sup>

- Destrucción autoinmune de los melanocitos.
- Defectos intrínsecos en la estructura, adhesión u otros factores críticos para la supervivencia de los melanocitos.
- Alteraciones en los mecanismos de defensa contra el estrés oxidativo que conlleva la destrucción de los melanocitos.<sup>1,3</sup>

### *Cuadro clínico*

Máculas amelánicas rodeadas de piel con características normales. El crecimiento es centrífugo y variable. Puede afectar cualquier parte del cuerpo, pero tiene predilección por sitios que normalmente presentan hiperpigmentación (cara, dorso de manos, pezones, axilas y región anogenital). Se divide en localizado, generalizado o universal. El vitíligo genital se engloba en las formas localizadas (figura 2).<sup>1,3</sup>

### *Diagnóstico*

Es clínico. El uso de la Lámpara de Wood ayudar. Solo en casos raros, en donde exista duda diagnóstica, se recomienda la realización de una biopsia de piel, que debe incluir piel sana y afectada.<sup>1,4</sup>

Dada la estrecha relación del padecimiento con otras enfermedades autoinmunes, principalmente tiroideas, y en los pacientes con diagnóstico confirmado, ya sea por clínica y/o por histopatología, se debe completar el abordaje con la toma de anticuerpos antitiroideos

y niveles de hormona estimulantes de la tiroides.<sup>4</sup>

### *Tratamiento*

Con respecto al vitíligo genital hay varias opciones de tratamiento:

- Esteroides tópicos de alta potencia. Son efectivos en lesiones recientes. Se deben usar una vez al día, por no más de tres meses, dejando un esquema de reducción posterior. Uno de los efectos secundarios más frecuentes en mucosas es la atrofia cutánea, por lo que se prefieren fuorato de mometasona y aceponato de metilprednisolona.
- Inhibidores de calcineurina. Son una alternativa a los esteroides tópicos con mejor perfil de seguridad, se recomiendan principalmente para

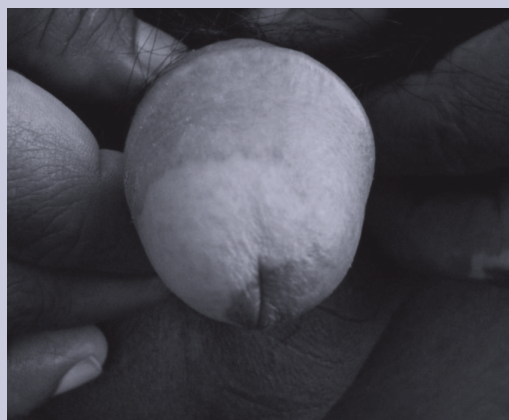


Figura 2. Vitíligo genital

zonas con piel delgada. En un inicio se deben indicar dos veces al día, con duración variable de 10 semanas hasta 18 meses, y presentan tasas de respuesta variables.<sup>4</sup>

- Cirugía. Es una opción para vitíligo focal que no responde a terapia tópica. Debe ser estable (no crecimiento de las lesiones en los últimos seis meses a dos años), y sin evidencia de fenómeno de Koebner. Puede consistir en injertos de piel sana del mismo paciente o autólogos de células de la membrana basal y trasplante de melanocitos cultivados. Todas buscan reemplazar los melanocitos anormales por normales y son procedimientos costosos para el paciente y puede haber recidivas y/o fallas.
- Fototerapia. En el área genital masculina no se recomienda por el alto riesgo a sufrir quemaduras.

## Psoriasis

Es una enfermedad autoinmune de la piel en la que están involucrados factores genéticos y ambientales. Entre 20 y 30% de los pacientes desarrollará artritis psoriásica.<sup>1</sup> Afecta a 2% de la población mundial y puede presentarse a cualquier edad con dos picos de incidencia, uno entre los 20 y 30 años, y otro entre los 50 y 60 años.<sup>2</sup>

### *Etiopatogenia*

Debido a que principalmente afecta la epidermis interfolicular el mayor defecto se presenta a nivel molecular o celular de los queratinocitos en un contexto multifactorial en el que intervienen:

**Factores genéticos.** De 35 a 90% refieren familiares afectados. La presencia de HLA Cw6 y el antígeno clase II DRB1\*0701/2 del MHC se han relacionado a la aparición temprana de la enfermedad.<sup>3</sup>

**Citocinas.** Se ha observado una respuesta tipo Th1 con aumento de las citocinas IFN- $\gamma$  e IL-2. El trauma es un factor importante desencadenante, 25% de los pacientes presenta el fenómeno de Koebner.

### *Cuadro clínico*

En la zona genital, está ausente la escama gruesa que caracteriza a estas lesiones debido a la maceración.

El sitio que más se daña, de manera común, es el glande. En varones no circuncidados se puede afectar la cara interna del prepucio. Lo más común es que la afección en genitales sea parte de una enfermedad generalizada; sin embargo, en algunos casos la enfermedad se limita a la región genital e interglútea, en otras ocasiones los pacientes pueden desarrollar placas eritematosas brillantes en el pliegue interglúteo e inguinales, lo que se conoce como psoriasis invertida (figura 3).<sup>4-5</sup> Existen varios tipos clínicos: en placa, en gotas, eritrodérmica y pustulosa.<sup>6,7,8</sup> Es impor-



Figura 3. Psoriasis invertida

tante buscar en otras localizaciones. Los genitales pueden estar involucrados tanto en la variedad de placas como en la pustulosa. En la psoriasis en placas la afección genital se presenta hasta en 45% de los pacientes.<sup>6,7,8</sup>

#### *Diagnóstico*

Es clínico, se confirma por medio de biopsia de piel.<sup>7,8</sup>

#### *Tratamiento*

En la zona genital se debe tener consideración especial debido a que en esa área la piel es más delgada y sensible, lo que la predispone a una mayor ab-

sorción de los medicamentos y de riesgo de efectos adversos e irritación.

- Corticosteroides tópicos de mediana/alta potencia. Son considerados terapia de primera línea en cara, pliegues y genitales, se aplican una vez al día y se usan de manera intermitente (entre dos y tres días a la semana). Su eficacia no ha sido estudiada en periodos de más de seis meses.
- Análogos de vitamina D (calcipotriol, calcitriol) tópicos. Inhiben la proliferación epidérmica, por ello, se les considera tratamiento de primera línea; sin embargo, en zonas como pliegues y genitales son de segunda línea debido a que causan irritación.

- Inhibidores de calcineurina: tacrolimus y pimecrolimus tópico. Aunque su efectividad es moderada, en la psoriasis en placa y en la zona genital muestran buena tolerancia. Se aplican cada 12 horas y los estudios se realizan hasta en ocho semanas.
- Metotrexato. Tratamiento sistémico de primera línea indicado para la psoriasis extensa que no responde a tratamiento tópico, afección mayor a 10 o 15% de la superficie corporal, psoriasis eritrodérmica, pustulosa y artritis psoriásica. Se indica en una sola toma a la semana y la dosis máxima son 25 mg/semana, al tratamiento se le agrega suplementación con ácido fólico.
- Otras. Debido a que la fricción juega un papel importante en la psoriasis que se localiza en pliegues y genitales, la aplicación de vaselina posterior al baño ayuda a disminuir el roce y la fricción.<sup>7,8</sup>

### Liquen plano

Aproximadamente 25% de los hombres que padecen liquen plano presentan afección genital. En 68% de los pacientes el problema se resuelve en el primer año; sin embargo, recurren hasta 49% de los casos.<sup>1</sup>

### *Etiopatogenia*

Desconocida. Se ha postulado que podría ser consecuencia de un daño epidérmico mediado por células T debido a la expresión de antígenos en la superficie de los queratinocitos. En ciertas zonas geográficas se ha asociado con la hepatopatía crónica, principalmente a la infección por virus de la hepatitis C.<sup>2</sup>

### *Cuadro clínico*

En el hombre lo que más se afecta es el glande, en él se encuentran placas poligonales y violáceas que tienden a confluir y que en su superficie presentan una red de líneas blancas finas (estrías de Wickham), (figura 4).<sup>1,2</sup>

Existen cuatro variantes clínicas a nivel genital:

- Clásico. Afecta glande y cuerpo del pene. Generalmente son placas anulares que dan un aspecto de "encaje".
- Asintomáticas. Ocasionalmente son pruriginosas y tienden a autolimitarse.
- Erosivo. Placas exulceradas, bien circunscritas y muy dolorosas.
- Hipertrófico. Consiste en placas blancas hiperqueratósicas.
- Plano pilar. Se caracteriza por placas queratósicas foliculares, asintomáticas y que afecta las zonas pilosas.<sup>2</sup>

La capacidad de malignización es muy baja, aproximadamente 1.9%, por ello, se recomienda su evaluación periódica.<sup>3</sup>

*Diagnóstico*

Es predominantemente clínico y se confirma con biopsia de piel. A la histopatología se observa acantosis, hipergranulosis, degeneración vacuolar de la membrana basal, en la unión dermoepidérmica, infiltrado inflamatorio en banda de linfocitos T, y en el liquen plano erosivo hay pérdida del epitelio.<sup>1-2</sup>

*Tratamiento*

Se recomienda el uso de sustitutos de jabón y esteroides tópicos de alta

potencia. Otros tratamientos también descritos y con buenos resultados, son la circuncisión y los inhibidores de calcineurina. En el liquen plano hipertrófico se pueden aplicar esteroides intralesionales.<sup>1,2,5</sup>

El liquen plano erosivo es más resistente al tratamiento con esteroides tópicos de alta potencia.<sup>1-2</sup> Las combinaciones de inhibidores de calcineurina tópicos y talidomida oral han sido reportadas con buenos resultados.<sup>4</sup> Otros tratamientos que se han utilizado con respuestas variables son: dosis bajas semanales de metotrexato, esteroides orales, ciclosporina, azatioprina, retinoides orales y análogos de vitamina D.<sup>2,4,5</sup>

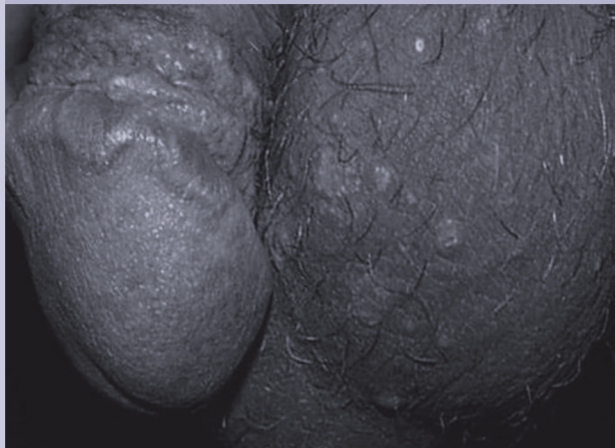


Figura 4. Liquen plano genital. Obsérvese las típicas pápulas “poligonales” que la caracterizan

## Liquen escleroso genital

El liquen escleroso (LEg) es una dermatosis inflamatoria progresiva y esclerosante. Su verdadera incidencia se desconoce, pero algunos autores refieren 0.07%.<sup>1</sup>

### Etiopatogenia

Su etiología es desconocida y se ha observado que intervienen varios factores entre los que destacan:

- La ausencia de circuncisión. En los varones no circuncidados hay un cúmulo de *destritus* celular entre el surco coronal y el prepucio, que sirve como reservorio de bacterias y condiciona el estado de inflamación crónica.<sup>1,2</sup>
- Inflamación. En las biopsias de estos pacientes se observa un infiltrado inflamatorio en dermis superficial compuesto por linfocitos T, que en enfermedad activa se compone principalmente de linfocitos CD8+, CD57+ y T citotóxicos, por lo que la reacción inflamatoria juega un papel clave.<sup>1,2</sup>
- Autoinmunidad. Existe una fuerte asociación entre el LEg y los padecimientos autoinmunes como la enfermedad tiroidea, alopecia areata, vitiligo y anemia perniciosa. Hasta 74% de estos pacientes presenta autoanticuerpos circulantes y se ha encontrado un aumento en la incidencia de autoanticuerpos a las proteínas de matriz extracelular.<sup>3,4</sup>
- Factores genéticos. Se han reportado casos familiares de liquen escleroso, así como una fuerte asociación con los antígenos HLA clase II DQ7 y DRB1\*12.
- Infecciones. Estudios han reportado el hallazgo de agentes infecciosos como *Borrelia burgdorferi* y VPH (6,16,18,8,23,36,38); sin embargo, su papel en la etiopatogenia del LEg es desconocido.<sup>1</sup>
- Hormonas. Hay estudios que demuestran mejoría del LE vulvar al inicio de la menarca, cuando hay un aumento de la producción de testosterona a nivel de la piel genital, pero esto no se ha comprobado en varones.<sup>1</sup>

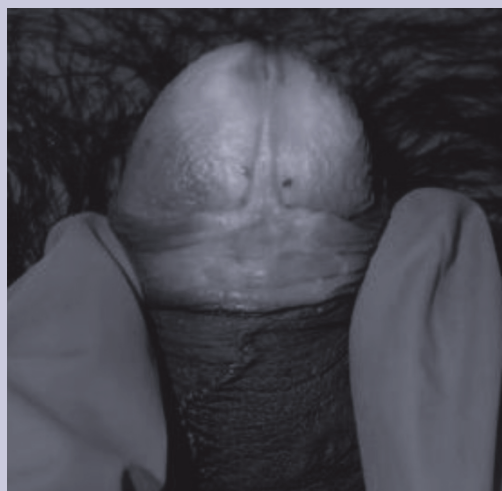


Figura 5. Liquen escleroso genital



### *Cuadro clínico*

La presentación clínica más común es de placas atróficas blancas (figura 5), que en ocasiones pueden ser de color púrpura y presentar telangiectasias, vesículas y erosiones en su superficie. Afecta el glande y el prepucio, y con menor frecuencia el escroto. Característicamente afecta la punta del prepucio formando una lesión en forma de anillo, en etapas más avanzadas, puede provocar fimosis y obstrucción urinaria. Al inicio cursan asintomáticos y después refieren vagamente eritema, induración, prurito, sangrado y disuria.

En un estudio de 329 casos de LEg se encontró que es más frecuente en pacientes no circuncidados y que el síntoma predominante fue dispaurenia.<sup>7</sup> En ocasiones puede ocasionar fimosis, parafimosis y obstrucción urinaria [1,5,7] 20% tiene manifestaciones extragenitales principalmente a nivel de tronco y extremidades superiores.<sup>1,2</sup> La asociación del LEg con el carcinoma epidermoide (CEC) aún está en debate, el riesgo de que estos pacientes desarrollen una neoplasia es de aproximadamente 4 a 8%.<sup>1</sup>

### *Diagnóstico*

En la mayoría de los casos es clínico y en caso de duda diagnóstica es necesario realizar una biopsia de piel. En la histopatología observamos hiperqueratosis, acantosis, hialinización de la colágena y

por debajo de ésta hay un infiltrado linfocitario en banda.<sup>5</sup>

### *Tratamiento*

El tópico a base de esteroides de alta potencia (propionato de clobetasol y el furoato de mometasona) ha demostrado ser útil para el tratamiento del LEg, con una tasa de curación del entre 50 y 60%.<sup>6,7</sup> Con respecto a los inhibidores de calcineurina, el pimecrolimus es el único que se ha estudiado y aunque ha demostrado ser efectivo, en estudios comparativos resultó ser inferior al clobetasol tópico.<sup>6</sup>

Hasta la fecha no hay evidencia que avale el uso tópico de la testosterona o la progesterona.<sup>6</sup>

En caso de no haber mejoría con el tratamiento médico o que se presente fimosis, se recomienda realizar circuncisión, con tasas de curación mayor a 75%. Es recomendable realizar un muestreo en las zonas sospechosas de CEC.<sup>7</sup>

En caso de afección más extensa se puede considerar la decorticación con aplicación de injertos. Si hay sospecha de afección uretral es necesario realizar una cisto-uretroscopía para confirmar el diagnóstico y ver la extensión. El tratamiento de estas lesiones generalmente consiste en uretrotomía, dilatación uretral o cateterización intermitente.<sup>1</sup>

El seguimiento de estos pacientes es muy importante para detectar recurrencias o lesiones sospechosas de malignidad.<sup>1</sup>

## Balanitis de Zoon

Es una balanitis crónica benigna que, generalmente, se presenta en varones no circuncidados de mediana edad y adultos mayores. Además, se ha reportado una condición homóloga en las mujeres, en quienes se afecta la vulva, la boca, la epiglotis y los labios.

### *Etiopatogenia*

Consiste en una mucositis irritativa causada por un prepucio disfuncional que condiciona la retención de orina y debris celulares, y que se puede colonizar con bacterias que provocan dermatosis. La infección crónica por *Mycobacterium smegmatis* se ha propuesto como parte de la etiopatogenia; sin embargo, su rol aún no está claro. Otros factores que influyen son la fricción y humedad excesivas sobre una piel poco queratinizada. No se relaciona con la infección por VPH.

### *Cuadro clínico*

Consiste en una placa solitaria eritematosa, bien delimitada, brillante, que generalmente se encuentra en la superficie del glande, en el prepucio o en ambos. Otros hallazgos clínicos son la presencia de máculas eritematocobrizas que dan el aspecto de "pimienta de cayena" y corresponden a depósitos de hemo-siderina. Cuando afecta la salida de la

uretra, da característicamente afección "en beso". Generalmente es de curso indolente y asintomático, aunque en ocasiones puede provocar disuria y prurito.

### *Diagnóstico*

Clínicamente se puede confundir con la eritroplasia de Queyrat y liquen plano erosivo, por ello, es necesaria la biopsia de piel para confirmarlo. A la histopatología lo más característico es observar ausencia de estrato córneo y granuloso con espongirosis e infiltrado dérmico en banda, constituido básicamente por células plasmáticas, por lo que también es conocida como balanitis de células plasmáticas o plasmocelular.

### *Tratamiento*

El de elección es la circuncisión. Los esteroides tópicos de mediana potencia pueden dar un alivio temporal y en casos resistentes a tratamiento se puede emplear láser CO<sub>2</sub>.

## **Dermatosis inflamatorias no venéreas**

### **Eritema pigmentario fijo (EPF) a drogas (erupción fija a drogas)**

Afecta principalmente el glande y el prepucio. Generalmente son lesiones únicas y se pueden confundir con otro tipo de balanitis (figura 6).<sup>1</sup>

### *Etiopatogenia*

La erupción fija a drogas requiere de sensibilización previa a la droga causal de la dermatosis, en exposición aproximada de entre una y dos semanas previas, aunque, en ocasiones, se pueden presentar a la primera exposición.<sup>1</sup>

Los fármacos involucrados con más frecuencia son los AINES (el más común es el naproxen), las sulfonamidas, las tetraciclinas, los barbitúricos, los salicilatos y las penicilinas.

Existen lesiones similares a EPF producidas por foscarnet y cumarina, donde se observa, en la primera, ulceración periuretral y, en la segunda, lesiones eritematosas rápidamente progresivas a placas hemorrágico-necróticas.<sup>1,2</sup>

### *Cuadro clínico*

Se presentan manchas eritematocobrizas. Si es muy severa o se repiten los brotes se observan ampollas y exulceraciones. Al desaparecer deja característicamente una lesión pigmentada. Está bien circunscrita, es característicamente circular y como dato importante, recurre siempre en el mismo sitio.<sup>3</sup> Aparece a las pocas horas de la exposición al fármaco y desaparece en unos 15 días, posterior a la suspensión del mismo.

### *Diagnóstico*

Es clínico. Lo más importante es interrogar que tipo de medicamentos está ingiriendo y correlacionar con el tiempo de inicio de cada uno de ellos, sobre todo cuando el paciente esta multimedicado.

### *Tratamiento*

Suspensión inmediata del agente causal. El tratamiento de elección es con esteroide tópico potente por cinco días. Si hay vesículas o bulas se indica el uso de fomentos secantes con manzanilla o polvos que contengan sulfato de cobre o de zinc (Dalidome®).



Figura 6. Eritema pigmentario fijo a drogas secundario a la ingesta de Bactrim

### Síndrome de Stevens-Johnson /necrolisis epidérmica tóxica (NET)

Enfermedad aguda, ocasionalmente fatal, que afecta piel y mucosa. Daña, de manera importante, las mucosas genital, oral y ocular. Entre 50 y 70% de los casos se relaciona con la ingesta de medicamentos.<sup>1,2</sup>

#### *Etiopatogenia*

El fármaco involucrado produce una reacción citotóxica directa en la epidermis y necrosis celular. Dependiendo de la severidad es la mortalidad. Los primeros 90 días, es muy importante el rigor de la reacción y después las comorbilidades y la edad.<sup>3</sup>

#### *Cuadro clínico*

Generalmente se acompaña de numerosas lesiones cutáneas, que son placas eritematosas circulares con centro blanco. Cuando se presenta el NET se observan grandes desprendimientos epidérmicos. En el glande se presentan grandes erosiones y costras (figura 7) que pueden preceder a la aparición de las lesiones cutáneas.

#### *Diagnóstico*

Se basa en las lesiones clínicas. La histopatología es necesaria solo en caso de duda.



Figura 7. Necrólisis epidérmica tóxica

### *Tratamiento*

Si se encuentra en etapas iniciales, la lesión es primaria y única en los genitales por lo que se debe suspender inmediatamente el fármaco involucrado y utilizar un esteroide potente. Cuando la reacción está bien establecida, el manejo es con medidas de soporte, restitución de líquidos, control de la temperatura, apoyo nutricional, etcétera.

## **Dermatosis infecciosas**

### **Candidiasis**

La *Candida spp* es parte de la flora normal del tracto genitourinario y gastrointestinal<sup>1</sup> y cuando se vuelve patógena ocasiona una de las infecciones anogenitales más comunes.

### *Etiopatogenia*

En la mayoría de los casos es ocasionada por *Candida albicans* debido a una respuesta inmune inadecuada por parte del huésped al hongo. La colonización por *Candida* en genitales se encuentra entre 15 y 20% de la población masculina y es más frecuente en pacientes con diabetes mellitus, no circuncidados y con una pareja con candidiasis vaginal. Otros factores predisponentes son inmunosupresión, el uso de esteroides tópicos y de antibióticos de amplio espectro.<sup>1,2</sup>

### *Cuadro clínico*

Puede afectar el glande, el área perineal y perianal, además de las ingles. Se caracteriza por placas eritematosas pálidas con zonas blanquecinas, pústulas y exulceraciones. Al retraer el prepucio se observan placas blanquecinas. Es común el prurito y el ardor, principalmente, después del acto sexual. Cuando afecta el área perianal existe un eritema importante y pueden aparecer fisuras. A nivel de ingles y escroto las lesiones pueden adquirir un color blanquecino debido a la humedad y pueden aparecer pústulas periféricas, características de candidiasis intertriginosa (figura 8).<sup>3</sup>

### *Diagnóstico*

Principalmente es clínico pero se puede confundir con otras dermatitis inflamatorias como la dermatitis por contacto. El diagnóstico se puede confirmar por medio de examen directo de secreción subprepuccial utilizando hidróxido de potasio o bien realizando cultivo.<sup>3</sup>

### *Tratamiento*

Primero es necesario identificar y controlar los factores predisponentes (diabetes mellitus descontrolada, inmunocompromiso, humedad, etcétera).

Para infecciones leves y curación efectiva se deben utilizar antifúngicos tópicos dos veces al día, entre una y tres semanas. Como primera línea de



Figura 8. Candida inguinal:  
Eritema flexural con pustúlas  
satélites típicas de esta zona (flecha)

tratamiento se encuentran: imidazol, clotrimazol o miconazol tópicos, o bien tratamiento sistémico con fluconazol 150 mg/ VO dosis única, utilizado en caso de síntomas severos. Cuando existe balanopostitis leve a moderada se puede utilizar antifúngico tópico asociado con hidrocortisona al 1%.<sup>3,4</sup>

En pacientes con síntomas severos, casos recalcitrantes o asociados con diabetes se deberá utilizar tratamiento sistémico. El itraconazol está recomendado para la candida mucocutánea principalmente en aquellos pacientes con falla ante el tratamiento con fluconazol.<sup>5</sup>

### Herpes simple

Las infecciones por virus del herpes simple (VHS) son muy comunes, existen dos tipos que se asocian a infecciones, el uno a orales y el dos a genitales.<sup>1</sup>

#### *Etiopatogenia*

Generalmente lo causa el virus VHS-2, aunque también el VHS-1.<sup>1</sup> Es una enfermedad de transmisión sexual y el periodo de incubación es de dos a 12 días. Existen varios tipos de infecciones:

- Primaria: cuando el paciente no tiene anticuerpos preexistentes contra VHS-1 o 2.
- Secundaria: el paciente presenta, al momento de la infección genital por VHS-1, anticuerpos contra VHS-2 o infección genital por VHS-2 y anticuerpos contra VHS-1.<sup>2</sup>
- Recurrencia: el paciente presenta anticuerpos en suero contra el mismo VHS aislado en la lesión.<sup>3</sup>

*Cuadro clínico*

Primaria. La presentación clínica varía, desde un cuadro aparatoso acompañado de disuria, úlceras, fiebre linfadenopatías inguinales, hasta uno más leve o

incluso asintomático. Las lesiones típicas son vesículas dispuestas en racimos sobre una base eritematosa (figura 9) que se resuelven en, aproximadamente, 19 días.

Secundaria. Por lo general se presenta con menos lesiones y síntomas sistémicos.

Recurrencia. Es más frecuente con el VHS-2, y después del primer episodio ocurrirá aproximadamente cuatro veces al año, en 60% de los pacientes. En contraste la infección genital por VHS-1, recurre una vez al año después del primer episodio y el cuadro clínico es más leve que el de la primaria o secundaria y la duración es menor.<sup>1,2,3</sup>



Figura 9. Herpes simple genital, vesículas “en racimo de uvas” y fimosis

### Diagnóstico

Es clínico, sin embargo, se debe confirmar con otras técnicas de laboratorio dentro de las que destacan: cultivo, PCR (*polymerase chain reaction*, por sus siglas en inglés), inmunofluorescencia directa u otras pruebas serológicas. El cultivo continúa siendo el método estándar para el diagnóstico, se obtiene líquido de una ampolla reciente y se coloca en el medio de cultivo que se debe enviar de inmediato al laboratorio, aunque solo se logra aislar el virus en 50% de los casos. El test de Tzanck consiste en destechar una ampolla reciente, fijar la muestra y teñirla con Giemsa, Wright o tinción de Papanicolaou. Se considera positivo si se observan células gigantes multinucleadas "en bolsa de canicas", tiene baja sensibilidad pero alta especificidad por lo que solo es útil cuando es positivo.<sup>4,5</sup>

### Tratamiento

Es importante recalcar que el tratamiento no cura la infección por el virus, ni disminuye las recurrencias. Los fármacos disponibles son aciclovir, famciclovir y valaciclovir, los dos últimos cuentan con mayor biodisponibilidad pero son más costosos.

**Infección primaria.** Debido a que estos pacientes son propensos a desarrollar úlceras más profundas y mayor sintomatología, en comparación a la infección secundaria y a las recurren-

cias, se recomienda el tratamiento a todos los pacientes en los que se sospeche. El inicio del tratamiento debe ser dentro de las primeras 72 horas, lo que acorta la duración de la enfermedad y el riesgo de meningitis y radiculitis.<sup>6</sup> La duración del tratamiento es de siete a 10 días y las dosis son:

- Aciclovir 400mg, cada ocho horas o 200 mg, cinco veces al día VO.
- Famciclovir 250 mg cada ocho horas VO
- Valaciclovir 1000 mg cada 12 horas VO.

En casos graves, en la afección a SNC y a órganos internos (hepatitis, neumonitis) y en herpes diseminado es necesario tratamiento intravenoso (IV). La *Centers for Disease Control and Prevention* recomienda aplicar entre cinco y 10 mg/kg/cada ocho horas, por dos a siete días o hasta la mejoría clínica, posteriormente, se debe continuar con tratamiento VO hasta completar al menos 10 días.<sup>7</sup>

**Recurrencias.** En estos casos existen varias opciones de tratamiento: terapia supresora, tratamiento episódico en los brotes o solo vigilancia.

**Terapia supresora.** Aumenta el tiempo libre de recurrencias, disminuye la duración de la enfermedad activa y la transmisión a las parejas sexuales no infectadas.<sup>8</sup> Por lo general, se recomienda en seis o más episodios al año. La CDC recomienda los siguientes esquemas:



- Aciclovir 400 mg, VO, cada 12 horas
- Famciclovir 250 mg, VO, cada 12 horas
- Valaciclovir 500 mg o 1 gr, VO, una vez al día.<sup>7</sup>

En cuanto a su duración hay estudios hasta por seis años; sin embargo, se debe revalorar continuamente al paciente para valorar los riesgos y beneficios de la terapia.<sup>11</sup>

Una consideración especial para este tipo de tratamiento son los pacientes infectados con VIH que requieren mayores dosis de terapia supresora:

- Aciclovir 400 a 800 mg, VO, cada 12 horas o tres veces al día
- Famciclovir 500 mg, VO, cada 12 horas
- Valaciclovir 500 mg, VO, cada 12 horas.<sup>7</sup>

*Terapia episódica.* Sólo se da tratamiento en los brotes. Tiene mejor efectividad si se inicia dentro de las primeras 24 horas, posteriores a los síntomas, y la duración es de cinco días, aunque estudios recientes mostraron la misma efectividad con tratamientos de uno a tres días. Es menos costosa que la anterior y no requiere medicamento diario.<sup>9, 10</sup>

- Aciclovir 800 mg, VO, cada ocho horas por dos días u 800 mg, VO, cada 12 horas por cinco días
- Famciclovir 1000 mg, VO, cada 12 horas por un día o 125 mg, VO, cada 12 horas por cinco días
- Valaciclovir 500 mg, VO, cada 12 horas por tres días o 1 gr, VO, por cinco días.<sup>7</sup>

### *Prevención*

Debido a que el virus se puede transmitir en periodos asintomáticos es importante informar al paciente sobre el uso del condón aunque no haya úlceras, ofrecer terapia supresora principalmente durante el primer año posterior a la primoinfección para disminuir la transmisión a sus parejas sexuales y evitar relaciones sexuales cuando haya lesiones activas en genitales o el sexo oral cuando haya lesiones activas en boca.<sup>12</sup>

### **Herpes zóster**

Es una infección causada por el virus de varicela zóster (VZV). Cuando el paciente presenta el cuadro clínico de varicela (primoinfección), el virus permanece latente en los ganglios dorsales donde se puede reactivar y provocar el cuadro clínico de herpes zóster.<sup>1</sup>

### *Etiopatogenia*

Es causado por la reactivación del VZV, asociado principalmente a alteraciones de la inmunidad celular. La edad es uno de los principales factores de riesgo, principalmente después de los 50 años, al igual que la neuralgia postherpética, de mayor prevalencia en esa década de la vida. Otros factores peligrosos son la malignidad, los trastornos de la inmunidad celular, la enfermedad renal o pulmonar crónica.<sup>1,2</sup> Entre 1 y 4% de los

pacientes presentará un segundo episodio, principalmente en aquellos que están inmunosuprimidos.<sup>3</sup>

### *Cuadro clínico*

Inicia como pápulas eritematosas agrupadas que evolucionan en vesículas que, entre los tres y cuatro días, pueden adquirir un aspecto pustuloso o hemorrágico. En los pacientes inmunocompetentes las lesiones se resuelven entre siete y diez días y la presencia de lesiones nuevas podría ser consecuencia de algún inmunocompromiso. Generalmente se afecta un dermatoma pero pueden verse afectados dos o tres a su alrededor. Los que más se afectan son los torácicos y los lumbares. Aproximadamente 75% de los pacientes presentan un dolor de tipo neurítico prodrómico, algunos días o semanas antes de la aparición de las lesiones.<sup>4</sup>

La neuralgia postherpética, definida como la persistencia del dolor cuatro meses después de la aparición de la dermatosis, es la complicación más común y afecta a 15% de los pacientes. Los mayores de 60 años pueden presentarla hasta en 50%.<sup>5</sup> Otras complicaciones son la meningitis aséptica, neuropatía periférica motora, mielitis transversa, encefalitis y síndrome de Guillain-Barré sobre infección bacteriana.<sup>6,7</sup>

### *Diagnóstico*

Es clínico pero en casos de lesiones atípicas en pacientes inmunocomprometidos se puede confirmar por medio de cultivo, inmunofluorescencia directa o PCR.

### *Tratamiento*

Dentro de las primeras 72 horas disminuye la duración de las lesiones, además del riesgo de neuralgia postherpética y mejora la neuritis. Los esquemas recomendados son:

- Aciclovir 800 mg, VO, cinco veces al día
- Famciclovir 500 mg, VO, tres veces al día
- Valaciclovir 1000 mg, VO, tres veces al día.<sup>8</sup>

Para la prevención efectiva de la neuralgia postherpética es necesario aplicar la vacuna y dar tratamiento oportuno de fase aguda. El uso de esteroides en combinación con Aciclovir para su prevención es controvertido, hasta la fecha los análisis retrospectivos no encuentran efecto benéfico sobre el placebo por lo que se necesitan más estudios para sustentar su recomendación.<sup>9</sup> También se puede dar antidepresivos tricíclicos, principalmente amitriptilina (hasta 165mg/día), gabapentina (1800-3600 mg/día), pregabalina (150-600mg/día) y opioides.<sup>10-12</sup>

## Condilomas

Son causados por el virus del papiloma humano (VPH), la enfermedad de transmisión sexual más común. Si bien puede dar origen a múltiples lesiones genitales premalignas y malignas, el condiloma acuminado es la presentación clínica más frecuente a nivel genital. Afecta aproximadamente a 1 y 2% de la población sexualmente activa.

### *Etiopatogenia*

Generalmente se deben a infección por VPH de bajo riesgo (6, 11), principalmente el 6, sin embargo, aunque menos frecuente, se ha reportado su asociación a, por lo menos, 18 tipos diferentes (-16, -18, -31, -33, -35, -39, -41 al -45, 56, y 59).

### *Cuadro clínico*

Las lesiones predominan en áreas de la mucosa anogenital susceptibles a trauma durante las relaciones sexuales (introyto, región perianal, mucosa rectal, surco balanoprepucial). El periodo de incubación es de hasta 2.9 meses, pueden ser papulares o pediculados, con superficie irregular y anfractuosa, dando un aspecto verrugoso (figura 10). Las lesiones presentan un crecimiento progresivo y pueden originar neoformaciones de gran tamaño. Por lo general son asintomáticas pero pueden provocar

prurito, ardor y sangrado intermitente. Los condilomas causados por los tipos 6 y 11 no tienen transformación maligna pero los serotipos de alto riesgo (16 y 18 principalmente) si pueden sufrir esa transformación.

### *Diagnóstico*

Es clínico y cuando existe la duda diagnóstica o que no presenten respuesta a tratamiento o las lesiones tengan características atípicas como hiperpigmentación, sangrado excesivo o ulceración, es necesario corroborarlo por biopsia.

### *Tratamiento*

Hasta hoy existen múltiples tratamientos que no solo se enfocan en la curación, sino que remueven mecánicamente las lesiones o estimulan la respuesta inmune del huésped. No existe ningún medicamento de primera línea. El tratamiento debe ser individualizado acorde al tamaño, número, localización de las lesiones y preferencias del paciente. Pueden ser aplicadas por el paciente y por el médico. Se puede realizar terapia combinada con cirugía más crioterapia o algún medicamento tópico para facilitar la penetración. La crioterapia se ha estudiado formalmente en combinación con el interferón, la podofilotoxina y el cidofovir. Con las dos primeras no hay un efecto benéfico significativo; sin embargo, los estudios con cidofovir si han

demostrado una respuesta más rápida y disminución en la tasas de recurrencias.

Con respecto a la prevención de la infección no hay pruebas contundentes de que el preservativo prevenga la infección por VPH. Incluso algunos meta-

análisis no encuentran disminución de la tasa de infecciones con su uso. Se considera que el tratamiento de las lesiones disminuye la carga viral y en consecuencia su transmisión, pero tampoco hay pruebas contundentes.



Figura 10. Condiloma acuminado múltiple. Lesión característica “en cresta de gallo” verrugosa y húmeda

Tabla 1. Principales tratamientos disponibles para los condilomas

Tipo de terapia	Fármaco	Dosis	Tasas de respuesta	Tasas de recurrencia
Aplicados por el paciente	Imiquimod, 5%, crema	Tres veces por semana, una vez al día. Antes de acostarse, hasta por 16 semanas	40-70%	9-19%
	Podofilotoxina 0.5% (solución/crema)	Aplicar dos veces al día por tres días consecutivos y descansar cuatro días, hasta por cuatro ciclos	37-88%	4-38%
Aplicados por el médico	Crioterapia	Aplicación de nitrógeno líquido por 10-20 segundos (dos ciclos), se debe de repetir cada una o dos semanas. La mayoría se resuelve con menos de tres ciclos	27-88%	21-39%
	Extirpación quirúrgica	Rasurado Electrocauterización <i>Curetage</i>	35-72%	19-29%
	Ácido tricloroacético al 50-90% tópico	Una aplicación semanal, cada vez que se requiera	ND	ND
	Cidofovir, 1%, tópico	Una vez al día por cinco días consecutivos, cada dos semanas, hasta por seis ciclos	ND	ND

## Sífilis

### *Etiopatogenia*

Es causada por la espiroqueta *Treponema pallidum*, sus manifestaciones clínicas son muy variadas y diferentes, dependiendo del estadio de la enfermedad. Puede ser temprana (menos de un año de duración), o tardía (más de un año), también puede ser latente (serología positiva con exploración física normal) o activa.

La incidencia es mayor en hombres que tienen sexo con hombres y con VIH. Se transmite por contacto directo con las lesiones activas (chancro, placas, condiloma lata), altamente infectantes y la transmisión ocurre en un tercio de los pacientes que entran en contacto con éstas. También pueden adquirirse vía transplacentaria y mediante transfusión.<sup>1,2</sup>

### *Cuadro clínico*

*Sífilis primaria.* El periodo de incubación es de aproximadamente 21 días, después aparece una pápula en el sitio de inoculación que, posteriormente, se ulcera formando un chancro de aproximadamente uno o dos centímetros de diámetro de borde elevado e indurado, indoloro, que puede acompañarse de linfadenopatías inguinales que, generalmente, aparecen en genitales. Sin tratamiento tienden a resolverse en tres o seis semanas (figura 11).<sup>1,3</sup>

*Sífilis secundaria.* Meses a semanas después de la aparición del chancro, 25% de los pacientes presentarán sín-



Figura 11. Chancro sífilítico

tomas sistémicos, rash, linfadenopatías, hepatitis, alopecia, alteraciones neurológicas y/o oculares. Debido a que el chancro es asintomático, un porcentaje considerable de pacientes ignoran este antecedente y se presentan solo con sífilis secundaria, aunque pueden coexistir el chancro y la sífilis secundaria.<sup>1-3</sup>

### *Diagnóstico*

La confirmación diagnóstica es difícil debido a que es un microorganismo que no se puede cultivar. El mejor método, en las lesiones primarias (chancro) es el campo oscuro. En cuanto a la sífilis secundaria el diagnóstico se confirma mediante serología, las primeras pruebas son no treponémicas (VDRL, RPR, TRUST), porque presentan alta sensibilidad pero

baja especificidad. En caso de ser positivas se confirman con las pruebas treponémicas que son mucho más específicas (FTA-ABS, MHA-TP, TP-PA, TP-EIA).<sup>4,5</sup>

### *Tratamiento*

Es a base de penicilina G benzatínica y dependiendo de la fase de la enfermedad las dosis son las siguientes:

*Temprana* (<1 año): dosis única intramuscular, 2.4 millones de unidades intramusculares (IM) de penicilina G benzatínica.

*Tardía* (>1 año) o de duración incierta: tres dosis de 2.4 millones de unidades IM, separadas por intervalos de siete días.

En caso de alergia a la penicilina se puede recurrir al uso de macrólidos (azitromicina), tetraciclinas (doxiciclina, tetraciclina) o ceftriaxona aunque hay poca información al respecto.

El seguimiento se debe realizar a los seis y 12 meses, en ese período los títulos de VDRL deben disminuir cuatro veces, en caso de no hacerlo se debe valorar la aplicación de otro ciclo de tratamiento.<sup>5</sup>

### **Prurito genital**

Afecta las regiones anal, perianal o de piel genital y, generalmente, es secundario a trastornos anorectales de piel o mucosa. En los casos en los que no identifica una patología subyacente se le cataloga como idiopático. El prurito a nivel perianal ocurre aproximadamente

entre 1 y 5% de la población y predomina en el sexo femenino.<sup>1</sup>

### *Etiopatogenia*

Dentro de las causas secundarias se encuentran: a) dermatosis inflamatorias (dermatitis por contacto, psoriasis, liquen plano, etcétera); b) infecciones (tiña del cuerpo, candidiasis, infecciones bacterianas y herpes); c) infestaciones (escabiasis, pediculosis y oxiuros); d) enfermedades anorectales (fisura anal y prolapso rectal); e) malignidad (neoplasia intraepitelial peniana, enfermedad de Bowen, carcinoma epidermoide, etcétera).<sup>1,2,5</sup>

En los pacientes con diagnóstico de prurito idiopático es recomendable valorar la realización de estudios de imagen de columna (radiografías de columna lumbar y sacra, electromiografía y velocidades de conducción nerviosa). En un estudio de 20 pacientes con el diagnóstico de prurito idiopático encontraron que 80% presentaba radiculopatía lumbosacra.<sup>4</sup>

### *Cuadro clínico*

En la exploración física se observa desde eritema hasta liquenificación y ulceraciones, puede afectar las áreas perineal y perianal, los pliegues inguinales, la cadera, la región suprapúbica, el escroto, el pene y el glande. La sintomatología se exacerba por la noche.<sup>1,5</sup>

### *Diagnóstico*

Clínico. Durante el interrogatorio se debe preguntar el tiempo de evolución. Los casos agudos son de inicio abrupto y los principales agentes etiológicos son las infecciones y las dermatitis inflamatorias; los episodios crónicos son de inicio más gradual y las causas son variadas: dermatosis papuloescamosas, mecánicas, malignidad y factores psicogénicos. Se han identificado tendencias depresivas y obsesivo-compulsivas principalmente en los pacientes con prurito crónico, y aún no se ha podido determinar si éstas son consecuencia o parte de su etiología. Se debe realizar una exploración física completa, localizando el área afectada y buscando cualquier anomalía.<sup>1,5</sup> Si la sospecha es dermatitis por contacto, es importante valorar la realización de las pruebas del parche para identificar el alérgeno.<sup>5</sup> En los pacientes con prurito refractario a tratamiento es importante complementar su abordaje con rectosigmoidoscopia y/o colonoscopia para descartar patología subyacente como hemorroides o cáncer.<sup>1,2</sup>

### *Tratamiento*

En los casos de prurito secundario se debe tratar el trastorno primario (infección, dermatitis por contacto, etcétera), además de identificar y evitar los posibles agentes irritantes, ya que esto resuelve la sintomatología del prurito.<sup>5</sup>

Los de prurito idiopático leves pueden responder a baños de asiento, mejora de las técnicas de higiene y uso de sustitutos de jabón. En casos más severos se pueden emplear esteroides tópicos de mediana potencia e inhibidores de calcineurina. Los esteroides tópicos no se recomiendan como terapia a largo plazo y es importante monitorizar, de manera frecuente, las reacciones adversas. También se debe realizar una disminución gradual de los mismos lo antes posible y en caso de requerir periodos largos de tratamiento es recomendable cambiar a uno de menor potencia o a inhibidores de calcineurina.<sup>2,5</sup> De igual forma, se puede ofrecer una dosis nocturna de antihistamínicos sedantes (difenhidramina 25-50 mg e hidroxizina 12.5-25 mg), o antidepresivos tricíclicos (doxepina, amitriptilina).<sup>5</sup> Recientemente se ha documentado un efecto benéfico de las inyecciones de azul de metileno en el prurito anal idiopático refractario a tratamiento con tasas de respuesta de 20%.<sup>3</sup> En caso de radiculopatía lumbosacra se pueden utilizar inyecciones paravertebrales con lidocaína y triamcinolona a nivel de L5-S1.<sup>4</sup>

### **Tumores benignos** **Queratosis seborreicas**

Es el tumor benigno más común en los adultos, aumenta con la edad y se cree que todos los mayores de 65 años presenta al menos una lesión de que-



ratosis seborreica. Son crecimientos benignos dependientes únicamente de la epidermis.<sup>1</sup>

*Etiopatogenia*

Se desconocen los factores causales y el número de replicación celular aumenta, igual que la apoptosis.<sup>1</sup>

*Cuadro clínico*

Al inicio las tumoraciones son aplanadas, del color de la piel y tienen una superficie ligeramente anfractuosa de aspecto aterciopelado. Conforme van creciendo son más oscuras, más queratósicas y verrugosas, y dan la apariencia de estar únicamente sobrepuestas en la piel.<sup>1,2</sup> En personas con piel oscura la lesión se observa francamente pigmentada, con variabilidad clínica y cuando se localizan en la zona inguinal son, en comparación con las que se encuentran en pubis, el escroto o el cuerpo del pene, de aspecto más húmedo y menos queratósico. En general, son asintomáticas pero cuando se localizan en zonas húmedas o que friccionan con la ropa, pueden ocasionar prurito y dolor, e incluso, en ocasiones, sangrar. Es habitual que el paciente refiera que se desprenden solas, aunque vuelven a crecer (figura 12).

*Diagnóstico*

Clínico. Se puede utilizar la dermoscopia para diferenciarlo de carcinoma basocelular pigmentado, de melanoma o de papulosis Bowenoides. En caso de duda se recomienda biopsia por rasurado.<sup>3</sup>

*Tratamiento*

Quirúrgico, siendo el curetaje y electrofulguración la técnica indicada. No existe tratamiento tópico que las remueva ni que las prevenga.



Figura 12. Queratosis seborreicas

## Acrocordón

También es llamado fibroma péndulo. Es una tumoración pediculada, del color de la piel o ligeramente pigmentada, más frecuente en personas obesas y se encuentra en todos los pliegues, incluyendo el inguinal. Es habitual en los adultos y afecta 46% de la población en general.

### *Etiopatogenia*

Numerosos acrocordones se han asociado a la obesidad. Existen varios estudios de caso y controles en donde se ha relacionado también con la dislipidemia, la hipertensión o la resistencia a la insulina, por lo que puede ser un marcador cutáneo de riesgo elevado de arterioesclerosis o enfermedad cardiovascular, intolerancia a carbohidratos, alteraciones en el metabolismo de los lípidos y en las enzimas hepáticas.<sup>1</sup>

### *Cuadro clínico*

Son tumoraciones del color de la piel, pediculadas y milimétricas que pueden alcanzar tamaños mayores. Se reportó el caso de un acrocordon gigante en el pene<sup>2</sup> y en el uréter.<sup>3</sup> Pueden ser de gran tamaño (varios centímetros), por lo que llegan a ocasionar prurito o dolor cuando este se ha traumatizado.

### *Diagnóstico*

Clínico, sin embargo, cuando un paciente tiene numerosas lesiones en los pliegues estamos obligados a descartar alteración metabólica.<sup>1,2</sup>

### *Tratamiento*

Quirúrgico realizando corte de la base con tijera.

## Tumores malignos

### Precáncer

### Neoplasia intraepitelial peniana (NIP)

Consiste en una lesión precursora de cáncer genital. En la actualidad no existe un consenso acerca de la clasificación de las lesiones displásicas del pene, se dividen de acuerdo a la profundidad y la displasia en I, II y III, y existen igual número de variantes para la displasia panepitelial peniana: enfermedad de Bowen, papulosis bowenoide y eritroplasia de Queyrat.<sup>1</sup>

### *Etiopatogenia*

La mayoría se relacionan con la infección por VPH y hasta la fecha se ha logrado caracterizar genéticamente 120 virus. Los principales son los serotipos 6 y 11 conocidos como "de bajo riesgo",

causantes de las verrugas genitales; por otro lado, los serotipos 16 y 18 son considerados "de alto riesgo", se asocian a cáncer y a las neoplasias intraepiteliales. En relación al cáncer de pene se han identificado 22 virus diferentes de VPH.<sup>1,4</sup>

Un estudio reciente mostró que, aproximadamente, 93% de las NIP presentan infección por VPH, y los serotipos de alto riesgo fueron encontrados con mayor frecuencia en las NIP del tipo III. Otros estudios han detectado VPH en el 100% de las NIP de alto grado.<sup>1,3</sup>

Entre los factores predisponentes más importantes se encuentran el tabaquismo y la inmunosupresión, así como el liquen plano y escleroso genital.<sup>2</sup>

### *Cuadro clínico*

Este tipo de neoplasias abarcan diferentes variedades clínicas de lesiones displásicas del pene, por ello su morfología es muy variable: placas pigmentadas, leucoplásicas, máculas eritematosas, lesiones acetoblancas no visibles a la clínica, entre otras.

### *Diagnóstico*

Se establece mediante una biopsia de piel. A la histopatología los principales hallazgos son núcleos hiper cromáticos, maduración alterada de los queratinocitos y mitosis en estratos suprabasales.<sup>1-2</sup>

### *Tratamiento*

Es complicado, se pueden tratar las lesiones clínicamente visibles; sin embargo, el paciente puede sufrir reactivaciones del virus con reaparición de nuevas lesiones. Si el tamaño de la lesión lo permite el tratamiento de elección es la escisión quirúrgica. Otras opciones de tratamiento son la podofilotoxina, 5-fluorouracilo, el imiquimod, la terapia fotodinámica, la crioterapia y el láser. Estos dos últimos han reportado altas tasas de recurrencia. Debido a que recientemente se encontró que, aproximadamente, 40% de las neoplasias cervicales intraepiteliales grado II, a los dos años, sufren regresión sin necesidad de tratamiento, algunos clínicos lo omiten. Sin embargo, debido a que no se ha estudiado la evolución de las lesiones displásicas asociadas a VPH, a largo plazo, en hombres, se recomienda dar tratamiento.<sup>1,3,4</sup>

### **Cáncer Enfermedad de Bowen y eritroplasia de Queyrat**

Se presenta, generalmente, en varones mayores de 50 años. Son lesiones precancerosas e invasivas del pene con morfología variada. El diagnóstico diferencial en lesiones con cambios premalignos, llega a ser difícil y en ocasiones se pueden encontrar todas estas variantes histológicas en una misma lesión

peniana. El reconocimiento de estas lesiones es importante por su probable asociación con la infección por VPH.

### *Etiopatogenia*

Es considerada una infección por VPH; sin embargo, el no demostrarlo no lo descarta.

### *Cuadro clínico*

Placa única, persistente, con crecimiento lento, bien limitada, blanquecina (fi-

gura 13 y 15a). Cuando la lesión es más eritematosa y se extiende al prepucio se denomina eritroplasia de Queyrat, algunos autores insisten en que no es la misma entidad, pues se asocia más al HPV 8 y 16 que es más oncogénico.<sup>1,2</sup>

### *Diagnóstico*

Se necesita el estudio histopatológico y se debe tomar biopsia con sacabocado de la zona más gruesa. Si la lesión es muy extensa se deben tomar varias biopsias para mapear la lesión, ya que con una sola no se puede descartar si tiene focos de invasión microscópica.

### *Tratamiento*

Se debe realizar una resección quirúrgica con margen de 5mm, extirpando solo la mucosa y aplicando, posteriormente, el injerto (figura 13). Si lo que está afectado es el prepucio se debe realizar la circuncisión. Sólo en caso de que no sea posible realizar el procedimiento quirúrgico se podrá utilizar imiquimod, 5-FU tópico, o abrasión con láser; sin embargo, con este tipo de cirugía no se puede llevar a cabo el control histológico del tejido resecado.<sup>2</sup>

### **Papulosis bowenoide**

Se presenta en varones jóvenes. Son lesiones clínicas semejantes al condiloma acuminado; sin embargo, en la



Figura 13. Tratamiento CEC *in situ* con colocación de injerto

histología se observa una neoplasia intraepitelial bowenoide comparable a la enfermedad de Bowen y la causa el VPH.

*Cuadro clínico*

Es más frecuente encontrar lesiones en el cuerpo del pene y en la piel del escroto. Son máculas o placas aplanadas, verrugosas y de color rosado, aunque en pacientes con piel tipo IV-VI se observan de color café oscuro (figura 14), que pueden confundirse con queratosis seborreicas, condilomas acuminados o planos (sifilíticos). Es asintomática y recidivante.<sup>1,2,3</sup>

*Diagnóstico*

Se debe realizar una biopsia y correlación clínico patológica, debido a que la histología de la EB y la PB es la misma.

*Tratamiento*

Conservador, porque su evolución es benigna. En caso de que las lesiones sean numerosas o si el paciente lo desea, es posible indicar imiquimod, 5-FU tópico, podofilotixina, electrofulguración y curetaje, o ablación con láser CO<sub>2</sub>.

**Carcinoma epidermoide**

La incidencia de cáncer de pene es diferente en cada país, los más altos índices se ubican en África, Sudamérica y Asia,



Figura 14. Papulosis bowenoide

y se relaciona con la infección por VPH, tabaquismo, falta de circuncisión, inflamación crónica y mala higiene genital.

La gran mayoría de los tumores malignos del pene son causados por el carcinoma epidermoide escamoso, de manera menos frecuente se observa el carcinoma verrugoso (de bajo grado), el basaloide, el sarcomatoide).<sup>1,2</sup> Los tumores asociados a infección por VPH se observan en personas más jóvenes.

*Cuadro clínico*

Prurito, irritación, dolor, sangrado, secreción y ulceración, asociados a una o varias placas queratósicas, verrugosas y

exulceradas que afectan pene y/o prepucio. (figura 15).

### Diagnóstico

El análisis definitivo se realiza por medio del estudio histopatológico y en caso de linfadenopatía, es obligatorio tomar una biopsia de ganglio.<sup>4</sup>

### Tratamiento

El manejo del carcinoma epidermoide invasor es radical además de multidisciplinario si existen metástasis linfáticas o

hematógena y depende de la localización y la extensión de la neoplasia.

### Melanoma

Tumor de muy mal pronóstico proveniente de los melanocitos. Es rara su presencia en genitales y puede afectar la piel de pene o del escroto. Cuando afecta la mucosa el pronóstico es más grave.

Es importante realizar un diagnóstico diferencial con mácula melanótica de las mucosas o con queratosis seborreicas pigmentadas.

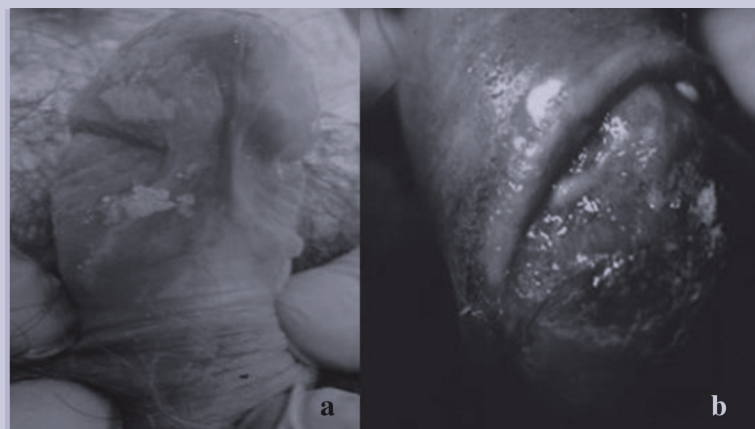


Figura 15.a Carcinoma epidermoide *in situ*. Obsérvese placas verrugosas, blanquecinas rodeadas de un halo eritematoso.

Figura 15 b. Siempre tienen antecedente de disuria, dispaurenia, balanopostitis y fimosis. En casos severos se encuentra linfadenopatía inguinal. La variedad más frecuente es el carcinoma epidermoide

### *Cuadro clínico*

Inicia con una mancha pigmentada heterogénea que va del negro, azul grisáceo o marrón, con bordes irregulares y figura asimétrica. El sitio más frecuentemente afectado es el glande, seguido del prepucio. Al inicio es asintomática; sin embargo, entre 40 y 60% de los casos se diagnostica en etapas tardías cuando ya existen metástasis, linfáticas, hepáticas o pulmonares. Las metástasis hematógenas se producen a través de los vasos de los cuerpos cavernosos.<sup>1,2</sup>

### *Diagnóstico*

El uso de demoscopia es una importante ayuda diagnóstica, aunque el estudio histopatológico es obligado y definitivo. Es importante reconocer al melanoma *in situ* que siempre es de mejor pronóstico.<sup>2</sup>

### *Tratamiento*

El pronóstico es malo, con una supervivencia de cinco años de 30 a 50%. Se debe realizar escisión local con márgenes adecuados, con o sin ganglio centinela. Se ha comprobado que la cirugía radical no mejora la supervivencia y solo se deberá realizar con tumores muy grandes.<sup>2</sup>

## Referencias bibliográficas

### *Pápulas perladas del pene*

1. Agrawal SK, Bhattacharya SN, Singh N. "Pearly penile papules: a review". *Int J Dermatol*. 200; 43:199-201.
2. Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, et al. "Pearly penile papules: Still no reason for uneasiness". *J Am Acad Dermatol* 2003;49:50-4.

### *Vitiligo*

1. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, et al. "Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differ-

ential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up". *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:473-491.

2. Zhang Z, Xu SX, Zhang FY, Yin XY, Yang S, Xiao FL, et al. "The analysis of genetics and associated autoimmune diseases in Chinese vitiligo patients". *Arch Dermatol Res* 2009;301:167-73.
3. Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. Tercera edición. EUA: Elsevier, 2012.
4. Taieb A, Alomar A, Bohm M, et al. "Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus". *Br J Dermatol* 2013 168, pp5-19.

*Psoriasis*

1. Christophers E. "Psoriasis—epidemiology and clinical spectrum". *Clin Exp Dermatol* 2001; 26:314-320.
2. Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T, et al. "Age at onset and different types of psoriasis". *Br J Dermatol* 1995; 133:768-773.
3. Schmitt-Egenolf M, Eiermann TH, Boehncke WH, et al. "Familial juvenile onset psoriasis is associated with the human leukocyte antigen (HLA) class I side of the extended haplotype Cw6-B57-DRB1\*0701-DQA1\*0201-DQB1\*0303: a population-and family-based study". *J Invest Dermatol* 1996; 106:711-714.
4. Meeuwis KA, de Hullu JA, van de Nieuwenhof HP, et al. "Quality of life and sexual health in patients with genital psoriasis". *Br J Dermatol* 2011; 164: 1247-1255.
5. Quan MB, Ruben BS. "Pustular psoriasis limited to the penis". *Int J Dermatol* 1996; 35:202-4.
6. Van Dijk F, Thio HB, Neumann HAM. "Non-Oncological and Non-Infectious Diseases of the Penis (Penile Lesions)". EAU - EBU Upt. 2 0 0 6; 4: 13-19.
7. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. Tercera edición. EUA: Elsevier, 2012.
8. Menter CA, Korman NJ, Elmets CA. "Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis". *J Am Acad Dermatol* 2011;65:137-74.
9. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. Tercera edición. EUA: Elsevier, 2012.
10. Hoshi A, Usui Y, Terachi T. "Penile Carcinoma Originating From LichenPlanus on Glans Penis". *Urology* 2008 May;71(5):816-7.
11. Petropoulou H. "Effective treatment of erosive lichen planus with thalidomide and topical tacrolimus". *Int J Dermatol* 2006 Oct;45(10):1244-5.
12. Porter WM, Dinneenà M, Hawkins DA, Bunker CB. "Erosive penile lichen planus responding to circumcision". *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2001 May;15(3):266-8.

*Liquen escleroso genital*

1. Clouston D, Hall A, Lawrentschuk N. "Penile lichen sclerosus (balanitis xeroticaobliterans)". *BJUI* 2011; 108 (Suplemento 2): 14-19.
2. Lukowsky A, Muche JM, Sterry W, et al. "Detection of expanded T cell clones in skin biopsy samples of patients with lichen sclerosus et atrophicus by T cell receptor-gamma polymerase chain reaction assays". *J Invest Dermatol* 2000; 115 : 254-9.
3. Meyrick Thomas RH, Ridley CM, McGibbon DH, et al. "Lichen sclerosus et atrophicus and autoimmunityea study of 350 women". *Br J Dermatol* 1988;118:41-6.
4. Harrington CI, Dunsmore IR. "An investigation into the incidence of auto-immune disorders in patients with lichen sclerosus and atrophicus". *Br J Dermatol* 1981;104:563-6.
5. Bunker CB. "Topics in penile dermatology". *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 469 - 79.
6. Ching-Chi Chi, Kirtschig G, Baldo M, et al. "Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on topical interventions

*Liquen plano*

1. F. van Dijk, Neumann T. "Non-Oncological and Non-Infectious Diseases of the Penis (Penile Lesions)". EAU-EBU update series 4 (2006) 13-19.



for genital lichen sclerosus". *J Am Acad Dermatol* 2012;67:305-12.

7. Edmonds EVJ, Hunt S, Hawkins D, et al. "Clinical parameters in male genital lichen sclerosus: a case series of 329 patients". *JEADV* 2012, 26, 730-737.

### *Balanitis de Zoon*

1. F. van Dijk, Neumann T. "Non-Oncological and Non-Infectious Diseases of the Penis (Penile Lesions)". EAU-EBU update series 4 (2006) 13-19.
2. Yoganathan S, Bohl TG, Mason G. "Plasma cell balanitis and vulvitis (of Zoon). A study of 10 cases". *J Reprod Med* 1994; 39:939-944.
3. Bunker CB. "Topics in penile dermatology". *Clin Exp Dermatol*, 26: 469 - 479.

### *Eritema pigmentario fijo a drogas*

1. MAJ JosephC. English, CPT Richard A Laws, CPT George C Keough, CPT Joseph L Wide, LTC John Foley , LTC Dirk M Elston. "Dermatoses of the glans penis and prepuce". *JAAD* 1997 37(1): 1-26.
2. F van Dijk, H.VB. Thio, H.A.M. "Neumann Non-oncological and Non-Infectious Disease of the Penis". European Association of Urology-EBU update series 4( 2006) 13-19.

### *Síndrome de Stevens-Johnson*

1. José A Plaza, William D James. "Erythema Multiforme".<http://emedicine.medscape.com/article/1122915-overview>.

2. Aurora Guerra Tapia. "Patología genital masculina ampollosa no venérea". En *Monografías de Dermatología*. 2012 25: 103-109
3. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, Halevy S, Kardaun S, Sidoroff A, Liss Y, Schumacher M, Roujeau JC. "Comprehensive Survival Analysis of a Cohort of Patients with Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis". *J Invest Dermatol* 2013 Feb 7. doi: 10.1038/jid.2012.510. [Epub ahead of print]

### *Candidiasis*

1. David LM, Walzman M, Rajamanoharan S. "Genital colonisation and infection with candida in heterosexual and homosexual males". *Genitourin Med* 1997; 73:394.
2. Mayer P. "Mycotic infections of the penis". *Andrologia* 1999; 31 Suppl 1:13.
3. Edwards SK, European Branch of the International Union against Sexually Transmitted Infection and the European Office of the World Health Organization. European guideline for the management of balanoposthitis. *Int J STD AIDS* 2001; 12 Suppl 3:68.
4. Stary A, Soeltz-Szoets J, Ziegler C, et al. "Comparison of the efficacy and safety of oral fluconazole and topical clotrimazole in patients with candida balanitis". *Genitourin Med* 1996; 72:98.
5. Pappas PG, Kauffman CA, and Andes D, et al. "Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America". *Clin Infect Dis* 2009; 48:503.

*Herpes simple*

1. Ross JD, Smith IW, Elton RA. "The epidemiology of herpes simplex types 1 and 2 infection of the genital tract in Edinburgh 1978-1991". *Genitourin Med* 1993; 69:381.
2. Kimberlin DW, Rouse DJ. "Clinical practice. Genital herpes". *N Engl J Med* 2004; 350:1970.
3. Benedetti JK, Zeh J, Corey L. "Clinical reactivation of genital herpes simplex virus infection decreases in frequency over time". *Ann Intern Med* 1999; 131:14.
4. Gupta R, Warren T, Wald A. "Genital herpes". *Lancet* 2007; 370:2127.
5. Schomogyi M, Wald A, Corey L. "Herpes simplex virus-2 infection. An emerging disease?" *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12:47.
6. Corey L, Fife KH, Benedetti JK, et al. "Intravenous acyclovir for the treatment of primary genital herpes". *Ann Intern Med* 1983; 98:914.
7. Disponible en: <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/default.htm> (Accessed on February 11, 2011).
8. Mattison HR, Reichman RC, Benedetti J, et al. "Double-blind, placebo-controlled trial comparing long-term suppressive with short-term oral acyclovir therapy for management of recurrent genital herpes". *Am J Med* 1988; 85:20.
9. Cernik C, Gallina K, Brodell RT. "The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review". *Arch Intern Med* 2008; 168:1137.
10. Corey L, Bodsworth N, Mindel A, et al. "An update on short-course episodic and prevention therapies for herpes genitalis". *Herpes* 2007; 14 Suppl 1:5A.
11. Fife KH, Crumpacker CS, Mertz GJ, et al. "Recurrence and resistance patterns of herpes simplex virus following cessation of > or = 6 years of chronic suppression with acyclovir. Acyclovir Study Group". *J Infect Dis* 1994; 169:1338.
12. Mertz GJ, Benedetti J, Ashley R, et al. "Risk factors for the sexual transmission of genital herpes". *Ann Intern Med* 1992; 116:197.

*Herpes zóster*

1. Ragozzino MW, Melton LJ 3rd, Kurland LT, et al. "Population-based study of herpes zoster and its sequelae". *Medicine (Baltimore)* 1982; 61:310.
2. Choo PW, Galil K, Donahue JG, et al. "Risk factors for postherpetic neuralgia". *Arch Intern Med* 1997; 157:1217.
3. Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R. "The incidence of herpes zoster". *Arch Intern Med* 1995; 155:1605.
4. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, et al. "Recommendations for the management of herpes zoster". *Clin Infect Dis* 2007; 44 Suppl 1:S1.
5. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, et al. "Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial". *JAMA* 1998; 280:1837.
6. Cinque P, Bossolasco S, Vago L, et al. "Varicella-zoster virus (VZV) DNA in cerebrospinal fluid of patients infected with human immunodeficiency virus: VZV disease of the central nervous system or subclinical reactivation of VZV infection?" *Clin Infect Dis* 1997; 25:634.
7. Kang JH, Sheu JJ, Lin HC. "Increased risk of Guillain-Barré Syndrome following recent herpes zoster: a population-based study across Taiwan". *Clin Infect Dis* 2010; 51:525.

8. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, et al. "Recommendations for the management of herpes zoster". *Clin Infect Dis* 2007; 44 Suppl 1:S1.
9. Chen N, Ynag M, He L. "Corticosteroids for preventing postherpetic neuralgia". *Cochrane Database Syst Rev* 2010; Dec 8;(12):CD005582.
10. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD007938.
11. "Pregabalin (lyrica) for neuropathic pain and epilepsy". *Med Lett Drugs Ther* 2005; 47:75.
12. Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, et al. "Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial". *Neurology* 2002; 59:1015.

### Condilomas

1. Gormley RH, Kovarik CL. "Human papillomavirus-related genital disease in the immunocompromised host (part I and II)". *J Am Acad Dermatol* 2012;66:883.
2. Von Krogh G, Lacey CJN, Gross G, et al. "European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts". *Sex Transm Infect* 2000; 76:162-168.
3. Kwok CS, Holland R, Gibbs S. "Efficacy of topical treatments for cutaneous warts: a meta-analysis and pooled analysis of randomized controlled trials". *Br J Dermatol* 2011; 165:233-246.
4. Manhart LE, Koutsky LA. "Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis". *Sex Transm Dis* 2002;29:725-35.

### Sífilis

1. Hook EW 3rd, Marra CM. "Acquired syphilis in adults". *N Engl J Med* 1992; 326:1060.
2. Wong W, Chaw JK, Kent CK, Klausner JD. "Risk factors for early syphilis among gay and bisexual men seen in an STD clinic: San Francisco, 2002-2003". *Sex Transm Dis* 2005; 32:458.
3. French P. Syphilis. *BMJ* 2007; 334:143.
4. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. "Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis". *Clin Microbiol Rev* 1995; 8:1.
4. Disponible en: <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/default.htm>

### Prurito genital

1. Daniel GL, Longo WE, Vernava III AM. "Pruritus ani. Causes and concerns". *Dis Colon Rectum* 1994; 37:670-674.
2. Dasan S, Neill SM, Donaldson DR, Scott HJ. "Treatment of persistent pruritus ani in a combined colorectal and dermatological clinic". *Br J Surg* 1999; 86:1337-1340.
3. Samalavicius NE, Poskus T, Gupta RK, Lunevicius R. "Long-term results of single intradermal 1% methylene blue injection for intractable idiopathic pruritus ani: a prospective study". *Tech Coloproctol*. 2012 Aug;16(4):295-9.
4. Cohen AD, Vander T, Medvendovsky E, Biton A, Naimer S, Shalev R, et al. "Neuropathic scrotal pruritus: Anogenital pruritus is a symptom of lumbosacral radiculopathy". *J Am Acad Dermatol* 2005;52:61-6.
5. Weichert GE. "An approach to the treatment of anogenital pruritus". *Dermatol Ther* 2004, 17; 200: 129-133.

*Queratosis seborreica*

1. Arthur K Blain Dirk M Elston. "Seborreic Keratosis" <http://emedicine.medscape.com/article/1059477-workup#a0722>. 2. Gill D, Dorevitch A, Marks R. "The prevalence of seborrheic keratoses in people aged 15 to 30 years: is the term senile keratosis redundant?". *Arch Dermatol*. Jun 2000;136(6):759-62.
3. Provost N, Kopf AW, Rabinovitz HS, Oliviero MC, Toussaint S, Kamino HH. "Globulelike dermoscopic structures in pigmented seborrheic keratosis". *Arch Dermatol*. Apr 1997;133(4):540-1.

*Acrocordón*

1. Robert A Schwartz, MD, MPH; Dirk M Elston, MD Acrochordon <http://emedicine.medscape.com/>
2. Emir L, Ak H, Karabulut A, Ozer E, Erol D. "A huge unusual mass on the penile skin: acrochordon". *Int Urol Nephrol*. 2004;36(4):563-5.
3. Carey RI, Bird VG. "Endoscopic management of 10 separate fibroepithelial polyps arising in a single ureter". *Urology*. Feb 2006; 67(2):413-5.

*Precáncer*

1. Wikström A, Hedblad MA, Syrjän S. "Penile intraepithelial neoplasia: histopathological evaluation, HPV typing, clinical presentation and treatment". *JEADV* 2012, 26: 325-330.
2. Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. Tercera edición. EUA: Elsevier, 2012.
3. Gormley RH, Kovarik CL. "Human papilloma-virus related genital disease in the immuno-

compromised host. Part 1 and 2". *J Am Acad Dermatol* 2012;66:883.

4. Micali G, Nasca MR, Innocenzi D, Schwartz RA. "Penile cancer". *J Am Acad Dermatol* 2006;54:369-91.

*Cáncer*

1. Alcides Chau, MD, Antonio L. Cubilla, MD. "Advances in the pathology of penile carcinomas". *Human Pathology* 2012; (43), (6): 771-789.
2. Chau A, Velazquez EF, Barreto JE, Ayala E, Cubilla AL. "New pathologic entities in penile carcinomas: an update of the 2004 world health organization classification". *Semin Diagn Pathol*. 2012 May;29(2):59-66.
3. Antonio Rodríguez Pichardo. "Lesiones precancerosas del pene y misceláneas". En: *Monografías de Dermatología, Patología genital masculina, no venérea*. 2012 25(2) 122-129.
4. C:B.Bunker. "Topics in penile dermatology". *Clinical and Experimental Dermatology* 2001; 25:469-479.

*Melanoma*

1. Antonio Rodríguez Pichardo. "Lesiones precancerosas del pene y misceláneas". En: *Monografías de Dermatología, Patología genital masculina, no venérea*. 2012 25(2) 122-129.
2. Ingrid H Wolf. "Genital Melanoma" cap VI : En *Color Atlas of Melanocytic Lesions of the Skin* Ed. Hans Peter Soyer, Guiseppe Argenziano, Rainer Hofmann-Wellenhof, Robert H Johr 2007: 229-232 Editorial: Springer Berlin Heidelberg.

# Fístulas vesicointestinales en el adulto mayor

## Evaluación y tratamiento

LUIS ALBERTO ESPINO URBINA  
OMAR VERGARA FERNÁNDEZ  
NOEL SALGADO NESME

Una fístula se define como una comunicación anormal (que no debe de existir en condiciones basales) entre dos epitelios distintos. La clasificación más simple las divide en externas (enterocutáneas, biliocutáneas, etc.) e internas (enterovesical, colovesical, colovaginal, etcétera).<sup>1</sup>

### Historia

El primer reporte de una fístula colovesical es el realizado por Rufus de Ephesus en el siglo II d.C. En 1888, Cripps realizó la primera descripción anatomopatológica de la entidad y relató la sintomatología asociada.<sup>2</sup> Además, propuso que el tratamiento era meramente conservador. Las causas etiológicas más frecuentemente

reportadas en la antigüedad eran: tifoidea, amibiasis, sífilis y tuberculosis.<sup>3</sup>

### Clasificación

Las fístulas vesicointestinales, también conocidas como enterovesicales o intestinovesicales, pueden clasificarse en los siguientes grupos: 1) colovesical (90% de los casos), 2) rectovesical (1.8% de los casos, incluyendo en este anexo la rectouretral); 3) ileovesical (5.3% de los casos) y 4) apendicovesical (menos de 1% de los casos). También pueden existir trayectos fistulosos vesicales hacia la piel y órganos genitales femeninos. Dependiendo del sitio de afección vesical se describen fístulas con involucro vesical bajo (a nivel del trígono o incluso por debajo de este) y con afec-

ción vesical alta (domo vesical). A su vez el trayecto en estos casos puede ser retroperitoneal e intraperitoneal respectivamente. En el presente artículo nos centraremos por frecuencia en las fístulas colovesicales y enterovesicales (predominio ileovesical).

### Epidemiología

La prevalencia estimada es de 20-50 casos por 100,000 habitantes con una incidencia anual entre 2.2-2.8 por 100,000 habitantes. En países del primer mundo se reporta una incidencia de un caso por cada 3,000 ingresos hospitalarios quirúrgicos.<sup>2</sup> Las fístulas colovesicales (2:1 hasta 5:1) son más frecuentes en hombres debido a la protección que el útero ejerce sobre la vejiga en pacientes del género femenino y por lo general se presentan entre la sexta y séptima décadas de la vida.<sup>4</sup> Cerca de 50% de las mujeres afectadas tienen el antecedente de histerectomía.<sup>5</sup> Las fístulas enterovesicales tienen similar distribución de género. El pico de afección se presenta en el rango de edad de 54.7-72 años, aunque los casos de etiología por enfermedad inflamatoria intestinal suceden a edades más tempranas (aproximadamente 10-20 años antes, en comparación con la etiología secundaria a enfermedad diverticular del colon y cáncer).<sup>6</sup> En pacientes con enfermedad de Crohn se presentan con 10 o más años de evolución de la enfermedad.

### Etiología

Normalmente el sistema urinario se encuentra separado del tubo digestivo y las comunicaciones entre ambos se presentan ante: a) la separación incompleta de ambos durante el desarrollo embriológico (falla del tabique uorrectal durante la diferenciación de la cloaca), b) infección, c) inflamación, d) cáncer, e) trauma o cuerpo extraño y f) causas iatrogénicas (por ejemplo secundarias a procedimientos quirúrgicos ginecológicos, urológicos y colorrectales). Las fístulas congénitas son raras y se suelen acompañar de patología anorrectal como ano imperforado. Entre las causas más frecuentes está la enfermedad diverticular del colon (65-70%); su origen puede ser por el proceso inflamatorio que afecta órganos adyacentes o secundario al tratamiento de la enfermedad (quirúrgico/por punción).<sup>1</sup> Cerca de 3-10% de los pacientes con enfermedad diverticular del colon desarrollarán una fístula colovesical. La segunda causa más frecuente es el cáncer (10-20%)<sup>2</sup> y de estos el carcinoma colorrectal; por otro lado solo 0.6% de los carcinomas colorrectales se presentan clínicamente como fístulas hacia la vejiga urinaria (tumores estadios T4b). Los tumores malignos de la vejiga raramente se presentan como fístulas hacia el tubo digestivo; el subtipo histológico más común es el carcinoma de células transicionales<sup>3</sup> y de manera anecdótica se han reportado fístulas secundarias a carcinoma vesical

epidermoide.<sup>7</sup> Las fístulas enterovesicales son menos frecuentes que las colovesicales; las dos principales etiologías son enfermedad de Crohn (50%) y enteritis postradiación.<sup>8</sup> Las fístulas ileovesicales se reportan en 1.9-5.6% de los casos de enfermedad de Crohn. Las fístulas enterovesicales corresponden al tercer lugar en frecuencia dentro de las fístulas internas en pacientes con Crohn (enteroentérica 30.3%, enterocolónicas 29.5% y enterovesicales 18.1%);<sup>9</sup> 18% afecta exclusivamente el ileon y en 80% de los casos existe enfermedad a nivel de intestino delgado y grueso.<sup>9</sup> El órgano de origen es el íleon (71%), colon (21%) o el recto (8%). Con menor frecuencia se presentan fístulas enterouretrales, rectouretrales, uretrocutáneas y enterouracales en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Causas menos frecuentes como tuberculosis deben considerarse en pacientes con inmunosupresión o con antecedentes de movimientos migratorios de zonas endémicas.<sup>2</sup> El involucro extraganglionar en pacientes con linfoma ocurre en 33% de los casos, sin embargo la afec-

ción primaria gastrointestinal afecta solo a 5%; a este respecto el intestino delgado es el segundo sitio de afección en frecuencia después del estómago; se reportan escasos casos (nueve en la literatura Inglesa) de fístulas enterovesicales secundarios a Linfoma no Hodgkin.<sup>10</sup> Se describe una afección genitourinaria similar por Enfermedad de Hodgkin y Linfoma no Hodgkin (5.8 y 7.3%),<sup>6</sup> sin embargo el segundo suele dar involucro de mayor gravedad. Se acepta que el encontrar necrosis asociada a la administración de quimioterapia representa que ésta es la causante del proceso fistuloso.<sup>11</sup> Las principales etiologías en el grupo de adultos mayores son cáncer, secuelas de radioterapia (cáncer de recto y próstata), enfermedad diverticular y iatrógenas (proctomías, cirugía ginecológicas, procedimientos endourológicos, prostatectomías). Moss y cols., describen que en mayores de 60 años las principales etiologías en su serie de pacientes fueron: cáncer de próstata (edad media 68 años), cáncer colorrectal (edad media 65 años) y diverticulitis (edad media 66 años).<sup>12</sup>

Tabla 1  
Causas de fístulas enterovesicales<sup>13</sup>

Inflamatorias	
Diverticulitis	Actinomicosis
Enfermedad de Crohn	Coccidiomicosis
Colitis ulcerativa crónica inespecífica	Sífilis, amebiasis, infecciones por <i>Salmonella</i> spp, linfogranuloma venéreo
Apendicitis aguda / absceso apendicular	<i>Ascaris lumbricoides</i> <sup>14</sup>
Absceso pélvico (Enfermedad pélvica inflamatoria)	Malacoplaquia vesical
Divertículo de Meckel	Duplicación colónica
Tuberculosis	Enfermedad de Fabry
Neoplásicas	
Cáncer colorrectal	Cáncer endometrial
Linfomas	Cáncer de ovario (cistoadenocarcinoma)
Linfomas asociados a VIH	Adenocarcinoma apendicular <sup>16</sup>
Cáncer de vejiga (células transicionales, epidermoide, leiomiocarcinoma, etc) <sup>15</sup>	Carcinosarcoma colónico <sup>3</sup>
Carcinoma cervicouterino	Otros tumores
Traumáticas	
Arma de fuego	Cuerpos extraños (sondas Foley, <sup>2,18</sup> litos vesicales, litos renales, litos vesícula biliar)
Heridas penetrantes	Resección anterior / Proctotomía
Fracturas pélvicas	Reparación hernias inguinocrurales (laparoscópicas)
Prostatectomía abierta / resección transuretral de próstata	Cistoplastias de aumento
Instilación de formalina intravesical	Procedimientos endoscópicos (colocación de Stent rectal) <sup>3</sup>
Radiación <sup>17</sup> (teleterapia) / braquiterapia	Administración de quimioterapia
Crioablación prostática / resección con ultrasonido de alta frecuencia	Fertilización invitro, ablación laparoscópica endometriosis, uteroscopias, legrados uterinos
Termoterapia de microondas transuretral	



## Cuadro clínico

Los principales síntomas reportados son infección de vías urinarias (cistitis) 90%, neumaturia y fecaluria (50-90%).<sup>3</sup> La neumaturia es más frecuente en pacientes con enfermedad inflamatoria; la fecaluria es de predominio en pacientes con enfermedad diverticular y cáncer, por lo que predominan en pacientes geriátricos. El único signo patognomónico es la fecaluria (*vide infra*). Este gasto de contenido intestinal durante la micción, depende del diámetro y longitud del trayecto fistuloso, su localización exacta y la consistencia del contenido intestinal. Con menor frecuencia se reportan hematuria (5-22%), síntomas gastrointestinales (como tenesmo y diarrea 20-25%), disuria, urgencia urinaria, hematoquezia, orquitis y salida de orina con la evacuación (5%); la preponderancia de fecaluria se explica por el paso de heces disminuídas de consistencia de una zona de alta presión (tubo digestivo) hacia una de baja presión y gran capacitancia (vejiga).<sup>4</sup> El paso de orina por el recto, sobretodo se reporta en pacientes con Bolsas de Hartmann u obstrucciones urinarias distales al trayecto fistuloso, como en pacientes adultos mayores con hiperplasia prostática benigna.

Otra sintomatología común en pacientes geriátricos es el desarrollo de síndromes confusionales agudos (delirio) y fiebre de origen desconocido. De manera clásica se describe el Síndrome del Gobernador [*Gouverneur*] (dolor

suprapúbico, frecuencia urinaria, disuria y tenesmo). Cerca de 50% de los enfermos carecen de antecedente de dolor abdominal o alguna otra sintomatología previa.

La sintomatología abdominal en pacientes con etiología secundaria a enfermedad de Crohn es frecuente; son comunes otras fistulas asociadas (internas y externas), la palpación de una masa / plastrón intrabdominal y el desarrollo de abscesos intrabdominales. Los pacientes con etiología neoplásica se asocian a pérdida de peso y ataque al estado general. Los cuadros de urosepsis asociados a inestabilidad hemodinámica frecuentemente se acompañan de patología obstructiva a otro nivel de la vía urinaria (así como a oclusión intestinal distal), también de mayor frecuencia en adultos mayores. Se han descrito casos de acidosis metabólica severa asociados a hipokalemia.<sup>3,19</sup>

## Abordaje diagnóstico

El diagnóstico es clínico. El primer objetivo de su abordaje debe confirmar su existencia. El examen general de orina muestra piuria y los cultivos son positivos en el 80-100% de los casos; *E. coli* es el microorganismo más frecuentemente aislado, de 30-66% de los cultivos obtenidos muestran crecimientos polimicrobianos; son frecuentes otras enterobacterias y enterococos sp.<sup>4</sup> El análisis del sedimento urinario puede

mostrar fibras vegetales, materia fecal, fibras musculares<sup>20</sup> del intestino o células tumorales (carcinoma de células transicionales).

La tomografía axial computarizada es el estudio de gabinete con mayor sensibilidad, con una exactitud diagnóstica del 90-100%.<sup>2</sup> Los hallazgos frecuentes son: engrosamiento de la pared vesical asociado a engrosamiento colónico adyacente; aire intravesical (en ausencia de instrumentación previa); patología intestinal asociada (datos de ileitis, divertículos colónicos, etcétera). Existen falsos positivos del hallazgo de aire libre intravesical secundarios a infecciones urinarias por organismos formadores de gas (incluso *E. coli*, *Pseudomonas* spp y *Cándida* spp en diabéticos), instrumentación vesical previa y cistitis enfisematosa.<sup>3</sup> Es importante realizar el estudio posterior a la ingesta de medio de contraste vía oral, administración de contraste endorrectal pero sin contraste endovenoso. Además, la tomografía permite evaluar la gravedad o extensión de la etiología (cáncer, enfermedad diverticular) e incluso implementar tratamientos (drenaje de colecciones intrabdominales asociadas). Es un estudio con cada vez mayor disponibilidad, de rápida realización e incluso seguro en pacientes gravemente enfermos o de edad avanzada. El empleo de radiografías simples de abdomen es de nula utilidad. El colon por enema detecta el trayecto fistuloso en el 42% de los casos. La prueba de

Bourne consiste en realizar posterior a un colon por enema no diagnóstico, el examen radiográfico de la primera micción centrifugada para detectar fragmentos de bario radiodensos. Pruebas adicionales son la administración vía oral de índigo carmín o carbón activado (sensibilidad 100%, presencia de carbonuria a las 24 horas tras la administración de 25 gramos).<sup>37</sup> Esta medida puede utilizarse para vigilar la evolución en pacientes sometidos a tratamiento conservador.<sup>21</sup> Hay que mencionar que la administración intrarrectal de colorantes vitales (azul de metileno) puede dar lugar a resultados falsos positivos debido a la absorción mucosa y la excreción urinaria. Esto no acontece con el verde de indocianina el cual es altamente específico, sin embargo, requiere la evaluación de la orina centrifugada en un aparato de cromatografía.<sup>3, 37</sup> A pesar que se ha descrito en la literatura el uso de la ultrasonografía para diagnóstico de esta patología (incluso utilizando maniobras de compresión abdominal para ver un signo de "pico" en el trayecto fistuloso); en la práctica diaria y en nuestro medio no es de utilidad. La imagen por resonancia magnética (IRM) tiene como ventajas: una excelente resolución tisular y la capacidad de realizar reconstrucciones multiplanares. Es de particular utilidad en los casos de enfermedad de Crohn (sensibilidad 81.8%). Las imágenes en T1 permiten delinear el trayecto fistuloso en relación con otras estructuras (órganos y esfínte-

res) y permite visualizar cambios en tejido graso. Las imágenes en T2 muestran colecciones (adyacentes a los órganos involucrados o en el trayecto fistuloso) y permite visualizar cambios inflamatorios musculares o la interrupción focal de la capa muscular vesical.<sup>3</sup> Se reporta una correlación con los hallazgos quirúrgicos transoperatorios del 100% en la serie de Dobson y cols.<sup>22</sup> Estas ventajas reales son opacadas en nuestro medio por la falta de disponibilidad en muchos centros, el tiempo prolongado del estudio, la claustrofobia asociada y el costo del estudio. Se recomienda la interpretación por dos radiólogos experimentados y su empleo en casos en donde otros estudios de gabinete no han confirmado el diagnóstico.<sup>23</sup> La prueba de las semillas de amapola,<sup>3</sup> una prueba diagnóstica, consiste en administrar 1.25 gramos con 360 mililitros de agua o 180 mililitros de yogurt con la recolección de orina de las siguientes 48 horas y su evaluación microscópica en búsqueda de las semillas. La sensibilidad reportada es de 100%, aunque su principal inconveniente es la incapacidad de localizar la fístula o precisar su etiología.<sup>24</sup>

Una vez confirmado el diagnóstico, los objetivos se centran en determinar su etiología y establecer la anatomía de las estructuras involucradas. El tratamiento subsecuente dependerá en mucho de la etiología benigna o maligna de la fístula. Todos los enfermos requieren evaluación endoscópica del

recto y sigmoides (colonoscopia corta o larga dependiendo de la sospecha y los hallazgos). En ocasiones se puede observar el orificio fistuloso; uno de los hallazgos frecuentemente es la boca diverticular a nivel colónico con abundante material purulento o fibrina.<sup>25</sup> Debido a que el cáncer es el responsable de 20% de las fístulas, varios autores recomiendan su procedimiento únicamente posterior a la tomografía axial computarizada sugerente de malignidad.<sup>3</sup> Antes de la implementación y mejoría de las tecnologías radiológicas, la cistoscopia se consideraba el mejor método de confirmación y localización de la fístula. La cistoscopia logra visualizar de manera directa o indirecta la fístula en 92%.<sup>1</sup> El hallazgo más frecuentemente es la presencia de edema bulloso (80-90%) en la pared postero lateral del fondo vesical; el orificio fistuloso se observa en 33-46%.<sup>4</sup> Otros hallazgos son la presencia de eritema local, hiperplasia papilomatosa mucosa o incluso la salida de material intestinal. La presencia de edema mucoso y cambios tipo pseudopólipos se conoce como parche de Herald. Es el método de elección en los casos asociados a tumores primarios vesicales (hematuria como signo principal). Se han reportado casos en que la cistoscopia solo visualiza datos indirectos de la fístula aún cuando el origen es un tumor primario vesical.<sup>6</sup> La cistoscopia postoperatoria en casos de fístulas enterovesicales iatrogénicas es de utilidad para valorar la cercanía del

orificio fistuloso con el trígono vesical.<sup>26,27</sup> Además es posible colocar en forma preoperatoria catéteres ureterales para la correcta identificación de las estructuras en casos con inflamación importante o tumores voluminosos; principalmente con hidronefrosis asociada.<sup>14</sup> Se reporta la colocación de una sonda Foley intra-rectal con el globo inflamado a 10-15 cc para ocluir la luz y posteriormente la insuflación de aire mientras se visualiza la pared vesical en busca de burbujas de aire.<sup>18</sup> El uso de manera rutinaria de catéter doble J ureterales en el preoperatorio no ha demostrado disminuir las incidencias de lesiones transoperatorias, y se asocia a complicaciones innecesarias.<sup>28, 29</sup> Es imprescindible tomar biopsias para descartar etiologías que alteran el tratamiento (tuberculosis, cáncer). La localización anatómica del probable orificio fistuloso orienta hacia la etiología: domo izquierdo en enfermedad diverticular; postero basal derecho y/o domo derecho en fístula apendicovesical o secundarias a enfermedad de Crohn. La pielografía endovenosa y la cistografía no resultan de utilidad, excepto en aquellos casos donde se sospechan alteraciones anatómicas adicionales de la vía urinaria no visualizadas por otros métodos de estudio o en casos en donde se documenta hidronefrosis. En la cistografía se reporta el signo de la colmena que corresponde a la apertura vesical del trayecto fistuloso.<sup>3</sup>

## Tratamiento

No existe literatura publicada en donde se analicen la evolución y tratamiento de esta nosología en pacientes mayores de 65 años (población geriátrica, adulto mayor). El objetivo del tratamiento quirúrgico es lograr la separación y cierre de los órganos afectados preservando la función a largo plazo de ambos sistemas. Debido a la baja tasa de cierre espontáneo reportada (aproximadamente 2%)<sup>30</sup> y que se han reportado hasta 75% de tasas de complicaciones infecciosas por urosepsis, el tratamiento quirúrgico debe indicarse en todo paciente candidato a ello.<sup>31, 32</sup>

En forma preoperatoria deben corregirse los déficits hidroelectrolíticos y ácido-base existentes; suele recomendarse la preparación intestinal mecánica preoperatoria (por ejemplo con Polietilenglicol). Sin que exista fuerte evidencia al respecto, la mayoría de los autores apoyan que posterior a la resolución de la urosepsis el paciente debe continuar con tratamiento antibiótico hasta la resolución quirúrgica.<sup>33</sup> El tipo de reparación, así como la temporalidad adecuada; depende de varios factores: la severidad de los síntomas, la etiología subyacente, la calidad de los tejidos, y la localización del trayecto fistuloso. En general las opciones disponibles son:

- a) en etiologías benignas resección con restitución del tránsito

- gastrointestinal + cierre primario vesical;
- b) resección en bloque en caso de malignidad con las reconstrucciones pertinentes;
- c) derivaciones gastrointestinales / urinarias temporales en casos de pelvis hostil;
- d) derivaciones permanentes en casos de inhabilidad / imposibilidad de resolución de la fístula.

En pacientes diagnosticados, asintomáticos y con una derivación gastrointestinal existente, es prudente la espera de tres a seis meses y la revaloración del caso para tratamiento definitivo.

Se ha reportado que la disección del trayecto se realice con un disparo de engrapadora lineal cortante, sin embargo, en la mayoría de los casos esta disección se logra de forma roma.<sup>8</sup> A nivel intestinal se debe realizar la resección y anastomosis. Para casos de involucro de intestino delgado las enteroentero anastomosis terminales funcionales (laterolaterales) mecánicas se utilizan con mayor frecuencia. En caso de enfermedad diverticular, se refiere la técnica de colorrecto anastomosis con doble grapado. La resección de sigmoides debe ser completa y siempre realizarse la anastomosis entre el colon descendente y el recto, ya que la persistencia de un segmento de sigmoides (y la alta presión que condiciona) son un factor de riesgo para complicaciones (como dehiscencia, recurrencia y el desarrollo de fístula

colocutánea).<sup>34</sup> En casos secundarios a proctosigmoiditis por radiación, es frecuente la resección anterior ultrabaja y la realización de coloano anastomosis hacia tejido anal con mejores características. En defectos pequeños de la vejiga, se puede mantener la sonda Foley de 7-14 días (dependiendo del tamaño del defecto y el grado de inflamación) hasta su completa cicatrización (confirmada mediante la realización de un cistograma con material hidrosoluble, con placas posmicción). En caso de defectos grandes se procede a reavivar los bordes y hacer la cistorrafia en dos planos con material absorbible. No existe evidencia que demuestre superioridad en cuanto a distintos materiales de sutura absorbibles y el número de capas en el cierre. Además, una publicación reciente reporta la similitud en resultados y complicaciones ante el retiro temprano o tardío de la sonda Foley (antes o después de siete días).<sup>35</sup> Se ha descrito el cierre vesical mediante la aplicación de fibrina. Se puede hacer evidente la presencia del orificio fistuloso vesical transoperatorio mediante la instilación de azul de metileno por la sonda Foley. Se debe realizar cistectomía parcial (o mayor) en presencia o sospecha de malignidad. Además en este caso deben emplearse estudios histológicos transoperatorios para garantizar la ausencia de neoplasia en los márgenes de resección. En ocasiones, es necesario realizar una exanteración pélvica en neoplasias muy extensas. El optar por

dejar solo drenada una vejiga urinaria previamente radiada condiciona un cierre espontáneo retardado o incluso la falla de este. Para poder reconstruir esta estructura suelen utilizarse reservorios de intestino delgado o colon; son referencias aquellas estructuras que estuvieron fuera del campo de radiación y en su mayoría se utiliza intestino delgado. Las complicaciones asociadas a ello son el desarrollo de acidosis metabólica, infecciones de vías urinarias de repetición, cálculos e incluso riesgo de malignización. En casos en que no es factible el uso de intestino delgado / colon para el cierre del defecto vesical se ha descrito el empleo de parche de pericardio.<sup>36</sup> Cuando el orificio fistuloso se encuentra cerca del triángulo vesical, se recomienda realizar la disección guiada por catéteres ureterales mediante una cistotomía anterior e incluso con la inyección endovenosa de azul de metileno o índigo carmín, evitando desvascularizar el uréter. La interposición de epiplón o peritoneo, de manera teórica, disminuye las tasas de recurrencias, aunque no existe evidencia convincente al respecto.<sup>37</sup> La coexistencia de hidronefrosis y dilatación ureteral suele resolver posterior al tratamiento de las enfermedades benignas y la resolución de la inflamación asociada (enfermedad inflamatoria, enfermedad diverticular).<sup>38</sup> Ferguson y cols., describieron una serie de 74 pacientes con fístulas enterovesicales; no se realizó ningún tipo de reparación vesical en 67.6%, abertura vesical

de la fístula debridada y cierre por planos en 5.4%, cierre por planos en 20.3% e interposición de epiplón 6.8% de los casos. A pesar de la diferencia en el número de pacientes entre los grupos, no existieron diferencias con respecto a la morbilidad; sin ninguna recurrencia vesical (una fístula colocutánea y una fístula vesicocutánea que resolvieron con tratamiento conservador).<sup>39</sup>

De manera habitual el tratamiento quirúrgico es electivo aunque en 2.3% de los casos la condición clínica inestable del enfermo implica un tratamiento quirúrgico urgente (casos asociados a perforación intestinal, sangrado, sepsis persistente por abscesos intrabdominales no controlados, desarrollo de celulitis extensa, coexistencia de fascitis necrotizante, fuga de anastomosis con peritonitis generalizada).<sup>1</sup> Existe suficiente evidencia para establecer que los tratamientos en una sola etapa tienen excelentes resultados, baja morbimortalidad y mejoran significativamente la calidad de vida de los enfermos. La anastomosis primaria es factible en 92-95% de los casos.<sup>40, 41, 26</sup> Los tratamientos por etapas se consideran de utilidad ante grandes abscesos o importante inflamación intrabdominal que imposibilitan la disección, en casos de malignidad avanzada y extensa o ante cambios postradiación. El tratamiento en dos etapas consiste en el desmantelamiento de la fístula, la resección colónica y el cierre de la vía urinaria (en caso pertinente) junto con la creación de una colostomía y una bolsa

de Hartmann en el primer tiempo quirúrgico y posteriormente la restitución del tránsito intestinal con la reversión de Hartmann y una colorrecto anastomosis. Los tratamientos en tres etapas consisten en la derivación en un primer tiempo, posteriormente la resección con la creación de una colostomía en un segundo acto quirúrgico y la reconexión mediante una colorrecto anastomosis en un tercer tiempo; actualmente tal modalidad es ampliamente cuestionada y de poca utilidad;<sup>42</sup> la respuesta inflamatoria habitualmente persiste sin la resección del segmento intestinal involucrado, la fístula raramente cicatriza de manera espontánea y a pesar de la derivación persisten los episodios de infecciones de vías urinarias.<sup>43</sup> La creación de derivaciones urinarias e intestinales se suele reservar ante casos secundarios a radiación o cáncer avanzado irresecable.

Existen reportes de tratamientos endoscópicos por vía transuretral resectivos o incluso con la aplicación de materiales de sellado sintéticos / biodegradables. La posibilidad de que permanezca un cuerpo extraño intravesical que propicie la formación de litos es un riesgo potencial. En la actualidad, la implementación de tratamientos para perforaciones postoperatorias menores a un centímetro, a través de procedimientos endoscópicos e incluso el tratamiento de fugas o dehiscencias parciales de anastomosis colorrectales, abre la posibilidad de tratamientos intraluminales endoscópicos; sin embargo, el empleo

de fibrina por esta vía no ha sido satisfactorio.<sup>44</sup> En las fístulas asociadas a carcinoma rectal y estenosis; es posible realizar la dilatación de la estenosis por vía endoscópica y la colocación de una endoprótesis que ocluya las perforación.<sup>45,46,47</sup> Además la mejoría en el diseño y tecnología de los clips intraluminales ha propiciado reportes con adecuados resultados en el tratamiento de fístulas por enfermedad diverticular.<sup>48</sup> En ciertas condiciones clínicas, es válido el tratamiento conservador no quirúrgico (pacientes no aptos para cirugía por edades avanzadas o múltiples comorbilidades, proctitis postradiación / cáncer irresecable, pacientes que desean régimen de antimicrobianos vía oral de manera crónica). Estudios experimentales han demostrado la ausencia de complicaciones al emplear tratamiento conservador en casos de etiología diverticular cuando no existe obstrucción urinaria y/o intestinal, las cuales condicionan urosepsis. Sin embargo, no existen estudios prospectivos aleatorizados que comparen el tratamiento quirúrgico con las modalidades conservadoras y es poco probable su futura realización. Los casos secundarios a enfermedad de Crohn y Tuberculosis responden al tratamiento médico específico. Se reportan casos empleando octreótide para el tratamiento de fístulas en pacientes con cáncer estadio IV y en mal estado funcional (Karnofsky < 70, ECOG > 2).<sup>49</sup> Solkar y cols.,<sup>50</sup> describieron en su serie de 50 pacientes tratados de manera

conservadora la ausencia de diferencias en morbimortalidad entre este grupo y los sometidos a tratamiento quirúrgico; además parámetros de función renal (BUN, creatinina) permanecieron en la evolución sin alteraciones. Sin embargo, Garcea y cols.<sup>51</sup> Reportaron una mortalidad asociada al tratamiento conservador de 11.8%. Radwan y cols.,<sup>52</sup> describen una serie con 27 pacientes con fístulas colovesicales de origen diverticular tratadas de manera quirúrgica y comparados con 26 pacientes que recibieron tratamiento conservador; la edad (pacientes >65 años) y la calificación ASA fueron mayores en el grupo sin cirugía. La mortalidad a los 30 días reportada fue de 15 y 8% para cirugía y tratamiento conservador; 26 y 17% al año; 35 y 30% a los tres años, todas sin significancia estadística. No obstante la urosepsis no fue una causa de morbimortalidad en los pacientes bajo tratamiento conservador.

Es factible el tratamiento laparoscópico aunque con tasas elevadas de conversión. Para sustentar esto existen desde reportes de casos aislados<sup>8</sup> hasta series prospectivas. Eijsbouts y cols reportaron siete casos de fístulas de origen diverticular.<sup>53</sup> Delaney y cols., describieron una serie de tratamiento laparoscópico para fístulas por enfermedad diverticular y Crohn (43 pacientes, 24 con enfermedad diverticular y 19 Crohn) en donde con excepción de un solo caso tratado con derivación todos los demás se sometieron a re-

sección con anastomosis primaria. La tasa de conversión fue de 36.2%, pero específicamente para fístulas vesicales de 15.4%.<sup>54</sup> No existió diferencia en el curso clínico entre los grupos por laparoscopia y sometidos a conversión. Menenakos y cols. reportaron una tasa de conversión de 5.5% con morbilidad del 27.7%.<sup>55</sup> Bartus y cols. describen una comparación entre la enfermedad diverticular sometida a cirugía laparoscópica de manera electiva contra aquella con fístula colovesical; el tiempo quirúrgico fue cerca de 50 minutos más prolongado para los casos con fístula y el porcentaje de conversiones cinco veces mayor (5 vs. 25%).<sup>56</sup> Es importante recalcar que la conversión es necesaria en casos de importante inflamación que dificulte la realización con seguridad del procedimiento (visualización del uréter); siempre será una decisión sustentada en el buen juicio quirúrgico.

Las principales complicaciones del tratamiento quirúrgico (4-46%) reportadas son: mortalidad (0-30%),<sup>57</sup> infarto al miocardio (2-6%), fuga de la anastomosis (0-8.3%), fístula enterocutánea (1-2%), infección del sitio quirúrgico (0-21%), dehiscencia de la herida (0-2%), trombosis venosa profunda / embolismo pulmonar (0-3%), íleo (0-5%), fuga urinaria (0-3%) y oclusión intestinal. La morbimortalidad es más elevada en casos de etiología por malignidad y radioterapia.<sup>4</sup> Así mismo se presentan mayores fugas de anastomosis, infecciones



del sitio quirúrgico de órgano espacio y recurrencias en casos secundarios a enfermedad de Crohn.<sup>58</sup> Las tasas de recurrencia posterior al tratamiento depende de la etiología: enfermedad diverticular 0-2%, enfermedad de Crohn 0-13%, cáncer 15%, radiación 39%. Además la necesidad de derivaciones urinarias y/o intestinales también varía dependiendo de la etiología: enfermedad benigna 0-16% vs maligna o radioterapia 14-75%.<sup>59</sup> La mortalidad a cinco años se ha llegado a reportar tan alta como 60%.<sup>23, 32</sup> En una serie retrospectiva de 74 pacientes, Lynn y cols. reportan una tasa de recurrencia de 11% en un seguimiento medio de 31 meses; los principales factores asociados a ello son origen rectal, antecedente de radioterapia, cáncer de próstata como morbilidad asociada, afección uretral y cuando se realizaron procedimientos vesicales complejos (a diferencia de cierre por capas y colocación de sonda Foley). Proponen denominar a las fístulas vesico-intestinales asociadas a tales factores de riesgo de recurrencia como *fístulas complejas*. No existió diferencia en cuanto a recurrencia al comparar el abordaje abierto, laparoscópico, procedimientos en una etapa o en varias etapas.<sup>60</sup>

Smeenk RM y cols., describen una serie de 40 fístulas colovesicales y colovaginales en los cuales la edad media fue de 69 años pero solo 18 pacientes fueron mayores a 70 años; además la clasificación de ASA fue mayor en este grupo de edad avanzada pero la elección de trata-

miento quirúrgico, la morbimortalidad y las recurrencias no mostraron diferencia en comparación con enfermos jóvenes. Este grupo de pacientes recibió un mayor número de ileostomías de protección, sin alcanzar significancia estadística.<sup>61</sup>

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, se reportan en el periodo de tiempo de 1998-2008 un total 50 pacientes con un rango de edad de 24-86 años. La causa fue enfermedad diverticular en 66% y cáncer/radioterapia en 20%. 46% de los casos se trataron mediante resección intestinal y anastomosis primaria, 18% resección y anastomosis con estoma de protección; 18% estoma derivativo primario y 18% sigmoidectomía con colostomía terminal y bolsa de Hartmann. Se encontraron 12 pacientes sometidos a procedimientos laparoscópicos (24%). Los pacientes abordados por laparoscopia recibieron con menor frecuencia algún tipo de reparación vesical (16.6% contra 83.3%,  $P=0.010$ ). La tasa de conversión fue del 25% (tres pacientes). La morbilidad reportada fue de 32% (24% infección del sitio quirúrgico, dehiscencia de anastomosis 4%). No existieron diferencias entre el grupo abierto y laparoscópico. Los factores de riesgo asociados a complicaciones fueron la necesidad de emplear vasopresores durante el transoperatorio, fístulas secundarias a cáncer, albúmina menor a 2.8 mg/dl y un gran número de comorbilidades (sobre todo Diabetes Mellitus). El tiempo quirúrgico y el sangrado transoperatorios mostraron tendencia a ser

menores en los procedimientos laparoscópicos, sin lograr significancia estadística. La mortalidad perioperatoria fue de 2%. La recurrencia fue similar entre procedimientos en una y dos etapas así como entre los tipos de abordaje. Para aquellos pacientes con algún estoma; la reconexión de una colostomía solo se llevó a cabo en 66% (34% nunca se reconectaron) con una morbilidad del 22%. Para las ileostomías en asa de protección se logró su cierre en 100% con una morbilidad de 0%. La estancia intrahospitalaria fue de 15 días para el grupo abierto y nueve para el grupo por laparoscopia ( $P=0.083$ ). (Resultados aún pendientes de publicar por los autores).

## Conclusión

Las fistulas enterovesicales son un problema clínico relativamente común en la práctica del urologo y cirujano general. El conocimiento de las principales etiologías; el dominio de los distintos métodos diagnósticos disponibles y la medicina basada en evidencia al momento de instituir la mejor opción de tratamiento deberán conducir a lograr adecuados resultados terapéuticos con bajas tasas de recurrencia y una disminución en la morbimortalidad relacionada. Hasta el momento no existe literatura que indique que su abordaje y manejo deban ser distintos en pacientes adultos mayores.

## Referencias bibliográficas

1. Givel JC, Mortensen N, Roche B. "Anorectal and Colonic Diseases". *Springer*. 2010. Chap Urologic conditions in coloproctology. pags. 735-48.
2. Valderrano-Cano O, Dominguez-Serrano I, Collazo FE, et al. "Fistula enterovesical provocada por una sonda vesical permanente". *Cir Esp* 2012; 90: 535-6.
3. Suarez-Grau JM, Bellido-Luque JA, Pastrana-Mejía A, et al. "Laparoscopic surgery of an enterovesical fistula of tuberculous origin (terminal ileum and sigmoid colon)". *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104: 391-2.
4. Farrell RJ, Farrell JJ, Morrin MM. "Diverticular disease in the elderly". *Gastro Clin N Am* 2001; 30: 475-96.
5. Fazio VW, Church JM, Delaney CP. *Current Therapy in Colon and Rectal Surgery*. El Sevier. 2<sup>nd</sup> Ed. 2005. Chap 52 Diverticulitis and fistula.
6. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al. "Campbell-Walsh Urology". *Saunders*. 10<sup>th</sup> Ed. Chap 77 Urinary tract fistula.
7. Yan Ch, Liu KH, Chen TsCh, et al. "Enterovesical fistula caused by a bladder squamous cell carcinoma". *World J Gastroenterol* 2009; 33: 4215-7.
8. Yeo ChJ, Abbott AM, Abcarian H, et al. "Schakelfords surgery of the alimentary tract". *Saunders*, 7<sup>th</sup> Ed. 2012.
9. Yoon YS, Yu Ch, Yang S. "Intra-abdominal fistulas in surgically treated Crohn's disease patients". *World J Surg* 2010; 34: 1924-9.

10. Shinji S, Akimura K, Shimizu T, et al. "Enterovesical fistula caused by non-Hodgkin lymphoma of the ileum: report of a case". *Surg Today* 2012; 42: 1005-9.
11. Karabulut Z, Akkaya H, Hoscan M, Moray G. "Ileovesical fistula secondary to chemotherapy for follicular non-Hodgkin lymphoma: a case report and review of the literature". *Turk J Gastroenterol* 2011; 22: 205-7.
12. Moss RL, Ryan JA. "Management of enterovesical fistula". *Am J Surg* 1990; 5: 514-7.
13. Graham SD, Keane ThD, Glenn JF. *Glenn's Urologic Surgery*. Lippincott Williams & Wilkins. 7th Ed. 2010. Chap 21 Enterovesical and rectourethral fistulas
14. Gupta P, Sundaram V, Abraham G, et al. "Obstructive uropathy from *Ascaris lumbricoides*". *Kidney Int* 2009; 75: 1242.
15. Dawan D, Patel S, Kouriefs C, et al. "A "urological" enterovesical fistula". *J Urol* 2004; 172: 943-4.
16. Vidarsdottir H, Moller PH, Benediktsdottir KR, Geirsson G. "Adenocarcinoma of the appendix with a fistula to the urinary bladder". *Scand J Urol Nephro* 2010; 44: 354-6.
17. Law WL, Chu SM. "An unusual enterovesical fistula". *Am J Surg* 2008; 195: 814-5.
18. Hawary A, Clarke L, Taylor A, Duffy P. "Enterovesical fistula: a rare complication of urethral catheterization". *Adv Urol* 2009; 3: EPUB.
19. Murakami K, Tomita M, Kawamura N, et al. "Severe metabolic acidosis and hypokalemia in a patients with enterovesical fistula". *Clin Exp Nephrol* 2007; 11: 225-229.
20. Beatty JD, Witherow R. "Diagnostic lessons learnt for a series of enterovesical fistula". *Colorectal Dis*. 2005; 7: 196.
21. Kavanagh DO, Neary P, Mulvin DW, et al. "Oral-activated charcoal in the diagnosis of enterovesical fistula". *Ir J Med Sci* 2003; 172: 157.
22. Ravichandran S, Ahmed HU, Matanhelia SS, Dobson M. "Is there a role for magnetic resonance imaging in diagnosis colovesical fistulas?" *Urology* 2008; 72: 832-7.
23. Schimdt S, Chevallier P, Bessoud B. "Diagnostic performance of MRI for detection of intestinal fistulas in patients with complicated inflammatory bowel conditions". *Eur Radiol* 2007; 17: 2957-63.
24. Wensky H, Jongen J. "Diagnosis of enterovesical fistula using poppy seeds". *Colorectal Dis* 2006; 1: 71-2.
25. Jung W, Yoo J, Lee J, et al. "Sigmoido vesical fistula caused by diverticulitis detected with sigmoidoscopy; a case report". *Korean J Gastroenterol* 2011; 58: 284-7.
26. Fazio VW, Church JM, Delaney CP. *Current Therapy in Colon and Rectal Surgery*. El Sevier. 2<sup>nd</sup> Ed. 2005. Chap 90 Urologic complications of colorectal surgery.
27. Mosner A, Probst M, Jonas D, Beecken WD. "An easy method to localize the vesical opening of an enterovesical fistula". *J Urol* 2002; 167: 1794.
28. Kuno K, Menzin A, Kauder HH, et al. "Prophylactic ureteral catheterization in gynecologic surgery". *Urology* 1998; 52: 1004-8.
29. Tsujinaka S, Wexner SD, DaSilva G, et al. "Prophylactic ureteral catheters in laparoscopic colorectal surgery". *Tech Coloproctol* 2008; 12: 45-50.
30. Daniel IR, Bekdash B, Scott HJ, Marks CJ, Donaldson DR. "Diagnostic lessons learnt for a series of enterovesical fistula". *Colorectal Dis* 2002;4: 459-62.

31. Hsieh JH, Chen WS, Jiang JK, et al. "Enterovesical fistula: 10-years experience". *Clin Med J* 1997; 59: 283-8.
32. Amin M, Nallinger R, Polk HC. "Conservative treatment of selected patients with colovesical fistula due to diverticulitis". *Surg Gynecol Obstet* 1984; 159: 442-4.
33. Misuzhima T, Ikeda M, Sekimoto M, et al. "Laparoscopic bladder preserving surgery for enterovesical fistula complicated with benign gastrointestinal disease". *Case Rep Gastroenterol* 2012; 6: 279-84.
34. Lavery IC. "Colonic fistulas". *Surg Clin N Am* 1996;76: 1183-90.
35. De Moya MA, Zacharias N, Osbourne A, et al. "Colovesical fistula repair: is early Foley catheter removal safe?" *J Surg Res* 2009; 156: 274-7.
36. Moon SJ, Kim DH, Jo JK, et al. "Bladder-reconstruction using bovine pericardium in a case of enterovesical fistula". *Korean J Urol* 2011; 52: 150-3.
37. O'Leary DP. "Use of the greater omentum in colorectal surgery". *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 533-9.
38. Greenstein AJ, Sachar DB, Tzakis A, et al. "Course of enterovesical fistula in Crohn disease". *Am J Surg* 1984; 147: 788-92.
39. Ferguson GG, Lee EW, Hunt SR, Ridley CH, Brandes SB. Management of the bladder during surgical treatment of enterovesical fistula from benign bowel disease". *J Am Coll Surg* 2008; 207; 569-72.
40. Mileski WJ, Joehl RJ, Rege RV, et al. "One-stage resection and anastomosis in the management of colovesical fistula". *Am J Surg* 1987; 153:75-9.
41. Walker KG, Anderson JH, Iskander N, et al. "Colonic resection of colovesical fistula: 5-year follow up". *Colorectal Dis* 2002; 4:270-4.
42. Kavanagh D, Neary P, Dodd JD, et al. "Diagnosis and treatment of enterovesical fistula". *Colorectal Dis* 2005; 7: 286-91.
43. Holmes SA, Christmas TJ, Kirby RS, Hendry WF. "Management of colovesical fistula associated with pelvic malignancy". *Br J Surg* 1992; 79: 432-4.
44. Hedelin H, Nilson A, Teger-Nilsson A. "Fibrin occlusion of fistulas postoperatively". *Surg Gynecol Obstet* 1982; 154: 3666-8.
45. Lopez CV, Pesenti C, Bories E, et al. "Self-expandable metallic stents for palliative treatment of digestive cancer". *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 991-6.
46. Harford WV, Glynn C, Varela E. "Palliation of a malignant rectal stricture and rectovesical fistula with colonic stenting". *Medscape J Med* 2008; 10: 243.
47. Lykke J, Hansen MB, Meisner S, et al. "Treatment by a stent of a benign stricture of the colon complicated by a fistula". *Ugeskr Laeger* 2006; 168: 804-5.
48. Jacobson BC, Briggs DR, Carr-Locke DL. "Endoscopic closure of a colovesical fistula". *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 248-50.
49. Shinjo T, Kondo Y, Harada K, et al. "Treatment of malignant enterovesical fistula with octreotide". *J Palliative Med* 2009; 12: 965-7.
50. Solkar MH, Forshaw MJ, Sankararajah D, Stewart M, Parker MC. "Colovesical fistula: is a surgical approach always justified?" *Colorectal Dis* 2005; 7: 467-71.
51. Garcea G, Majid I, Sutton CD, Pattenden CJ, Thomas WM. "Diagnosis and management

- of colovesical fistula: six years experience of 90 consecutive cases". *Colorectal Dis* 2006; 8: 347-52.
52. Radwan R, Saeed ZM, Phull JS, et al. "How safe is it to manage diverticular colovesical fistulation non-operatively?" *Colorectal Dis* 2012; 12: EPUB.
  53. Eijsbouts QA, de Hann J, Berends F, et al. "Laparoscopic elective treatment of diverticular disease: a comparison between laparoscopic assisted and resection facilitated techniques". *Surg Endosc* 2000; 14:726-30.
  54. Pokala N, Delaney CP, Brady KN, Senagore AJ. "Elective laparoscopic surgery for benign internal enteric fistula: a review of 43 cases". *Surg Endosc* 2005; 19: 222-5.
  55. Menenakos E, Hahnloser D, Nassiopoulus K, et al. "Laparoscopic surgery for fistulas that complicate diverticular disease". *Langenbecks Arch Surg* 2003; 388: 189-193.
  56. Bartus CM, Lipof T, Sarwar CM. "Colovesical fistula: not a contraindication to elective laparoscopic colectomy". *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 233-6.
  57. Holroyd DJ, Banerjee S, Beavan M. "Colovaginal and colovesical fistula: the diagnostic paradigm". *Tech Coloproctol* 2012; 16: 119-26.
  58. Oefelein MG. "Urologic manifestation of nonurologic disease gastrointestinal disorders". *Urol Clin N Am* 2003;30: 63-72.
  59. Cappele O, Scotte M, Songne B, et al. "Treatment of colovesical fistula: predictive factor of the maintenance of long-term digestion continuity". *Ann Chir* 2001; 126: 751-55.
  60. Lynn ET, Ranasinghe NE, Dallas KB, Divino CM. Management and outcomes of colovesical fistula repair. *Am Surg* 2012; 78: 514-8.
  61. Smeenk RM, Plaisier PW, Van der Hoaven JAB, Hesp LEM. "Outcome of surgery for colovesical and colovaginal fistulas of diverticular origin in 40 patients". *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1559-65.

# Hematuria en el anciano

JORGE SÁNCHEZ MONTIEL  
JOSÉ GÓMEZ SÁNCHEZ

Se define como la presencia de glóbulos rojos en orina, detectados a simple vista (macroscópica) o en el microscopio (microscópica). Se presenta en múltiples patologías y constituye uno de los elementos clave de un diagnóstico. Por sí misma, debe ser vista como una patología y actualmente es una de las causas más frecuentes de consulta en diferentes especialidades. Su manejo inicial y enfoque diagnóstico es fundamental para la posterior evolución y curación del proceso originario. Puede aparecer una sola vez o ser recurrente, se presenta sin dolor o con algunos síntomas y la causa original puede ser una infección o una única manifestación de un

tumor avanzado, pero independientemente de su magnitud, frecuencia o intensidad, nunca debemos ignorarla.

Su importancia no depende de la intensidad, sino de la causa. En el adulto mayor en promedio, 35% de los casos, son de origen tumoral y la prevalencia aumenta con la edad, siendo de alta sospecha en ancianos para tumores del tracto urinario.<sup>1</sup> El estudio de la hematuria es multidisciplinario y puede llegar a involucrar a varias especialidades, es por esto que existen múltiples guías para su estudio. Se ha intentado homologar y definir las rutas diagnósticas que más beneficio aportan a los pacientes, ya que el principal objetivo es encontrar la causa y dar tratamiento a los pacientes.

## Definiciones

*Hematuria macroscópica:* se define como la aparición de color en la orina desde rojo brillante hasta casi negro, esto dependiendo del pH urinario. Aproximadamente 0.5 ml de sangre en orina son suficientes para ocasionar hematuria macroscópica en 500 ml de orina y usualmente el paciente nota la coloración rojiza en la orina fácilmente.

Causas no urológicas que se pueden confundir con hematuria macroscópica:

- Algunos alimentos (moras, remolacha, frambuesas).
- Fármacos (rifampicina, ibuprofeno, nitrofurantoína).
- Pigmentos metabólicos (bilirrubina, uratos, porfirinas, ácido homonogentísico), pigmento en alimentos.

Todos los casos sospechosos de hematuria deben confirmarse mediante un examen microscópico de la orina, a fin de detectar la presencia real de hematíes en el sedimento.<sup>2</sup>

*Hematuria microscópica:* se define como la presencia de tres o más hematíes por campo en el sedimento urinario en dos de tres muestras recogidas con técnica estéril.<sup>3</sup>

*Hemoglobinuria:* es la presencia de la hemoglobina liberada del eritrocito en la orina. La reacción se vuelve positiva para sangre en el examen químico de la orina pero la observación del sedimento

urinario no encuentra hematíes (por ejemplo anemias hemolíticas).

*Mioglobinuria:* es la presencia de mioglobina libre en la orina, que puede ser causada por procesos con destrucción muscular extensa (por ejemplo síndrome de aplastamiento en traumatismos, convulsiones o esfuerzos musculares).

*Uretrorragia:* es la salida de sangre sin mezclarse con la orina a través del meato uretral.<sup>4</sup>

## Etiología

La hematuria puede clasificarse a grandes rasgos como renal o urológica. En el caso de origen renal casi cualquier enfermedad glomerular puede ocasionar hematuria microscópica, por ejemplo, el síndrome nefrítico o la nefritis intersticial aguda están asociadas a la presencia de un abundante número de eritrocitos dismórficos al microscopio, por el contrario, el síndrome nefrítico generalmente se presenta con escaso número de eritrocitos en orina. Otras causas de importancia pueden ser la nefropatía por IgA, la enfermedad de la membrana basal delgada o el síndrome de Alport.

Las causas urológicas incluyen a los tumores (el carcinoma de urotelio, el carcinoma renal, el cáncer de próstata), la infección de vías urinarias, la litiasis renoureteral, las úlceras uretrales, los traumatismos, las telangiectasias y las

malformaciones arterio-venosas. En casos de ejercicio intenso se puede detectar hematuria microscópica sin estar relacionado a ninguna patología.<sup>3,5</sup>

## Epidemiología

La prevalencia de hematuria microscópica va desde 0.19% hasta 21%, dependiendo de la edad, el sexo y el grupo poblacional. En hombres mayores a 60 años la prevalencia alcanza 22% de la población.<sup>3</sup>

Es por esto que en todos los pacientes ancianos es obligatorio realizar un estudio cuidadoso de la hematuria debido a que las causas más graves de hematuria aumentan con la edad. Las enfermedades urológicas como causa de hematuria se han reportado hasta en 52% en este grupo de edad y los tumores vesicales son 5% de las causas en hombres mayores a 60 años. En población general con exámenes positivos para hematuria, la enfermedad urológica o renal tiene una prevalencia de 13 a 50%, siendo de éste porcentaje tumores malignos solo el 1 o 2%.<sup>3,6,7</sup>

La hematuria macroscópica esta asociada a un mayor riesgo de patologías graves en el adulto y alcanza una prevalencia de hasta 22% para enfermedades urológicas malignas, por lo que es importante seguir y estudiar a estos pacientes hasta un diagnóstico definitivo.<sup>8</sup>

## Diagnóstico

Existen dos fases en el diagnóstico de hematuria, la primera es determinar el grado de hematuria y sus características; la segunda es determinar la causa.

## Historia clínica y exploración física

En pacientes ancianos es importante interrogar antecedentes de caídas, litiasis, instrumentación urológica reciente o enfermedades tumorales de vejiga que nos obliguen a pensar en una recidiva de su proceso. Una vez investigados los antecedentes, es importante establecer una adecuada anamnesis de las diversas formas clínicas de la hematuria:

- Hematuria inicial está relacionada a lesiones situadas por debajo del cuello vesical (uretra y próstata).
- Hematuria total está relacionada con procesos originados en el riñón o la vejiga.
- Hematuria terminal está originada generalmente en el cuerpo vesical y se produce por la compresión del proceso originario al terminar la micción.

Los síntomas de importancia que pueden acompañar a la hematuria son: el dolor en el ángulo costovertebral sugerente de litiasis, así como dolor y fiebre sugerentes de infecciones o dolor acompañado



de la expulsión de un coágulo que puede proceder de tumores vesicales.

En la exploración física puede ser de utilidad realizar palpación lumbar para intentar delimitar posibles masas renales, puño percusión renal para descartar un cólico nefrítico o un proceso infeccioso a nivel renal y exploración abdominal en busca de globo vesical que nos oriente a uropatías obstructivas bajas, así como tacto rectal para valoración prostática y exploración del pene en busca de lesiones o zonas induradas que expliquen el sangrado.<sup>2,9</sup>

## Muestra de orina

En la mayoría de los casos la obtención de una muestra de orina no contaminada de chorro medio es adecuada para realizar los estudios de orina.

## Estudios de orina y el tracto urinario

### *Tiras reactivas*

La hematuria microscópica frecuentemente es detectada utilizando tiras reactivas, la tira reactiva es un método indirecto el cual detecta cantidades por arriba de tres eritrocitos por campo. Cuando el resultado de una tira reactiva es positivo, siempre se debe realizar un estudio microscópico de la orina para corroborar el diagnóstico. Las desventajas de las tiras reactivas son las

diferentes técnicas empleadas en la realización de la prueba o el retraso en la interpretación.<sup>10</sup>

### *Análisis microscópico*

El análisis al microscopio aporta datos cuantitativos y morfológicos, es por esto que es considerado el examen de elección para la detección de hematuria y además puede ayudarnos a diferenciar el origen de la hematuria, por ejemplo, la presencia de eritrocitos dismórficos o cilindros marrón nos indican un origen glomerular de la hematuria.<sup>3</sup>

### *Cultivo*

La hematuria asintomática puede estar asociada a infección de vías urinarias asintomática, es por esto que el cultivo es útil para descartar la presencia de una infección. En el caso de encontrar glóbulos blancos en orina en un examen de orina inicial, es necesario realizar un cultivo para evidenciar el diagnóstico.<sup>10</sup>

### *Citología*

La evaluación citológica de la orina puede ser útil para detectar cáncer urotelial. La sensibilidad de este procedimiento depende de varios factores tales como el grado del tumor y la experiencia del citopatólogo.<sup>3</sup> Los resultados falsos-positivos pueden ser debidos a litos urinarios, infección crónica, inflamación, pacientes expuestos a radioterapia o quimioterapia.<sup>10</sup>

*Marcadores urinarios*

Diversos marcadores urinarios han sido estudiados para la detección de cáncer urológico tales como el antígeno de tumor vesical (BTA) y la proteína de matriz nuclear 22 (NMP22). No obstante, no se recomienda la utilización de rutina de estos marcadores en pacientes con hematuria.<sup>3</sup>

*Química sanguínea*

El análisis químico de la sangre puede demostrar una creatinina sérica elevada, la cual puede indicarnos una patología renal.

*Cistoscopia*

La cistoscopia es un procedimiento invasivo que nos permite explorar la uretra, la vejiga y los meatos ureterales. Este estudio está descrito como el estudio de elección para lesiones clínicas detectables del tracto urinario bajo; puede ser rígida o flexible, siendo esta última la menos traumática. La cistoscopia tiene un riesgo de infección urinaria de 5% en adultos.<sup>3, 11</sup>

*Radiografía simple de abdomen*

Útil para la evaluación de litiasis renoureteral, sin embargo un alto porcentaje de los cálculos no son radio-opacos. No es de utilidad como estudio inicial en pacientes ancianos.<sup>1</sup>

*Urografía intravenosa y pielografía intravenosa*

Son estudios indicados en la detección de lesiones de las vías urinarias superiores. Tienen baja sensibilidad para la detección de tumores renales de pequeño tamaño y existe el riesgo de reacción alérgica al contraste en uno por cada 10,000 casos.<sup>12</sup>

*Ultrasonido*

El ultrasonido se utiliza para la búsqueda de lesiones del tracto urinario superior, este estudio se recomienda en pacientes ancianos, embarazadas o niños para evitar la exposición a los rayos X y tiene la desventaja de ser operador-dependiente, es por esto que no se utiliza en todos los casos.<sup>8</sup>

*Tomografía computarizada*

En los últimos años ha aumentado su uso y se ha hecho más accesible. Se recomienda para la búsqueda de lesiones del tracto urinario superior, tiene una alta sensibilidad para la localización de litiasis y tumores en el tracto urinario y es por esto que es el estudio inicial de elección.<sup>3</sup>

*Resonancia magnética*

La resonancia magnética es de mayor costo, menor disponibilidad y generalmente no se utiliza para el diagnóstico de hematuria.<sup>3</sup>

### *Biopsia renal*

La biopsia renal se utiliza cuando existe evidencia de enfermedades del parénquima renal como puede ser niveles séricos de creatinina elevados, proteinuria y presión arterial elevada.<sup>3</sup>

### **Diagnóstico de hematuria**

El primer paso en el estudio del paciente con hematuria es investigar la presencia o no de la misma. Para esto existen dos métodos: las tiras reactivas (indirecto) o la microscopia (directo).

En el caso de usar las tiras reactivas debe ser confirmado con examen al microscopio de una muestra adecuadamente tomada. En algunas ocasiones, debido al carácter intermitente de la hematuria en algunas enfermedades malignas, se recomienda tener dos resultados positivos (>3 eritrocitos/campo) de tres muestras tomadas con técnica estéril para poder definir hematuria microscópica.

Los pacientes con factores de riesgo (tabaquismo, exposición a sustancias químicas, antecedente de hematuria macroscópica, mayor de 40 años, antecedente de enfermedad urológica, antecedente de síntomas irritativos, infección de vías urinarias o abuso de analgésicos) deben ser estudiados exhaustivamente posterior al diagnóstico de hematuria.<sup>3</sup>

### **Causas transitorias de hematuria**

El segundo paso en el diagnóstico es revisar las causas transitorias de hematuria tales como: ejercicio intenso, menstruación, actividad sexual, presencia de enfermedades virales, trauma. Se debe interrogar y tratar la causa en caso de que exista y posteriormente volver al paso uno en el diagnóstico de hematuria.<sup>3</sup>

### *Infección de vías urinarias*

Una vez que se han descartado las causas benignas de hematuria, se debe descartar infección de vías urinarias. El estudio de elección para esto es un cultivo de orina. Si el cultivo es positivo, se debe dar tratamiento de acuerdo a la sensibilidad bacteriana y posteriormente volver a estudiar al paciente para el diagnóstico de hematuria.<sup>3</sup> Si se sospecha tuberculosis por la presencia de pH ácido con leucocituria y cultivo negativo, debe solicitarse cultivo de bacilos tuberculosos y PCR en orina.

### *Renal o urológica*

El siguiente paso es determinar si la hematuria es de origen renal (glomerular o tubular) o urológica (originada en el epitelio), para esto se debe investigar lo siguiente: proteinuria (por medio de tira reactiva o examen general de orina), eritrocitos dismórficos (examen al microscopio), creatinina sérica (química sanguínea) y presión arterial. Si estos

estudios son negativos o el paciente presenta factores de riesgo para enfermedades urológicas, el sangrado debe ser considerado de origen urológico.<sup>3,13</sup>

### *Origen urológico*

Lo primero que se debe buscar ante la sospecha de hematuria de origen urológico son neoplasias malignas de todo el tracto urinario debido a que estas enfermedades son las que más amenazan a la vida del paciente. Se recomienda dividir a los pacientes en dos grupos, los de alto riesgo (acompañados de factores de riesgo para neoplasias del tracto urinario) y los de bajo riesgo (sin antecedentes de importancia).<sup>3</sup>

El primer paso en la evaluación urológica son los estudios de imagen donde se busca descartar principalmente patologías del tracto urinario superior, como carcinoma de células renales, carcinoma de células transicionales de la pelvis renal y uréteres, urolitiasis, enfermedades quísticas y lesiones obstructivas. Existen otros estudios que centran su atención en patologías del tracto urinario inferior, es por esto que en la evaluación imagenológica se debe poner especial atención en el tracto urinario superior. Los estudios de imagen más utilizados son: urografía intravenosa, ultrasonido, tomografía computarizada, urotomografía o resonancia magnética con urografía.

Los estudios de imagen iniciales recomendados son: en primer lugar la tomografía debido a que ha demostrado

ser el estudio de mejor opción costo/beneficio para los pacientes; después el ultrasonido o ultrasonido más urografía de riñón uréteres y vejiga como alternativas en el estudio de los pacientes. En pacientes ancianos es más seguro iniciar con ultrasonido para evitar la exposición a radiación y los efectos alérgicos del contraste. La tomografía tiene alta sensibilidad como estudio de imagen inicial, principalmente en casos donde se sospeche urolitiasis, para determinar la consistencia sólida o quística de alguna lesión o para encontrar tumores <3 cm dentro del tracto urinario.<sup>3,8,10,14</sup>

### *Cistoscopia*

En aproximadamente 70% de los pacientes el origen de la hematuria microscópica posterior a los estudios de laboratorio e imagen no se detecta. Es por esto que el procedimiento de elección a seguir para la evaluación del tracto urinario inferior es la cistoscopia.<sup>15</sup> Existen dos tipos de cistoscopia: rígida y flexible, las cuales se pueden realizar bajo sedación. La rígida esta asociada con mayor trauma a los tejidos y mayor dolor posterior al procedimiento. Si durante una cistoscopia se detecta un sangrado activo a través de uno de los meatos ureterales, se recomienda realizar una angiografía o venografía renal o una ureteroscopia, en busca del sitio del sangrado activo.<sup>12</sup> En pacientes ancianos o con factores de riesgo, es importante la realización de

una cistoscopia debido al elevado riesgo de presentar una neoplasia vesical como origen de la hematuria.

### *Citología urinaria*

La citología urinaria se realiza con la intención de investigar la presencia de células malignas en orina. Es altamente sensible para cáncer vesical de alto grado y carcinoma *in situ*, pero de baja sensibilidad para carcinomas de bajo grado o carcinoma renal. Un resultado negativo en este estudio no descarta la posibilidad de que una neoplasia sea el origen de la hematuria.<sup>15</sup>

### *Marcadores Tumorales*

Los marcadores tumorales son un método alternativo o complementario para la detección de cáncer vesical. Existen múltiples marcadores para la detección de cáncer vesical (BTA, NMP22, BTA Trak, Lewis X, Telomerasa, FDP, CD 44v) y varían en su sensibilidad y especificidad, por lo que pueden ser tomados en cuenta en el estudio de cáncer vesical para evitar cistoscopias o estudios invasivos como primera línea para los pacientes.<sup>3, 16</sup>

### *Origen renal*

El primer paso dentro del estudio de la hematuria de sospecha renal es interro-

gar si el paciente tiene historia familiar de enfermedades renales, de ser afirmativo se debe investigar nefritis familiar o enfermedad poliquística renal.

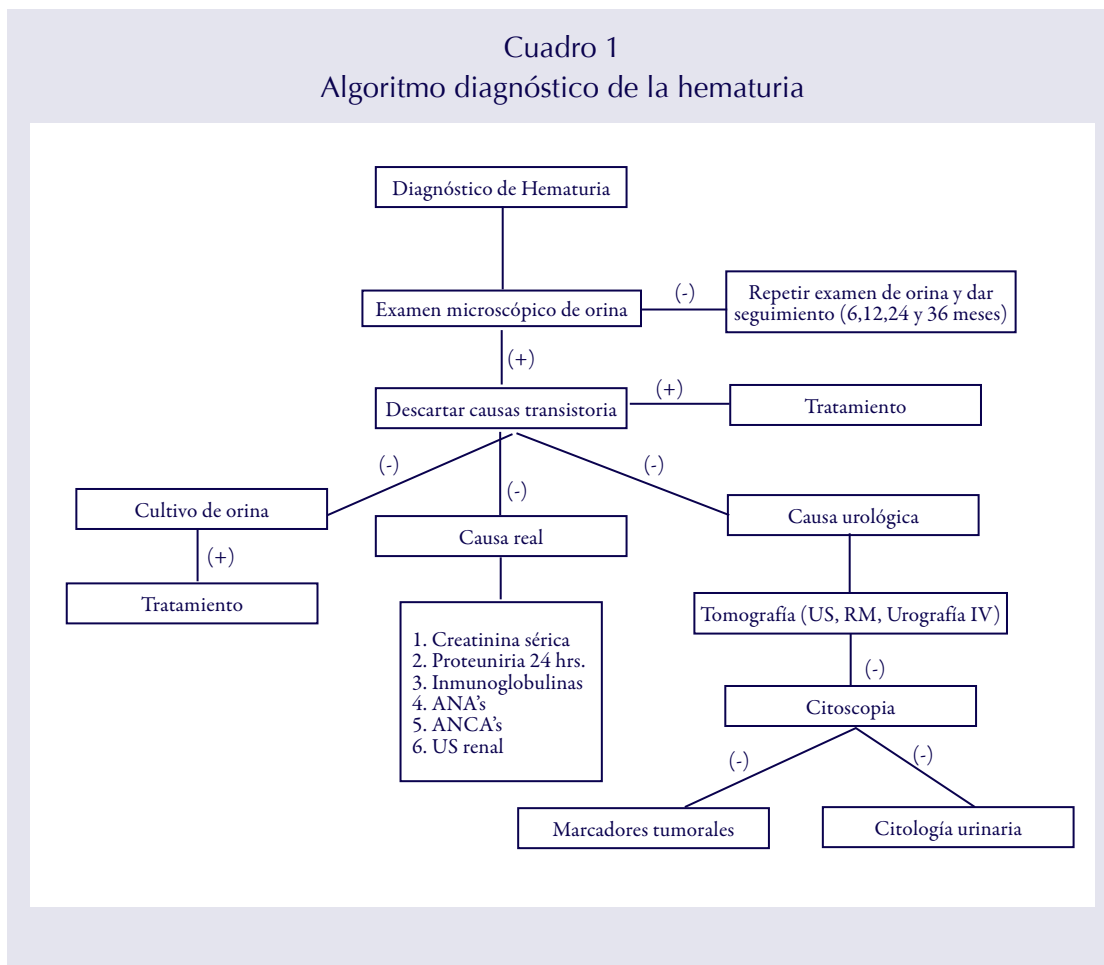
### **Pruebas renales**

En la evaluación inicial cuando el paciente presenta hipertensión, proteinuria o células dismórficas al microscopio, se debe realizar un estudio extendido, el cual incluye: creatinina sérica y proteinuria de 24 hrs en orina, inmunoglobulinas, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos y ultrasonido renal. Los resultados de estas pruebas dictarán el paso a seguir en la evaluación del paciente.

### *Biopsia renal*

En caso de que la creatinina este muy elevada o el paciente presente proteinuria, se puede considerar realizar la biopsia renal. Si el resultado es positivo se tratará al paciente de acuerdo a los resultados. En pacientes ancianos las causas renales de hematuria son menos comunes, por lo cual será menos común la necesidad de biopsia renal. En el cuadro 1 se resume el algoritmo diagnóstico de la hematuria.

Cuadro 1  
Algoritmo diagnóstico de la hematuria



## Seguimiento

Los pacientes con resultados negativos posteriores a las investigaciones renal y urológica deben continuar bajo vigilancia, la cual consiste en las siguientes pruebas: examen general de orina, presión arterial y citología urinaria a los seis, 12, 24 y 36 meses.<sup>3</sup>

## Tratamiento

El tratamiento definitivo va enfocado a la causa de la hematuria. En la evaluación inicial ante una hemorragia leve o ante un cuadro de hematuria continua y abundante con expulsión de coágulos existen ciertas medidas que se deben tomar en cuenta. En el caso de una hematuria leve asintomática, posterior a la realización de

los estudios diagnósticos, se recomiendan medidas paliativas como abundantes líquidos para evitar la formación de coágulos dentro de la vejiga y reposo relativo. Existen sustancias coagulantes como el ácido aminocaproico o ácido tranexámico que se pueden agregar al tratamiento, en caso de identificar una infección de vías urinarias se deben dar antibióticos de acuerdo a la sensibilidad. Es importante llegar al diagnóstico para resolver el problema de origen, en principio estos pacientes pueden ser evaluados de manera ambulatoria.

En el caso de una hematuria abundante, se recomienda la colocación de sonda uretral y lavado continuo con solución fisiológica para extraer coágulos y evitar la formación de los mismos con posible obstrucción, repercusión renal y dolor. Al mismo tiempo se debe valorar el estado hemodinámico del paciente y la necesidad de transfusión. Si se consigue el control con estas medidas el paciente debe ser hospitalizado y evaluado para llegar al diagnóstico, en caso de hematuria abundante que comprometa la estabilidad del

paciente se puede recurrir a procedimientos endoscópicos de urgencia o quirúrgicos para resolver el sangrado.<sup>17</sup>

## Conclusiones

La hematuria es uno de los principales signos de enfermedad urológica y en ancianos es altamente sospechosa de enfermedad maligna. El análisis al microscopio de la orina es el estudio de elección para el diagnóstico. La urotomografía es el estudio inicial de elección en el abordaje de pacientes con hematuria, ya que tiene una alta sensibilidad para litiasis renoureteral y tumores del tracto urinario. Las neoplasias uroteliales son los tumores más comúnmente encontrados en pacientes con hematuria microscópica. La cistoscopia es el estudio invasivo de elección para la evaluación del tracto urinario inferior. Debido a que la hematuria puede ser un signo temprano de una enfermedad neoplásica, los pacientes deben tener seguimiento a los 6, 12, 24 y 36 meses.

## Referencias bibliográficas

1. J. Miguel Gomara, J. Orfilia Timoner, V. Riera Mari. "Microhematuria asintomática en el adulto". *Anales de Medicina Interna* 2001;10,8:47-52.
2. "Finnish Medical Society Duodecim. Haematuria". In: EBM Guidelines. *Evidence-Based Medicine*. Helsinki, Finland: Wiley Interscience. John Wiley Son; 2008.
3. Grossfeld GD, Wolf JS, Litwin MS, Hricak H, Shuler CL, Agerter DC, Carroll P. "Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association

- best practice policy recommendations". *Urology* 2001; 57:599-603.
4. Kassiske B, Keane WF. "Haematuria". En: Brenner, ed. *The Kidney*. 6<sup>th</sup>. Edition. Philadelphia: Saunders Comoany. 2000, 1158-1159.
  5. Jones GR, Newhouse IJ, Jakobi JM, LaVoie NL. "The incidence of hematuria in middle distance track running". *Can J Appl Physiol* 2001; 26: 336-49.
  6. Ritchie CD, Bevan EA, Collier SJ. "Importance of occult haematuria found at screening". *BMJ* 1996;292:681-3.
  7. Britton JP, Dowell AC, Whelan P. "Dips-tick hematuria and bladder cancer in men over 60: results of a community study". *BMJ* 1989;299:1010-12.
  8. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, Powell PH, Neal DE. "A prospective analysis of 1930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice". *J Urol* 2000;163:524-7.
  9. Fracchia JA, Motta J, Miller LS, Armenakas NA, Schumann GB, Greenberg RA. "Evaluation of asymptomatic microhematuria". *Urology* 1195; 46: 484-9.
  10. Schroder FH. "Microscopic haematuria". *BMJ* 1994;309:70-2.
  11. Vasanthakumar V. "A study to assess the efficacy of chemoprophylaxis in the prevention of endoscopy-related bacteraemia en patients age 60 and over". *QJ Med* 1990;75:647-53.
  12. Sutton JM. "Evaluation of hematuria in adults". *JAMA* 1999;263:2478-80.
  13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Investigation of asymptomatic microscopic haematuria in adults. Edinburg: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 1997. URL: [www.sign.ac.uk/pdf/sign17.pdf](http://www.sign.ac.uk/pdf/sign17.pdf).
  14. Newhouse JH, Amis ES Jr, Bigongiari LR, Bluth EI, Bush WH Jr, et al. "Radiologic investigation of patients with hematuria. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria". *Radiology* 2000; 215:687-91.
  15. Cohen RA, Brown RS. "Microscopic hematuria". *N Engl J Med* 2003;348:2330-8.
  16. Parekattil SJ, Fisher HA, Kogan BA. "Neural network using combined urine nuclear matrix protein - 22, monocyte chemoattractant protein - 1 and urinary intercellular adhesion molecule -1 to detect bladder cancer". *J Urol*;169:917-20.
  17. Mateos Martínez F, Nieto Garcia J. "Urologia Practica de Urgencias". *Hematuria*. 84-102.



# Trauma genitourinario en el anciano

CARLOS ENRIQUE MÉNDEZ PROBST  
MARIO RAMÍREZ BONILLA

## Trauma en el anciano

Uno de los problemas de salud que afectan con relativa frecuencia a los ancianos son las caídas accidentales, con consecuencias que van desde fracturas a heridas profundas, hematomas o incluso el fallecimiento. La mitad de los ancianos que sufren una caída, tiene miedo a volver a caer, esto limita su movilidad y cambia su estilo de vida. Las lesiones físicas más frecuentes son leves (contusiones, hematomas, esguinces-luxaciones o heridas superficiales) y las fracturas o heridas profundas representan cerca de 20%.

En México el trauma es la novena causa de muerte en ancianos. Las tres principales causas de muerte en población geriátrica por lesiones son, caídas, accidentes automovilísticos y quemaduras.

## Trauma renal

Las lesiones renales se clasifican en: cerradas o penetrantes, los primeros representan el mayor porcentaje (90%-95%).<sup>2</sup> Los traumatismos cerrados suelen estar causados por accidentes de tráfico, caídas, atropellamiento, deportes de contacto y agresiones. Los accidentes de tráfico son la causa principal de la mitad de las lesiones renales cerradas.<sup>3</sup>

En una revisión de lesiones renales tras caídas libres durante 20 años se constató una tasa de 16%.<sup>4</sup>

En los últimos 50 años se han presentado un total de 26 clasificaciones de las lesiones renales en la bibliografía,<sup>5</sup> pero el Comité de escalas de lesiones orgánicas de la American Association for the Surgery of Trauma (AAST) propone la siguiente clasificación:<sup>6</sup>

Grado	Descripción de la lesión
1	Contusión o hematoma subcapsular sin expansión Ausencia de laceración
2	Hematoma perirrenal sin expansión Laceración cortical < 1 cm de profundidad sin extravasación
3	Laceración cortical > 1 cm sin extravasación urinaria
4	Laceración: a través de la unión corticomedular hacia el sistema colector Vascular: lesión segmentaria de la arteria o vena renal con hematoma contenido, laceración vascular parcial o trombosis vascular
5	Laceración: riñón destrozado Vascular: afecta el pedículo renal o avulsión

La anamnesis debe ser detallada, ya que una disfunción orgánica preexistente puede ejercer un efecto negativo sobre la evolución de los pacientes traumatizados. En la fase inicial de la reanimación ha de prestarse especial atención a una nefropatía preexistente. El porcentaje de estos casos oscila entre 4% y 22%.<sup>7</sup>

Las recomendaciones en la evaluación y manejo son: estabilidad hemodinámica, obtener una información de los pacientes conscientes, testigos y personal del equipo de rescate en relación con el momento y el entorno del incidente. Investigar intervenciones quirúrgicas renales previas y anomalías renales preexistentes conocidas (obstrucción de la unión ureteropélvica, grandes quistes, litiasis). Ha de realizar-

se una exploración exhaustiva del tórax, el abdomen, las fosas renales y la espalda en busca de heridas penetrantes.

El examen de orina es una prueba básica en la evaluación de los pacientes con sospecha de traumatismo renal. La hematuria microscópica en el contexto de un traumatismo se define como más de cinco eritrocitos por campo, y es signo distintivo de lesión renal, pero no lo suficientemente sensible ni específico para diferenciar entre lesiones leves y graves.

Las indicaciones de la evaluación radiológica son hematuria macroscópica, hematuria microscópica y shock y la presencia de lesiones asociadas graves<sup>8</sup> y pacientes con antecedentes de lesión por desaceleración rápida y sospecha de avulsión ureteral o lesión del pedículo renal.<sup>9</sup>

La utilidad de la ecografía convencional en la evaluación radiológica de un traumatismo renal se ha puesto muy en duda. Sus limitaciones son secundarias a la dificultad de obtener buenas ventanas acústicas en los pacientes con numerosas lesiones asociadas, además que es operador dependiente. Sin embargo la ecografía es más sensible y específica que la urografía excretora en casos de traumatismos renales leves.

Otra posible utilidad de la ecografía es la evaluación seriada de lesiones renales estables para comprobar la resolución de urinomas y hematomas retroperitoneales y se puede considerar adecuada para el seguimiento habitual de lesiones parenquimatosas o hematomas renales en la unidad de cuidados intensivos.

Los pacientes inestables seleccionados para una intervención quirúrgica inmediata (y, por tanto, incapaces de someterse a una Tomografía Axial Computarizada TAC) han de realizarse una urografía excretora con proyección única (*one-shot*) en el quirófano. Esta técnica consiste en una inyección de un bolo intravenoso de 2 ml/kg de contraste radiológico seguida de una sola radiografía simple obtenida después de 10 minutos. Ésta proporciona información importante para tomar decisiones en el momento crítico de la laparotomía urgente en relación con el riñón afectado, así como la presencia de un riñón funcional normal en el lado contralateral.<sup>10</sup>

La (TAC) es el método más sensible y específico, detecta fácilmente contusiones y segmentos desvitalizados, visualiza la totalidad del retroperitoneo y los hematomas asociados y proporciona simultáneamente una visión del abdomen y la pelvis. Muestra detalles anatómicos superiores, entre ellos, la profundidad y localización de una laceración renal y la presencia de lesiones abdominales asociadas, además de confirmar la presencia y localización del riñón contralateral.

La angiografía se utiliza poco, sin embargo, es específica para determinar la localización exacta y el grado de lesiones vasculares y podría ser preferible cuando se planea embolización selectiva para el tratamiento de una hemorragia persistente.

### *Tratamiento*

El tratamiento conservador se ha convertido en el manejo de elección de la mayoría de las lesiones renales. En los pacientes estables, el tratamiento de soporte con reposo en cama, hidratación y antibióticos es la estrategia inicial preferida. El tratamiento conservador primario se asocia a una menor tasa de nefrectomía sin aumento de la morbilidad inmediata ni a largo plazo. El fracaso del tratamiento conservador es bajo (1,1%)

El objetivo del manejo en lesiones renales consiste en reducir al mínimo la morbilidad y conservar la función renal.<sup>11</sup>

La tasa global de exploración por un traumatismo cerrado es inferior a 10%. La inestabilidad hemodinámica debida a hemorragia renal es una indicación absoluta de exploración renal. Otras indicaciones son un hematoma perirrenal en expansión o pulsátil identificado durante una laparotomía exploradora realizada por lesiones asociadas (este hallazgo es indicativo de una lesión vascular de grado 5 y es muy raro).

El tratamiento de una lesión renal grave con extravasación urinaria y fragmentos desvitalizados es controvertido. Dado que estas lesiones son muy infrecuentes, en las series publicadas se describen grupos pequeños de paciente. Sin embargo en los últimos años, se ha reconocido que la mayoría de las lesiones se curan con un tratamiento conservador. La extravasación persistente y los urinomas se tratan normalmente con éxito mediante técnicas endourológicas.

### *Complicaciones*

Las complicaciones que pueden aparecer en el primer mes después de la lesión pueden ser hemorragia, infección, absceso perirrenal, sepsis, fístula urinaria, hipertensión, extravasación urinaria y urinoma. Las complicaciones tardías comprenden hemorragia, hidronefrosis, formación de cálculos, pielonefritis crónica, hipertensión, fístula arteriovenosa, hidronefrosis y pseudoaneurismas.

## **Trauma vesical**

Entre las lesiones abdominales que requieren reparación quirúrgica, 2% afecta a la vejiga.<sup>1</sup> Los traumatismos cerrados o penetrantes representan 67%-86% y las roturas vesicales, 14-33%. Los accidentes de tránsito son la causa más frecuente (90%) de rotura vesical por traumatismo cerrado. En el contexto de un traumatismo cerrado, la rotura vesical puede clasificarse como extraperitoneal con fuga de orina limitada al espacio perivesical, o intraperitoneal, en la que se rompe la superficie peritoneal, con extravasación urinaria concomitante.

## **Traumatismos vesicales**

70 a 97% de pacientes con lesiones vesicales por un traumatismo cerrado presenta fracturas pélvicas asociadas. La diástasis de la sínfisis del pubis, la diástasis sacroilíaca y las fracturas sacras, ilíacas y de ramas púbicas se asocian de manera significativa a una lesión vesical, lo que no sucede con las fracturas acetabulares aisladas, que son más comunes en ancianos. 30% de los pacientes con fracturas pélvicas presenta algún grado de lesión vesical, de éstas solo 5 a 10% son graves; 85% de los pacientes con fracturas pélvicas presenta lesiones asociadas en otros órganos.<sup>12</sup>

Los traumatismos vesicales iatrogénicos durante cirugía abdominal baja

son los más comunes, la mayoría se producen durante cirugía abdominal o pélvica abierta (85%), cirugía vaginal anterior (9%), laparoscopia (6%).

La cirugía contra la incontinencia aumenta significativamente el riesgo de

lesión de la vejiga así como operaciones vaginales y en menor proporción la resección transuretral de próstata, todas estas realizadas con mayor frecuencia en adultos mayores.

#### Clasificación de trauma de vejiga según la American Association for the Surgery of Trauma (AAST)

Grado	Descripción
I	Hematoma contusión, hematoma intramural o Laceración de grosor parcial
II	Laceración extraperitoneal < 2 cm de la pared vesical
III	Laceración extraperitoneal (> 2 cm) o intraperitoneal (< 2 cm) de la pared vesical
IV	Laceración intraperitoneal > 2 cm de la pared vesical
V	Laceración intraperitoneal o extraperitoneal de la pared vesical que se extiende al cuello de la vejiga o el orificio ureteral (trígono)

Los signos y síntomas más frecuentes son hematuria macroscópica (82%) y sensibilidad abdominal (62%), incapacidad de orinar, hematomas suprapúbico y distensión abdominal. La extravasación de orina puede provocar edema perineal, en escroto y muslos, así como en la pared abdominal anterior.

La combinación clásica de fractura pélvica y hematuria macroscópica constituye una indicación absoluta de cistografía inmediata en traumatismo cerrado y la presencia de sangre visible en el meato uretral es diagnóstica de una lesión uretral, por lo que no debe introducirse una sonda de Foley antes de haber realizado

una uretrografía retrógrada. La cistouretrografía es el estudio de elección para diagnóstico de lesión vesical. La urografía excretora y el ultrasonido no juegan un papel importante en trauma vesical.

La TAC convencional no es confiable para el diagnóstico de una lesión vesical, ya que demuestra la presencia de líquido intra y extraperitoneal, pero no puede diferenciar orina de ascitis. La cistografía por TAC (cistoTAC) tiene la misma sensibilidad que la cistouretrografía.<sup>13</sup>

### *Tratamiento*

La mayoría de los pacientes con lesiones extraperitoneales se tratan exclusivamente con sonda, incluso en presencia de una extravasación retroperitoneal o escrotal extensa<sup>14</sup> con una tasa de éxito de 90%; 87% sanarán en 10 días y el resto en tres semanas.

La ruptura intraperitoneal siempre debe tratarse mediante exploración y reparación quirúrgica, así como todas las perforaciones vesicales consecuencia de traumatismos penetrantes. En lesiones iatrogénicas la identificación intraoperatoria inmediata es muy importante. La reparación puede ser por vía transvaginal o abdominal. Y en resección transuretral de próstata y vejiga, una sonda es suficiente en la mayoría de los casos.

## **Trauma uretral**

La uretra masculina se divide en anterior y posterior. La uretra posterior está formada por la uretra prostática y membranosa. La uretra anterior por la bulbar y peniana. En las mujeres solo existe la uretra posterior.

### *Cuadro clínico*

Sangre en el meato está presente en 37% a 93% de los pacientes con una lesión uretral posterior y en 75% de aquellos con un traumatismos uretral anterior. Cuando hay sangre en el meato uretral, no se debe intentar la instrumentación uretral hasta haber obtenido imágenes de toda la uretra.

La cantidad de hemorragia uretral no se correlaciona con la intensidad de la lesión, ya que una lesión mucosa o una pequeña ruptura parcial puede acompañarse de una hemorragia abundante, mientras que la sección total de la uretra puede producir una hemorragia escasa. Próstata de ubicación alta se trata de un hallazgo poco fiable en la fase aguda debido a que el hematoma pélvico asociado puede impedir la palpación adecuada de una próstata.<sup>16</sup> La incapacidad para orinar indica rotura uretral.

La mayoría de las lesiones de uretra posterior en la población general es se-

cundaria a accidentes, 90% de estas son secundarias a trauma cerrado, (70%) de las fracturas pélvicas se producen como consecuencia de accidentes de tránsito. La incidencia es de casi 50% en los accidentes mortales con peatones. En 25% de los casos son por una caída desde una altura.<sup>15</sup>

Las fracturas pélvicas inestables, las fracturas bilaterales de las ramas isquiopúbicas (fracturas por caídas a horcajadas) y la diastasis de la sínfisis del pubis son las que tienen más probabilidades de lesionar la uretra posterior.

### *Lesiones uretrales anteriores*

Se producen por traumatismos cerrados con mayor frecuencia que por traumatismos penetrantes. Suelen ser lesiones por "caída a horcajadas" causadas por el impacto de objetos romos contra el periné. En este tipo de accidente, la uretra bulbar, relativamente inmóvil, queda atrapada y comprimida por una fuerza directa aplicada sobre ella contra la superficie inferior de la sínfisis del pubis. Estas lesiones son más frecuentes en los niños que en los adultos.

### Clasificación de la American Association for Surgery of Trauma (AAST)

Grado	Descripción	Aspecto
I	Contusión	Sangre en el meato uretral; uretrografía normal
II	Lesión por estiramiento	Elongación de la uretra sin extravasación en la uretrografía
III	Rotura parcial	Extravasación de contraste en el foco de lesión con visualización de contraste en la vejiga
IV	Rotura completa	Extravasación de contraste en el foco de lesión sin visualización en la vejiga; <2 cm de separación uretral
V	Rotura completa	Sección completa con >2 cm de separación uretral o extensión a la próstata o vagina

Las lesiones uretrales iatrogénicas causadas por instrumentos son, por mucho la causa más frecuente de traumatismo uretral en los ancianos. Las lesiones isquémicas uretrales relacionadas con intervenciones de derivación cardíaca no son infrecuentes y pueden originar estenosis largas y fibróticas.

### *Evaluación*

La uretrografía retrograda es el método de referencia para evaluar las lesiones uretrales.

La ecografía no es una prueba habitual en la evaluación inicial de las lesiones uretrales, pero puede ser muy útil para determinar la posición de hematomas pélvicos o la localización exacta de la vejiga cuando se requiere una sonda suprapúbica.

La TAC y la Resonancia Magnética (RM) no tienen indicación en la evaluación inicial de las lesiones uretrales. Sin embargo, son útiles para definir la anatomía pélvica alterada después de lesiones importantes y evaluar lesiones asociadas de los pilares del pene, la vejiga, los riñones y órganos intraabdominales.

El tratamiento de las lesiones uretrales sigue siendo controvertido debido a la gran variedad de patrones de lesión, localización, lesiones asociadas y opciones terapéuticas disponibles. Siempre se debe referir al urólogo.

De manera inicial y sin la presencia de un urólogo es preferible colocar una sonda suprapúbica (cistostomía) y referirlo.

### **Traumatismos uretrales iatrogénicos**

La forma más frecuente de traumatismo uretral iatrogénico es la causada por instrumentos y los adultos mayores son los más susceptibles a manipulación urinaria. La mayoría de las lesiones son estenosis, que son de localización e intensidad variables.

La mayoría de las lesiones iatrogénicas son resultado de la colocación de una sonda transuretral de manera incorrecta o prolongada y representan 32% de las estenosis uretrales. De ellas, 52% afecta a la uretra bulbar o prostática. Se calcula que el riesgo de sufrir una lesión uretral es de 3,2:1.000.

Los procedimientos transuretrales, especialmente la resección transuretral de la próstata (RTUP), son la segunda causa más frecuente de lesiones uretrales iatrogénicas. La dispersión eléctrica generada por la corriente unipolar y las lesiones uretrales directas relacionadas con el diámetro de los instrumentos empleados son algunos factores. Otros factores incluyen: volumen grande de la próstata, presencia de cáncer de próstata y cirujano sin experiencia, así como sonda Foley de silicón.

Otra fuente importante de traumatismos uretrales iatrogénico es el tratamiento del cáncer de próstata, en donde puede aparecer una estenosis en cualquier lugar de la uretra. La tasa de contracturas del cuello tras una prostatectomía radical va de 0,5% y 32% y la incidencia de estenosis de



uretra varía entre 1,1% y 8,4%, según la forma de tratamiento de cáncer y el riesgo es máximo tras una prostatectomía radical o braquiterapia más radioterapia externa.

Los síntomas de una lesión uretral causada por una sonda o uso de instrumental incorrecto son: dolor peniano o perineal en 100% de los casos, hemorragia uretral en 86%).

La imposibilidad de diagnosticar con exactitud y de tratar las lesiones uretrales puede provocar secuelas importantes a

largo plazo y el diagnóstico no se diferencia de la de otras lesiones uretrales.

### Tratamiento

La colocación temporal de una sonda uretral es una buena opción terapéutica sobre todo para tratar una falsa vía aguda. En ocasiones la colocación de una sonda uretral es imposible, por lo que se necesita asistencia endoscópica o colocación de una sonda suprapúbica (cistostomía).

### Referencias bibliográficas

1. D.J. Summertom (chair), N. Djakovic, N.D. Kittery, F. Kuehhas, N. Lumen, E. "Serafetinidid Guidelines on Urological Trauma" 2013
2. Krieger JN, Algood CB, Mason JT, Copass MK, Ansell JS. "Urological trauma in the Pacific Northwest: etiology, distribution, management and outcome". *J Urol* 1984 Jul;132(1):70-3.
3. Brophy RH, Gamradt SC, Barnes RP, Powell JW, DelPizzo JJ, Rodeo SA, Warren RF. "Kidney injuries in professional American football: implications for management of an athlete with 1 functioning kidney". *Am J Sports Med* 2008 Jan;36(1):85-90.
4. Brandes SB, McAninch JW. "Urban free falls and patterns of renal injury: a 20-year experience with 396 cases". *J Trauma* 1999 Oct;47(4):643-9; discussion 649-50.
5. Lent V. "What classification is appropriate in renal trauma?" *Eur Urol* 1996;30(3):327-34.
6. Moore EE, Shackford SR, Pachter HL, McAninch JW, Browner BD, Champion HR, Flint LM, Gennarelli TA, Malangoni MA, Ramenofsky ML. "Organ injury scaling: spleen, liver, and kidney". *J Trauma* 1989 Dec;29(12):1664-6.
7. Cozar JM, Carcamo P, Hidalgo L, Navarro J, Garcia-Matres MJ, Ortin M, Martinez-Pineiro JA. "Management of injury of the solitary kidney". *Arch Esp Urol* 1990 Jan-Feb;43(1):15-18.
8. McAndrew JD, Corriere JN Jr. "Radiographic evaluation of renal trauma: evaluation of 1103 consecutive patients". *Br J Urol* 1994 Apr;73(4):352-4.
9. Brandes SB, McAninch JW. "Urban free falls and patterns of renal injury: a 20-year experience with 396 cases". *J Trauma* 1999 Oct;47(4):643-9; discussion 649-50.

10. Morey AF, McAninch JW, Tiller BK, Duckett CP, Carroll PR. "Single shot intraoperative excretory urography for the immediate evaluation of renal trauma". *J Urol* 1999 Apr;161(4):1088-92.
11. Hammer CC, Santucci RA. "Effect of an institutional policy of nonoperative treatment of grades I to IV renal injuries". *J Urol* 2003 May;169(5):1751-3.
12. Cass AS. "Diagnostic studies in bladder rupture. Indications and techniques". *Urol Clin North Am* 1989 May;16(2):267-73.
13. Vaccaro JP, Brody JM. "CT cystography in the evaluation of major bladder trauma". *Radio-graphics* 2000 Sep-Oct;20(5):1373-81.
14. Morey AF, Hernandez J, McAninch JW. "Reconstructive surgery for trauma of the lower urinary tract". *Urol Clin North Am* 1999 Feb;26(1):49-60.
15. Koraitim MM, Marzouk ME, Atta MA, Orabi SS. Risk factors and mechanism of urethral injury in pelvic fractures". *Br J Urol* 1996 Jun;77(6):876-80
16. Dixon CM. "Diagnosis and acute management of posterior urethral disruptions", In: McAninch JW (ed). *Traumatic and reconstructive urology*. Philadelphia: WB Saunders, 1996, pp. 347-355

# Estenosis de uretra en el adulto mayor

JAVIER UGALDE ZINK  
RICARDO ALONSO CASTILLEJOS MOLINA

## Epidemiología

La incidencia estimada de la estenosis uretral en el adulto es aproximadamente 0.6%.<sup>1</sup> En un estudio llevado a cabo en el Hospital de los Veteranos en Estados Unidos se diagnosticaron 274 nuevos casos por cada 100,000 pacientes atendidos en 1998 y en el grupo de mayores de 65 años, 627 nuevos casos por cada 100,000 pacientes.<sup>2</sup> El diagnóstico de estenosis uretral aumenta de manera importante a partir de los 55 años, en la figura 1 se muestra la incidencia en distintos grupos de edad.

En Estados Unidos los costos asociados a la estenosis uretral rebasaron los 191 millones de dólares en el 2000, con 5,000 hospitalizaciones y más de 1.5 millones de consultas por año.<sup>3</sup>

## Etiología

La definición anatómica de estenosis uretral anterior abarca la uretra anterior que comprende la porción bulbar y peniana de la uretra, así como la fosa navicular. La estenosis puede resultar de cualquier proceso que lesione el epitelio uretral o cuerpo esponjoso con formación de una cicatriz que incluye infecciones, trauma, lesión iatrogénica, enfermedades inflamatorias y congénitas.<sup>4</sup> En muchos casos no se encuentra alguna etiología y se clasifican como idiopáticas. En la tabla 1 se describen las causas más frecuentes y su localización.

Las lesiones habitualmente se encuentran en la unión entre la uretra bulbar y la peniana aunque hasta en 18% de los pacientes se encuentran en la porción distal y en 11% son múltiples.<sup>3</sup>

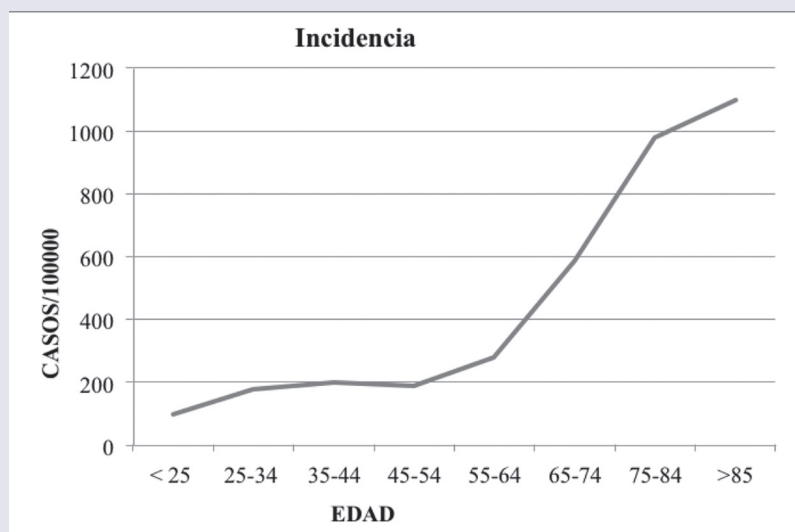


Figura 1. Incidencia de estenosis uretral por grupos de edad.

Fuente: De Santucci R., *et al.* Male urethral stricture disease. J Urol. 177: 1668, 2007

Tabla 1  
Causas de estenosis por localización

Sitio	Causa	Incidencia (%)
Peniana	Idiopática	15
	latrogénica	40
	Inflamatoria	40
	Traumática	5
Bulbar	Idiopática	40
	latrogénica	35
	Inflamatoria	10
	Traumática	15

Fuente: De Mundy, RA y Andrich DE. Urethral strictures. BJUI, 107:7, 2010

### *Traumática*

La fractura pélvica con lesión por caída en horcajada es la causa más común y se encuentra habitualmente en la uretra bulbar. En ella la uretra inmóvil es comprimida contra la superficie inferior de la sínfisis del pubis.

### *Iatrogénica*

Posiblemente la causa más común en pacientes mayores de 55 años. Se asocia a cateterismos, cirugía de corrección de hipospadias y procedimientos endoscópicos transuretrales. Es más frecuente que se encuentre afectada la uretra peniana, posterior a una resección transuretral de la próstata la aparición de la estenosis como complicación se estima en 6.3% y 41% de estos casos afectan la fosa navicular y el meato.<sup>3</sup>

### *Inflamatoria*

La uretritis gonocócica era una causa común de estenosis anterior, actualmente el liquen escleroso o balanitis xerótica obliterans es la causa inflamatoria más frecuente e involucra el meato y la uretra peniana.

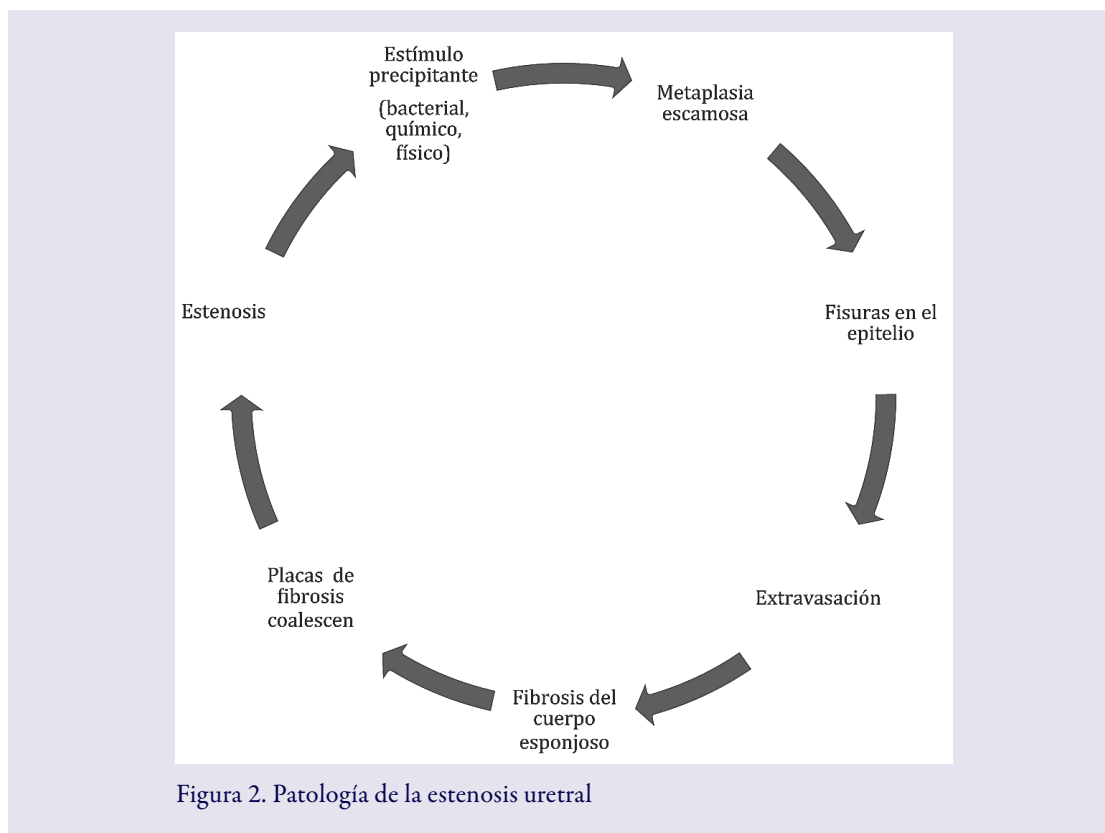
### *Idiopática*

Ocurren a cualquier edad y en cualquier localización.

## **Fisiopatología e historia natural de la enfermedad**

La isquemia que provoca fibrosis del cuerpo esponjoso es el factor predisponente más importante para la disminución del calibre uretral en la mayoría de los casos. En modelos animales la extravasación de orina en el cuerpo esponjoso provoca tromboflebitis local y fibrosis posterior al trauma con cambios en el epitelio uretral.<sup>5</sup> La metaplasia subsecuente provoca fragilidad y aparición de fisuras con extravasación con la micción y fibrosis subepitelial. Después de varios años estas placas coalescen y forman anillos circunferenciales que reducen la luz uretral. En estudios moleculares se ha encontrado que el depósito de colágeno tipo 1 por daño inducido por superóxidos y sobreexpresión de factores de crecimiento del tejido conectivo es la vía más común de lesión.<sup>6</sup> En la figura 2 se resume la patología de la estenosis uretral.

Las secuelas de la estenosis uretral son el aumento de la presión con la micción e infecciones de las vías urinarias recurrentes. De manera crónica esto puede llevar a cambios anatómicos y mecánicos de la vejiga con trabeculaciones y trastornos en el vaciamiento de la orina. Si persiste el problema puede aparecer falla renal con hidronefrosis bilateral y el paciente puede presentar retención urinaria ameritando manejo de urgencia. Se ha postulado que en pacientes añosos hay disminución de



la contractilidad vesical lo que los hace más propensos a repercusiones dadas por la obstrucción en el tracto de salida urinario.<sup>7</sup>

### Cuadro clínico

La mayoría de los pacientes tiene síntomas urinarios obstructivos que aumentan de manera progresiva presentando titubeo con la micción, debilidad del chorro urinario y goteo terminal. El síntoma más frecuente encontrado en los pacientes es la sensación de vaci-

miento incompleto. En 11% de los pacientes la estenosis uretral se asocia a incontinencia urinaria siendo ésta más frecuente en los mayores de 65 años. Hasta en 35% de los pacientes se encuentran infecciones de las vías urinarias siendo éstas causa importante de morbilidad.<sup>1</sup> En la tabla 2 se enumeran las complicaciones asociadas a la estenosis uretral.

La exploración física es normal excepto por la presencia de placas y adherencias en el prepucio y glande sugestivas de liquen escleroso, así como estenosis del orificio meatal.

Tabla 2  
Complicaciones asociadas a la estenosis uretral

Complicaciones	Incidencia (%)
Vejiga trabeculada	85
Retención urinaria aguda	60
Prostatitis	50
Orquiepididimitis	25
Absceso periuretral	15
Litiasis	10
Hidronefrosis	20

Fuente: De Mundy, RA y Andrich DE. Urethral strictures. BJUI, 107:9, 2010

## Diagnóstico

Cuando existe la sospecha de estenosis uretral es importante identificar la localización, la longitud de la estenosis y el grado de espongiopfibrosis.

## Uroflujometría

Es común encontrar disminución en el flujo máximo, una curva aplanada y prolongada. Herramienta útil para el seguimiento después del tratamiento quirúrgico. En la figura 3 se demuestra una imagen sugestiva de estenosis uretral por uroflujometría.

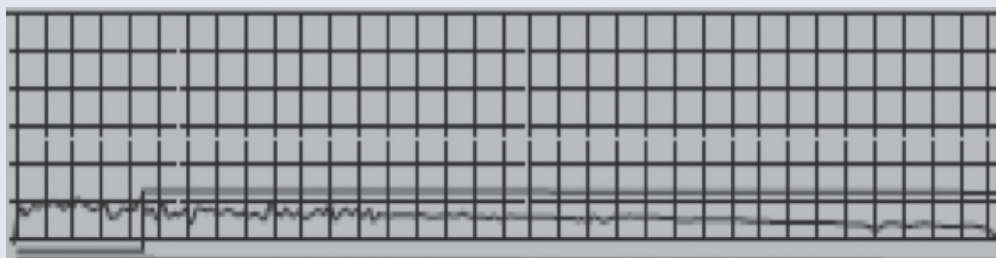


Figura 3. Uroflujometría con hallazgos característicos de estenosis uretral (ver texto)

### *Cistouretrografía*

El estudio de elección que utiliza medio de contraste para el diagnóstico y permite caracterizar las zonas de estenosis.

En la figura 4 se identifica una estenosis larga en la uretra peniana.



Figura 4. Cistouretrografía de estenosis uretral (ver texto).

De Andrich DE, Mundy AR. What is the best technique for urethroplasty? Eur Urol. 54: 1033, 2008



### *Ultrasonido de uretra*

Estudio complementario que permite detallar la zona de espongiotfibrosis sin requerir material de contraste. Es operador dependiente y en algunos estudios ha demostrado caracterizar de manera

más precisa las estenosis de la uretra bulbar para planear la uretroplastía. En la figura 5 se muestra una estenosis en la uretra peniana de 1.5 cm.

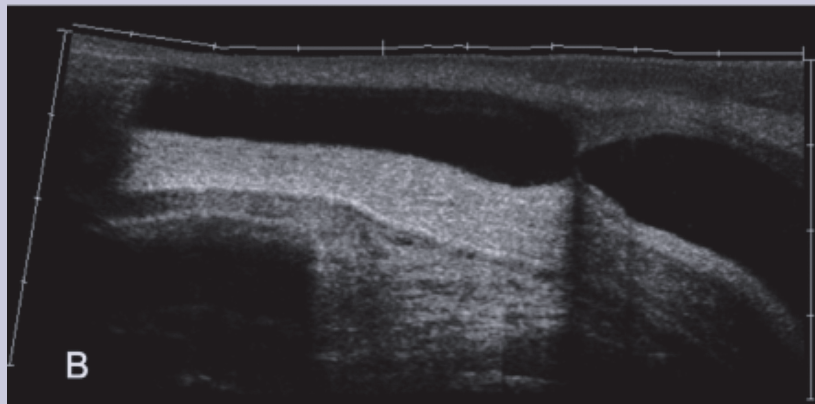


Figura 5. Ultrasonido de estenosis uretral

### *Cistoscopia*

Se utiliza como medida diagnóstica complementaria para planear el tratamiento (delimitar espongiotfibrosis) o como tratamiento (llevar a cabo un corte de una estenosis corta o colocar una sonda bajo visualización directa).

### **Tratamiento**

El tratamiento está indicado en caso de presentarse complicaciones por la obstrucción mecánica (infección, deterioro de la función renal, litiasis) o en caso de sintomatología que afecte la calidad de vida del paciente.

Desde mediados de los 90 ha habido un cambio hacia la reconstrucción quirúrgica y disminución hasta en 50% en los procedimientos menos invasivos (uretrotomía interna y dilataciones) para el tratamiento de las estenosis uretrales.<sup>5</sup>

### *Dilatación uretral*

Se considera una opción para pacientes que no son candidatos a cirugía (comorbilidades) o como paliativo para pacientes que no quieren una intervención quirúrgica. El objetivo de dicho procedimiento es distender el tejido fibroso para expandir la luz uretral sin causar mayor trauma. En caso de estenosis meatal no complicada puede ser una opción curativa. Se puede lograr con catéteres blandos y con uso de antibiótico profiláctico.

### *Uretrotomía interna*

El candidato ideal para este procedimiento es aquel con una estenosis bulbar <1.5 cm sin tratamiento previo. En este grupo de pacientes la tasa de éxito oscila entre 50-70%. El procedimiento consiste en hacer un corte bajo visualización directa a través de la cicatriz hasta el tejido sano usando una guía de seguridad y administrando antibiótico profiláctico. Las complicaciones reportadas son extravasación e

infección de las vías urinarias (<10%), disfunción eréctil (hasta 8% en penianas), fístula urinaria (2%) y gangrena de Fournier (<1%). No es recomendado llevar a cabo cortes en la uretra peniana ni en caso de reestenosis dado que la tasa de recurrencia es cercana a 70%<sup>3</sup> y puede complicar la reconstrucción quirúrgica subsecuente.

### *Dispositivo intraluminal*

Es una opción en pacientes que no son candidatos quirúrgicos y que tienen una estenosis corta en la uretra bulbar con poca espongiopfibrosis. El dispositivo más usado es el Urolumen con éxito a corto plazo de hasta 80% que sin embargo disminuye hasta 20% con seguimiento más prolongado, se puede asociar a dolor perineal la colocación de dichos dispositivos.

### *Tratamiento quirúrgico*

Existen varias técnicas para corregir las estenosis que dependerán de la localización, la longitud y el grado de espongiopfibrosis. En general, la tasa de éxito de la mayoría de éstas se aproxima a 90% y actualmente el uso de injertos (mucosa oral, lingual) es el método más utilizado en estenosis complejas. En la figura 6 se muestra un algoritmo para el tratamiento quirúrgico de las estenosis.

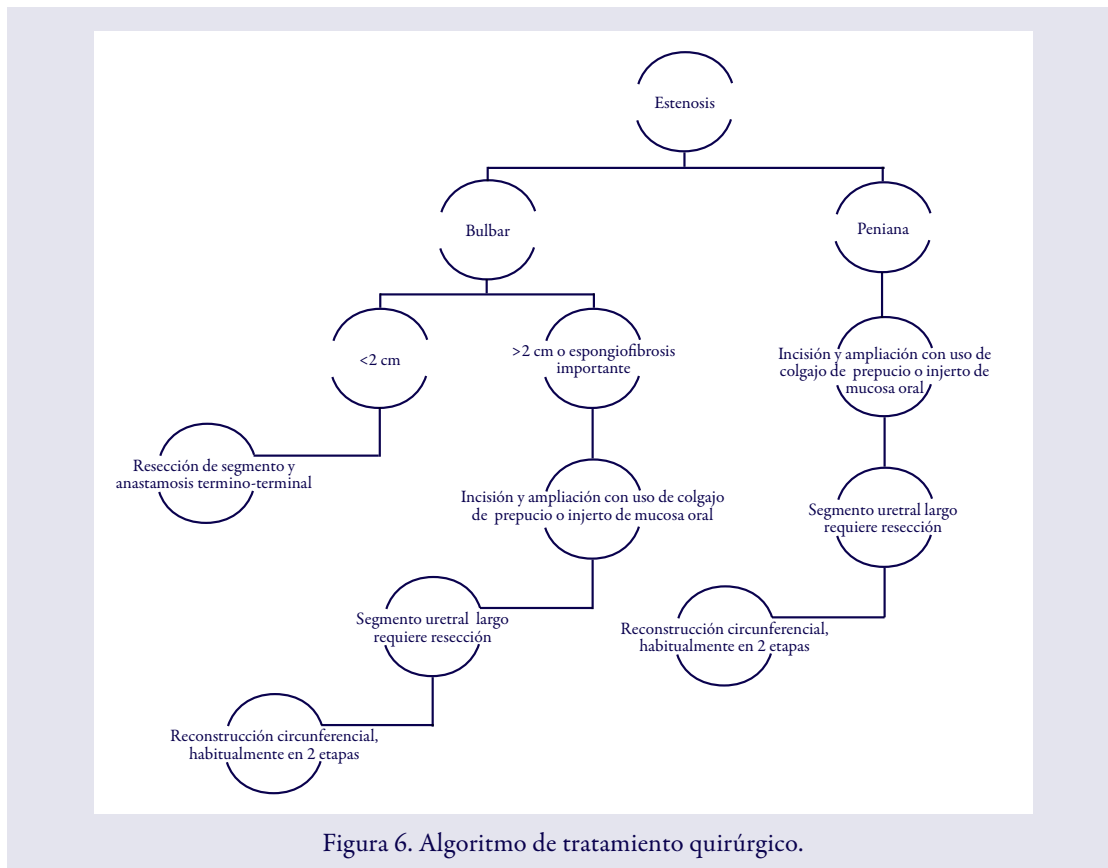


Figura 6. Algoritmo de tratamiento quirúrgico.

De Mundy, RA y Andrich DE. Urethral strictures. BJUI, 107:21, 2010

- A) *Resección y anastomosis termino-terminal*: Ideal para estenosis bulbares menores a 2 cm, consiste en resecar el segmento afectado hasta encontrar mucosa sana y llevar a cabo una anastomosis termino terminal de los segmentos espatulados. Para conseguir una anastomosis libre de tensión es necesario liberar el cuerpo esponjoso con un abordaje perineal y reparar sobre una sonda Foley con sutura 4-0. La tasa de éxito en una revisión de la literatura con seguimiento mayor a dos años es cercana a 95%.
- B) *Uretroplastía con uso de colgajo de piel*: El uso de injertos de piel genital que conservan su vascularidad ha demostrado su eficacia en estenosis de hasta 10cm de longitud.<sup>13</sup> La técnica consiste en incidir la zona afectada por fibrosis y rotar el colgajo preservando el pedículo para cubrir el defecto, la piel del prepucio en sujetos no circuncidados es la más utilizada. En la figura 7 se muestra una reconstrucción usando un colgajo de piel.

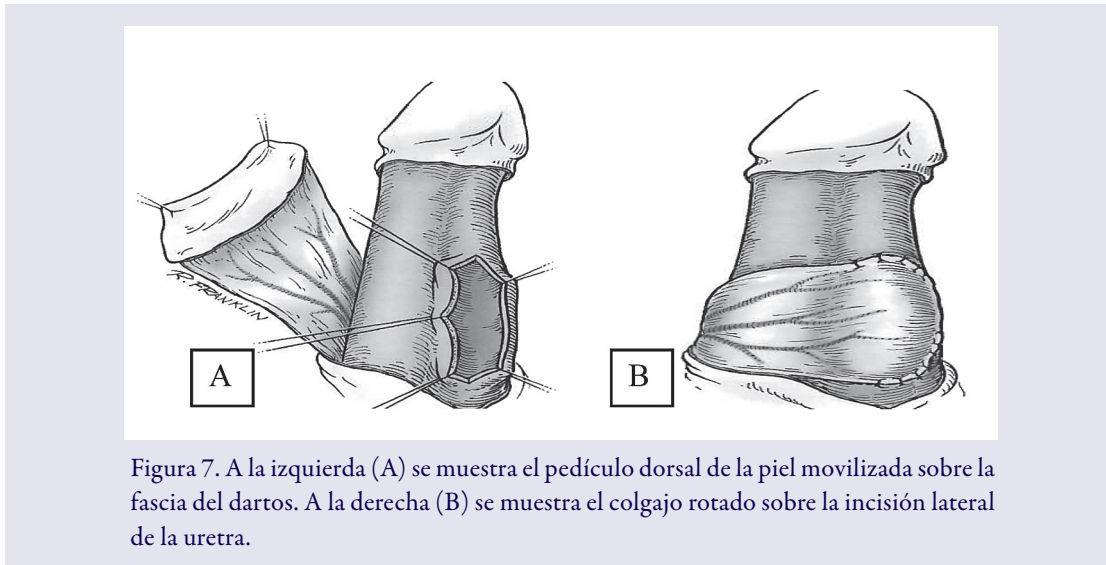


Figura 7. A la izquierda (A) se muestra el pedículo dorsal de la piel movilizada sobre la fascia del dartos. A la derecha (B) se muestra el colgajo rotado sobre la incisión lateral de la uretra.

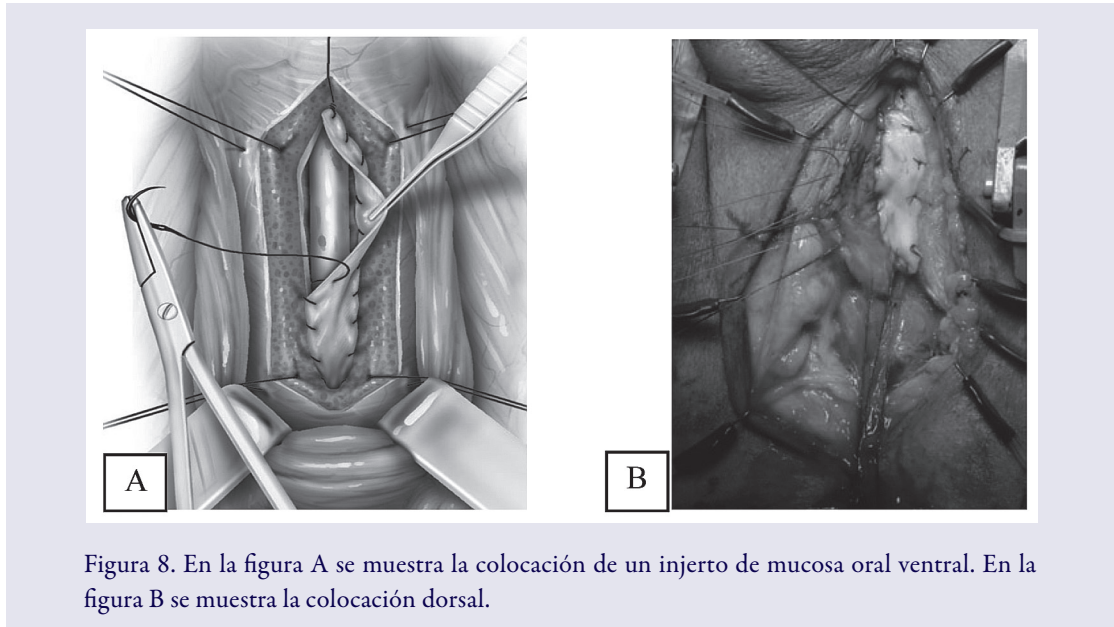
De Jordan GH: Management of anterior urethral stricture disease. En Webster GD, ed: Problems in Urology. Philadelphia, JB Lippincott, 1987:217.

La tasa de recurrencias ha sido similar entre el uso de colgajos de piel e injertos de mucosa oral para estenosis anteriores, aunque con mayor morbilidad y tiempo quirúrgico.

#### C) Uretroplastía con uso de injerto:

El uso de injertos ha reemplazado el uso de colgajo cutáneo por la facilidad en su obtención y poca morbilidad asociada al sitio de toma del mismo. La mucosa oral tiene una densa red vascular con un epitelio grueso y no tiene pelo, por lo que es considerada el tejido de elección para la reconstrucción uretral. El injerto puede estirarse hasta 6 cm y cubrir defectos con su aplicación a

nivel ventral o dorsal de la uretra. La localización de la colocación del injerto (ventral o dorsal) parece tener la misma tasa de éxito que es del 88% en una revisión reciente con más de mil pacientes. En la técnica de ampliación (onlay) el sitio de estenosis se incide y una porción de uretra nativa es utilizada para ser cubierta por el injerto con la técnica ventral o dorsal. Otra opción que se ha empezado a utilizar es el uso de injertos linguales con resultados semejantes y mínima morbilidad en el sitio de cosecha del injerto (<10%). En la figura 8 se muestra la reparación ventral (A) y dorsal (B) con uso de mucosa oral.



De Barbagli *et al.* Surgery Atlas Ventral onlay oral mucosal graft bulbar urethroplasty. BJU Int. 108: 1228, 2011

D) *Técnica en dos tiempos:* En las estenosis con segmentos de fibrosis uretral circunferencial completa por isquemia (uretroplastías fallidas, historia de radioterapia o hipospadias) o en segmentos largos que involucran la uretra peniana y bulbar la reconstrucción en dos etapas puede ser la mejor alternativa. En ella el primer procedimiento consiste en la resección del seg-

mento afectado y la colocación de la nueva placa habitualmente usando un colgajo de piel o injerto de mucosa (o ambos). En la segunda etapa (tres a seis meses después) la placa madura es tubularizada. La tasa de éxito es aproximadamente de 76% y en ocasiones es necesario cirugías de revisión durante el seguimiento. En la figura 9 se ejemplifica la técnica.

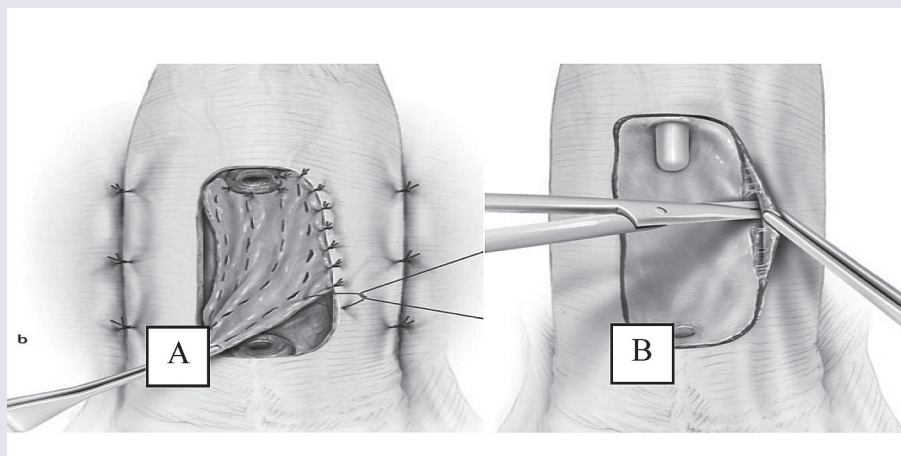


Figura 9. Uretraplastia en dos etapas. En la figura A se muestra la placa uretral reconstituida con mucosa oral en el sitio de fibrosis reseccionada creada en la primera etapa. En la figura B se ejemplifica la creación del tubo de mucosa sobre la sonda Foley durante la segunda etapa. De Riechardt S y Fisch M, Surgical Atlas Two stage urethroplasty with buccal mucosa. BJU Int. 109: 157, 2011

E) *Edad y predictores de recurrencia de la estenosis uretral*: En un estudio realizado con más de 400 pacientes y un seguimiento mayor a cinco años, los factores predictores de recurrencia en el análisis multivariado

fueron el tabaquismo, la historia de uretrotomía interna y de uretroplastia previa.<sup>8</sup> La edad en este estudio y en otros publicados<sup>9</sup> no fue un factor predictor de éxito de la reconstrucción quirúrgica.

## Conclusiones

La incidencia de la estenosis de uretra en el hombre es una patología frecuente con una incidencia cercana a 1% a los 65 años y que aumenta con la edad. Las implicaciones de la estenosis uretral en el tracto urinario son múltiples e incluyen disfunción en el vaciamiento vesical con hidronefrosis, litiasis vesical, orquiepididimitis, prostatitis, retención urinaria así como insuficiencia renal. Aunque la etiología puede ser diversa, en los adultos mayores la historia de manipulaciones sobre el tracto urinario inferior con subsecuente trauma sobre la uretra podría explicar hasta la mitad de los casos.

El evento final en la fisiopatología es la fibrosis del cuerpo esponjoso con disminución de la luz uretral en cualquier

porción de la uretra. Las implicaciones clínicas en el adulto mayor tienen una mayor relevancia al asociarse de manera directa con la incontinencia urinaria y las infecciones de las vías urinarias, ambos presentes hasta en 30% de los casos.

El diagnóstico se basa en estudios de imagen siendo la cistouretrografía y el ultrasonido de uretra los más útiles para la evaluación inicial. El tratamiento dependerá de la localización de la estenosis y la longitud de la misma, la reconstrucción quirúrgica es actualmente la opción que mejores resultados ha tenido a largo plazo. Las técnicas con uso de injertos de mucosa oral para reemplazar el segmento uretral afectado parecen tener los mismos resultados en el adulto mayor y representan la mejor alternativa de reparación en estenosis complejas.

## Referencias bibliográficas

1. Santucci RA, Joyce GF, Wise M. "Male urethral stricture disease". *J Urol*. 177: 1667-1674, 2007
2. Anger JT, Santucci R, Grossberg AL, et al. "The morbidity of urethral stricture disease among male. Medicare beneficiaries". *BMC Urology* 10: 1-4, 2010
3. Tonkin JB, Jordan GH. "Management of distal anterior urethral strictures". *Nat Rev Urol*. 6, 533-538, 2009
4. Andrich DE, Mundy AR. "What is the best technique for urethroplasty?" *Eur Urol*. 54: 1031- 1041, 2008
5. Mundy, RA and Andrich DE. "Urethral strictures". *BJU Int.*, 107:6-26, 2010
6. Baskin LS, Constantinescu SC, Howard PS. "Biochemical characterisation and quantification of the collagenous components of urethral stricture tissue". *J Urol* 150: 642 - 7, 1993
7. Campbell-Walsh. *Urology*. 9na edición, p. 1922-71, 2006
8. Breyer BN, McAninch JW, Whitson JM. et al. "Multivariate analysis of risk factors for long term urethroplasty outcome". *J Urol*. 183: 613-7, 2010
9. Roehrborn, CG, McConnell JD. "Analysis of factors contributing to success or failure of 1-stage urethroplasty for urethral stricture disease". *J Urol*, 151:869, 1994

# Infección de vías urinarias en el anciano

ALFREDO PONCE DE LEÓN GARDUÑO

Las infecciones urinarias son las más frecuentes en los ancianos adquiridas tanto en la comunidad, como asociadas a casas de cuidados de adultos mayores o dentro del hospital.<sup>1</sup> Sin embargo, con frecuencia se sobreestima el diagnóstico ya que muchos clínicos lo basan en el análisis de orina o en cultivos de forma equivocada. Es un problema médico importante en este grupo de edad que afecta hombres y mujeres con diversas capacidades funcionales y con niveles de dependencia comunitaria diversos. En estas líneas intentaremos abordar el problema de manera comprensiva tanto para individuos con un catéter urinario permanente como en aquellos con capacidad funcional adecuada y que pueden tener eventos aislados de enfermedad. Para ello es indispensable tomar en cuenta que nos

referiremos a la infección asintomática como aquella donde se identifican bacterias o levaduras en un cultivo de orina sin síntomas o signos atribuidos al tracto genitourinario. De forma intercambiable usaremos los términos infección asintomática o bacteriuria asintomática. Las infecciones sintomáticas presentan un conjunto de signos o síntomas continuos que van desde irritativos de vías urinarias bajas menores hasta el choque séptico. El sitio de infección puede ser la vejiga (cistitis aguda o infección de vías urinarias bajas aguda) o renal (pielonefritis aguda o infección de vías urinarias altas). Debemos de considerar que en el varón, la prostatitis bacteriana (aguda o crónica) es otra forma de infección de vías urinarias.<sup>2</sup> En las mujeres, la infección genitourinaria que se presenta en un tracto urinario normal se denomi-



na no complicada, mientras que aquellas que se presentan en pacientes con anomalías funcionales o estructurales del tracto genitourinario subyacentes se consideran como complicadas.

La bacteriuria significativa (más de  $10^5$  unidades formadoras de colonias / mL) incrementa como una función de la edad y la debilidad inherente. En varios estudios de la comunidad en personas asintomáticas, se ha detectado que 5 a 15% de los varones mayores y 15 a 20% de las mujeres mayores tendrán bacteriuria significativa. Esta tasa se eleva en asilos o casas de asistencia (20 a 30%) y 5 a 10% de estos pacientes son portadores de catéteres vesicales de permanencia prolongada y todos ellos estarán bacteriúricos después de 30 días de uso.<sup>3</sup>

### Predisposición a infecciones

Con los avances en el cuidado de la salud y la disminución de las muertes relacionadas con infecciones a temprana edad, la esperanza de vida ha aumentado de forma sustancial. Sin embargo, las causas infecciosas afectan todavía la morbilidad y mortalidad conforme avanza la edad. Los adultos mayores con frecuencia son hospitalizados y sus estancias hospitalarias son más prolongadas por lo que la probabilidad de desarrollar complicaciones infecciosas es mayor. Los factores relacionados con esto incluyen: mayor prevalencia de co-morbilidades, disminución en la

capacidad funcional, incremento en la exposición con patógenos institucionales y complicaciones derivadas de otros tratamientos médicos.<sup>4</sup> También se observan cambios en el sistema inmune con el envejecimiento normal, pero éstos no necesariamente se dan de manera uniforme. Los cambios más prominentes se presentan a nivel de la inmunidad adaptativa, ya que el sistema inmune innato aún puede diferenciar entre lo propio y lo extraño a través de la actividad inespecífica de las células fagocíticas, el sistema del complemento y las células asesinas naturales. Los defectos en la inmunidad adquirida, como la proliferación y producción de citocinas, han sido descritos predominantemente sobre las células T. Algunas sub-poblaciones de estas no son capaces de montar una adecuada respuesta ante la presencia de nuevos antígenos, mientras que otras son capaces de producir cantidades normales de interleucina-2 e interferon  $\gamma$ . La presencia de poblaciones de células T con diversidad funcional se ha denominado mosaicismo funcional. Por otra parte, la mala nutrición, condición frecuente en el adulto mayor, también puede contribuir a la disminución en la función de células T. La inmunidad celular es fundamental para controlar infecciones por patógenos intracelulares y puede explicar por qué estos pacientes pueden desarrollar infecciones más graves por patógenos de este tipo. El control de infecciones a través de la producción de anticuerpos

se ve menos afectado por la edad, sin embargo, algunas enfermedades neoplásicas, como los linfomas y las leucemias pueden contribuir a la disminución importante en la producción de anticuerpos que es fundamental para la fagocitosis y destrucción de organismos encapsulados.

Existen diferentes factores de riesgo que promueven la adquisición de infecciones en los adultos mayores y que están asociados con alteraciones en la flora bacteriana normal de la región, así como a la obstrucción del flujo urinario que condiciona estasis.

## Epidemiología

Para comprender mejor las diferencias de riesgos y patógenos involucrados en la presencia de infecciones urinarias en adultos mayores, es necesario dividir las en los distintos sitios donde se adquieren.

### Poblaciones comunitarias

En mujeres, la bacteriuria asintomática aumenta con la edad, alcanzando una prevalencia de 20% en mujeres mayores de 80 años. En los varones sanos, la bacteriuria asintomática es poco común después de los 60 años; 5% a 10% de los varones mayores de 80 años son bacteriúricos. Generalmente la bacteriuria asintomática es de carácter benigno y los episodios de infección sintomática

no se atribuyen a la misma. De hecho, cuando se estratifican por otros factores de riesgo de muerte, la sobrevida es similar en los sujetos bacteriúricos y no bacteriúricos, y los desenlaces negativos, como la falla renal o la hipertensión, tampoco muestran diferencias entre estos dos grupos.<sup>6</sup>

La frecuencia de infecciones en mujeres es mayor que en los varones, aunque la diferencia es menor que en otros grupos de edad. La frecuencia de hospitalización por pielonefritis aguda es mayor, y aumenta conforme avanza la edad, pero la mortalidad y la morbilidad asociadas no es tan importante.

Las infecciones recurrentes son problemáticas para algunas personas, sobre todo cuando tienen alguna anomalía urológica subyacente.<sup>7</sup>

### Pacientes institucionalizados

En pacientes que viven en casas para el cuidado de ancianos, las tasas de bacteriuria asintomática son muy altas, casi 50% en mujeres y 15% a 40% en varones. Una tercera parte de estos casos logran erradicar la bacteria en cultivo en un plazo de tres a seis meses. Sin embargo, una alta proporción de los pacientes permanecen asintomáticos y con cultivos positivos durante años, generalmente por el mismo patógeno, a pesar de los cuales, el desenlace generalmente no es adverso, excepto cuando se usan de forma inapropiada

los antimicrobianos. Con frecuencia se dan tratamientos innecesarios para la bacteriuria asintomática contribuyendo al desarrollo de resistencia bacteriana y al incremento en efectos adversos.<sup>8,9</sup>

Los factores de riesgo más importantes para presentar bacteriuria asintomática o sintomática son: edad, estatus post-menopausia, hipertrofia prostática, historia de infección de vías urinarias, demencia, limitaciones en la movilidad, co-morbilidades que condicionan disfunción vesical (diabetes mellitus, enfermedad de Parkinson, enfermedad vascular cerebral).

### Catéter urinario crónico

Las personas con un catéter urinario crónico siempre están bacteriúricos. La incidencia de infección con un organismo nuevo en pacientes con sonda urinaria es 3 a 7% por día. La morbilidad atribuible a infecciones urinarias en pacientes con catéteres es considerablemente mayor que en pacientes sin sonda. En un estudio en asilos de Idaho, Estados Unidos, la incidencia de infección sintomática fue 0 a 7.43/1000 días catéter (promedio 3.2/1000), comparada con 0 a 2.28/1000 (promedio 0.57/1000) para los pacientes sin sonda.<sup>10</sup> Por otra parte, los pacientes con sonda tienen más evidencia de pielonefritis aguda y bacteremia, además de mayor mortalidad, sin embargo, esto pudiera no estar solamente relacionado con infecciones ya

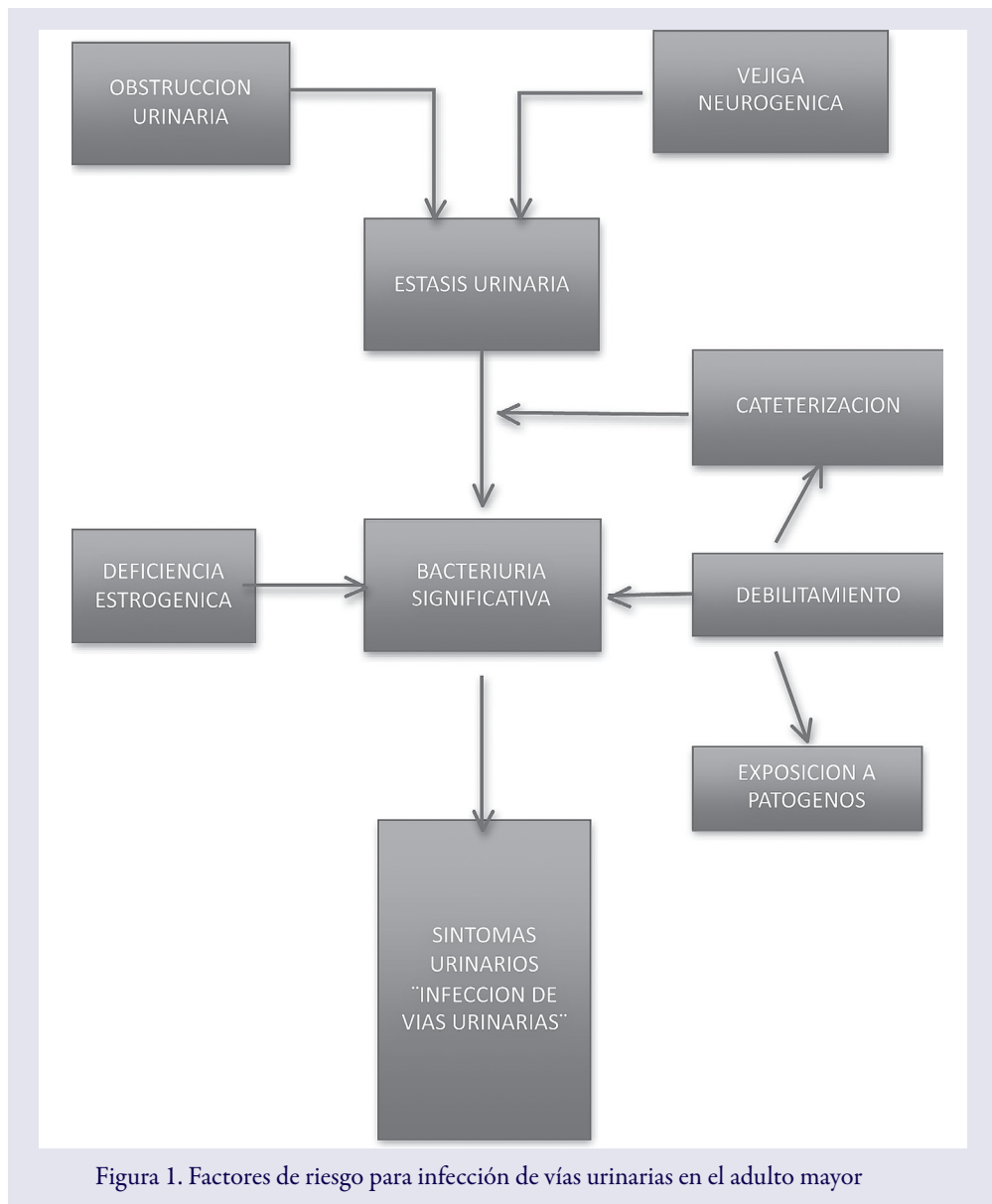
que son pacientes con condiciones de disfuncionalidad más importantes.<sup>11</sup>

### Patogénesis

La pregunta es: ¿porqué los adultos mayores tienen tasas tan altas de bacteriuria? Como se puede advertir en la figura 1, las condiciones subyacentes asociadas con alteraciones en la flora normal y obstrucción al flujo urinario, provocan estasis y esto conlleva un incremento en el riesgo de desarrollar bacteriuria e infección. Los cambios en la flora perineal normal pueden ocurrir como una consecuencia del envejecimiento normal o pueden ser adquiridos. En las mujeres, el envejecimiento normal resulta en una deficiencia de estrógenos y un cambio en el pH ácido de la vagina por uno más alcalino. Con este cambio, el crecimiento de una flora predominantemente formada por bacterias Gram-positivas, está suprimido y emergen bacterias entéricas Gram-negativas potencialmente más patógenas. La dependencia funcional y la necesidad de ayuda para el aseo por el personal de salud puede condicionar contaminación del área periuretral con bacterias patógenas. Para acceder a la vejiga, los catéteres pueden introducir directamente a la bacteria o éstas pueden migrar a lo largo de la superficie externa del mismo. La obstrucción urinaria y estasis pueden ocurrir también como consecuencia del envejecimiento normal y enfermedades

locales o sistémicas. En los varones, la edad avanzada puede generar hipertrofia prostática obstructiva, estasis urinaria y un incremento en la frecuencia de in-

fección de vías urinarias. Un vaciamiento incompleto de la vejiga puede ser consecuencia de cistocele, enfermedad vascular cerebral y neuropatía diabética.<sup>5</sup>



## Diagnóstico

El dilema fundamental consiste en diferenciar entre la infección y la bacteriuria asintomática. El tratamiento de la bacteriuria asintomática no ha demostrado beneficio para el paciente pero sí ha contribuido a la emergencia de resistencia bacteriana. La presencia de piuria significativa (más de 10 leucocitos/campo) en adultos mayores no es un buen indicador de infección; hasta 25% de los adultos mayores tienen piuria persistente sin sintomatología. La piuria puede asociarse con síntomas abdominales inespecíficos como los provocados por nefrolitiasis, diverticulitis, enfermedad inflamatoria intestinal o abscesos intra-abdominales en la cercanía del tracto genitourinario. Lo que si tiene un valor predictivo negativo muy elevado es la ausencia de piuria, ya que 99% de las veces no habrá bacteriuria en ausencia de leucocitos en la orina y otra posibilidad diagnóstica deberá de encontrarse.

Por lo tanto, el diagnóstico de infección radica en la presencia o empeoramiento de signos o síntomas de enfermedad de la vía urinaria. Los síntomas son similares a los descritos en personas de cualquier edad: dolor suprapúbico, disuria, frecuencia y urgencia para infección baja; dolor en flanco y fiebre más frecuentemente asociados con infecciones altas y pielonefritis. Los ancianos que viven en residencias de largo plazo también suelen presentar estos signos pero son más difíciles de

evaluar. Sin embargo, hay que hacer énfasis que el deterioro clínico sin síntomas que localicen al tracto genitourinario difícilmente tiene como origen una infección urinaria. Por lo tanto, estos cambios urinarios *no* son suficientes para hacer el diagnóstico de infección urinaria sintomática.

Se recomienda entonces que, para personas mayores que viven en residencias y que no tienen un catéter urinario, sea imprescindible que presenten signos o síntomas genitourinarios agudos antes del inicio de tratamiento. Las presentaciones clínicas específicas incluyen disuria aguda por sí sola, y cuando menos uno de más de fiebre, confusión o escalofríos, aparte de empeoramiento de síntomas genitourinario como urgencia, frecuencia, dolor suprapúbico, hematuria macroscópica, incontinencia urinaria.

## Patógenos causales

Los agentes infecciosos causales de infecciones urinarias en el anciano no son predecibles. En la mayoría de los casos, las reinfecciones son producidas por nuevos organismos más que por aquellos que originaron las infecciones previas. Las mujeres jóvenes comúnmente no presentan anomalías estructurales y tienden a presentar infecciones por enterobacterias, especialmente *Escherichia coli*, y los patrones de resistencia observados dependerán de la exposición previa a antimicrobianos.

A diferencia de las mujeres, los varones generalmente presentan una anomalía estructural subyacente que se impone como factor de riesgo, y en conjunto con mayor discapacidad y el uso de sondas urinarias, contribuyen a la sobre-representación de cocos Gram-positivos como agentes causales (enterococo) o estafilococo coagulasa negativo y *Providencia stuartii*, que con mayor frecuencia colonizan las sondas urinarias.

En varones que no tienen anomalías genitourinarias, se siguen observando enterobacterias, particularmente *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*. En los asilos, se siguen detectando infecciones por estos dos últimos microorganismos, pero se empieza a observar un incremento en la incidencia de infecciones por bacilos Gram-negativos más resistentes. Algo similar se puede observar en las infecciones adquiridas en el hospital, donde *Pseudomonas aeruginosa* toma ya un papel más preponderante.

### Tratamiento antimicrobiano

El tratamiento antimicrobiano de las infecciones urinarias sintomáticas en adultos mayores se debe basar en resultados de cultivo y pruebas de susceptibilidad. En aquellos pacientes con disuria intensa o sepsis, la elección del antibiótico puede hacerse en forma inicial sin conocer el resultado de estos

exámenes y con base en el organismo más probable y el patrón de susceptibilidad observado en la localidad.<sup>12,13</sup> Es fundamental establecer el diagnóstico de la infección en vías urinarias (IVU) ya que el uso de antibióticos puede enmascarar otros diagnósticos.

La tendencia mundial es restringir el uso de antimicrobianos lo más posible, tanto en su espectro como en su duración. Sin embargo, esto no siempre es posible debido precisamente a la elevada prevalencia de organismos resistentes a nivel comunitario, en casas de cuidado de ancianos y en el hospital. Ese es el caso observado en América Latina, y también en México, donde la frecuencia de resistencia a cotrimoxazol, por ejemplo, es extraordinariamente elevada, en algunas regiones hasta de 80% a 85% en las enterobacterias recuperadas de infecciones urinarias o de aislados intra-abdominales.<sup>14</sup> La elevada frecuencia de detección de organismos productores de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido, lo que significa resistencia a toda la clase de cefalosporinas e incertidumbre en el perfil de susceptibilidad a piperacilina/tazobactam, que en regiones de América Latina, incluyendo México, es hasta de 60% de los aislados de *E. coli* en infecciones urinarias, hace fundamental que este fenotipo pueda detectarse rápidamente para evitar el uso de estos antimicrobianos.<sup>15</sup> Por otra parte, se recomienda el uso de esquemas más cortos de antimicrobianos por dos motivos fundamentales, el primero

es para evitar exposición de bacterias a los antimicrobianos lo que desde luego promueve la adquisición y selección de factores de resistencia, pero también por la creciente epidemia de enfermedad asociada a *Clostridium difficile*, situación emergente y grave en otras regiones del mundo y que en nuestro país es apenas conocida.<sup>16</sup>

Las bacterias que se aíslan con más frecuencia dependen de patrones locales. En nuestro país, *E. coli* es con mucho el patógeno más frecuente, tanto en instituciones públicas como en centros de atención privada.<sup>17</sup> De forma muy importante, como se anotó previamente, este patógeno en la actualidad es productor de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido, y de forma más preocupante aún, más de 85% son resistentes a cotrimoxazol y menos de 20% son susceptibles a ciprofloxacino o levofloxacino.<sup>18</sup>

Recientemente se han publicado algunas guías de manejo de infecciones urinarias no complicadas en mujeres jóvenes,<sup>19</sup> estas guías hacen énfasis en la necesidad de identificar los patrones de susceptibilidad antimicrobiana de la comunidad y cuando la resistencia es mayor a 15% a algún antimicrobiano, se prefiere utilizar algún otro. Tanto en las guías norteamericanas como en las europeas,<sup>20</sup> promueven el uso de nitrofurantoina y fosfomicina trometamol al uso de fluorquinolonas o cotrimoxazol para el manejo de infecciones urinarias no complicadas en áreas donde la resistencia es elevada. En pacientes con

sospecha clínica de pielonefritis o gravedad manifiesta (respuesta inflamatoria sistémica o franco choque séptico), se debe de manejar el estado clínico de forma agresiva con líquidos e incluso aminas y apoyo ventilatorio, pero el uso de nitrofurantoina o de fosfomicina no se recomienda, por lo que en estos casos el uso de ertapenem o piperacilina/tazobactam es lo más recomendado; sin embargo, no existen guías específicas actualizadas para estas recomendaciones y algunos autores siguen sugiriendo el uso de fluorquinolonas parenterales. En caso de sospecha de gérmenes multi-resistentes o de bacilos Gram-negativos no fermentadores, el uso de imipenem, meropenem o doripenem es más indicado.

## Prevención

En todos los pacientes que presentan más de tres cuadros de infección de tracto urinario en un año, se deben de buscar causas estructurales de obstrucción reversibles al igual que estasis urinaria. El manejo médico o quirúrgico de la obstrucción o estasis urinaria pueden ser efectivas, particularmente si el paciente tiene infecciones recurrentes con el mismo organismo. También es preciso identificar a los pacientes con indicaciones para el uso de catéteres urinarios o medios alternativos de excreción de orina, sobretodo cuando existe incontinencia.

La cateterización uretral intermitente puede asociarse con menor número de infecciones. El cambio de sondas urinarias o la irrigación vesical con antimicrobianos no son formas efectivas para disminuir la frecuencia de infecciones. El uso de estrógenos tópicos puede ser efectivo para normalizar el pH y la flora vaginal y reducir la frecuencia de episodios de infección en mujeres mayores con infecciones recurrentes. El jugo de arándano puede disminuir la piuria y la bacteriuria significativa en mujeres mayo-

res al inhibir la fijación de bacilos Gram-negativos a las células uroepiteliales.

La profilaxis de infecciones recurrentes con dosis bajas de cotrimoxazol, quinolonas o nitrofurantoina, además de dosis únicas post-coitales han tenido algún éxito, sin embargo, los resultados no son generalizables. El uso de antibióticos supresivos pueden reducir la frecuencia de recurrencias en pacientes con catéteres crónicos en pacientes con lesiones espinales pero la emergencia de resistencia es rápida.

## Referencias bibliográficas

1. Nicolle LE. "A practical approach to the management of complicated urinary tract infection". *Drugs Aging* 2001;18:243-54.
2. Schaeffer AJ. "Chronic prostatitis and the chronic pelvic pain syndrome". *N Engl J Med* 2006;355:1690-8.
3. Loeb M, Bentley DW, Bradley S, et al. "Development of minimum criteria for the initiation of antibiotics in residents of long-term-care facilities: Results of a consensus conference". *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:120-124.
4. Oshikawa TT. "Epidemiology and unique aspects of aging and infectious diseases". *Clin Infect Dis* 2000;30:931-933.
5. Nicolle LE. "Urinary Tract Infections". In Yoshikawa TT, Norman DC (eds). *Infectious Disease in the Aging*. Totowa, NJ, Humana Press, 2001, pp 99-112.
6. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. "IDSA guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults". *Clin Infect Dis* 2005;40:643-54.
7. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, et al. "Recurrent urinary tract infections in post-menopausal women". *Clin Infect Dis* 2000;30:152-6.
8. Guay, D. R. "Contemporary management of uncomplicated urinary tract infections". *Drugs* 68, 1169-1205 (2008).
9. Wise, R. "Antimicrobial resistance: priorities for action". *J. Antimicrob. Chemother.* 49, 585-586 (2002).
10. Stevenson KB, Moore J, Colwell H, et al. "Standardized infection surveillance in long-term care: interfacility comparisons from a regional cohort of facilities". *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:231-8.
11. Griebing TL. "Urologic diseases in America project: trends in resource use for urinary tract infections in men". *J Urol* 2005;173:1288-94.



12. Louise A Beveridge, Peter G Davey, Gabby Phillips, Marion McMurdo. "Optimal management of urinary tract infections in older people". *Clinical Interventions in Aging* 2011;6:173-180
13. Dellit HT, Owens RC, McGowan GE, et al. "Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antibiotic stewardship". *Clin Infect Dis*. 2007;44:159-177.
14. Villegas MV, Blanco MG, Sifuentes-Osornio J, Rossi F. "Increasing prevalence of extended-spectrum-beta-lactamase among Gram-negative bacilli in Latin America--2008 update from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART)". *Braz J Infect Dis*. 2011 Jan-Feb;15(1):34-9.
15. Cuellar-Rodríguez JM, Ponce-De-León A, Quiroz-Mejía R, Galindo-Fraga A, Rolón-Montes-de-Oca AL, Hernández-Durán M, Ruiz-Palacios GM, Sifuentes-Osornio J. "Rapid detection of ESBL-producing gram-negative bacteria isolated from blood: a reasonable and reliable tool for middle and low resource countries". *Rev Invest Clin*. 2009 Jul-Aug;61(4):306-12.
16. Camacho-Ortiz A, Ponce-de-León A, Sifuentes-Osornio J. "Clostridium difficile associated disease in Latin America". *Gac Med Mex*. 2009 may-jun;145(3):223-9.
17. Arreguín V, Cebada M, Simón JI, Sifuentes-Osornio J, Bobadilla-del Valle M, Macías AE. "Microbiology of urinary tract infections in ambulatory patients. Therapeutic options in times of high antibiotic resistance". *Rev Invest Clin*. 2007 Jul-Aug;59(4):239-45
18. J. Araujo, C. Rodríguez-Osorio, E. Criollo-Mora, A. Ramos-Hinojosa, A. Macías Hernández, A. Ponce-De-León, J. Sifuentes-Osornio. *Antimicrobial Utilization and Susceptibility Patterns of a Sentinel Group of Bacterial Isolates Prior and Subsequent to the Introduction Of Ertapenem to the Hospital Formulary*. 14th International Congress on Infectious Diseases, Miami, Florida, USA, March 9 -14, 2010. Abstract Núm. 23.028.
19. Kalpana Gupta, Thomas M. Hooton, Kurt G. Naber, Björn Wullt, Richard Colgan, Loren G. Miller, Gregory J. Moran, Lindsay E. Nicolle, Raul Raz, Anthony J. Schaeffer, and David E. Soper. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(5):e103-e120.
20. Health Protection Agency. "Management of infection guidance for primary care consultation and local adaptation". 2010. Available at: [http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebfile/HPAweb\\_C/1279888711402](http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebfile/HPAweb_C/1279888711402). Accessed May 3, 2011.

# Crecimiento prostático

RICARDO ALONSO CASTILLEJOS MOLINA  
ARTURO GARCÍA MORA  
JORGE ELIAS DIB†

Conforme los años pasan, el hombre presenta alteraciones tisulares prostáticas, aparece: hiperplasia benigna (HP), adenoma prostático (AP) o crecimiento prostático (CP), inflamación o cáncer. Estos cambios se inician a partir de los 40 años, siendo más aparentes entre los 60 y 70; ocurren trastornos en la micción, lo que obliga a acudir al urólogo. Realmente la causa se desconoce y se ha llegado a atribuir a cambios hormonales, infecciones, arterioesclerosis, envejecimiento y degeneración tisular.

Tradicionalmente, las opciones de tratamiento para los Síntomas del Tracto Urinario Bajo (STUB) secundario al CP han sido aliviar la sintomatología. Recientemente, la terapia se ha dirigido en alterar el curso natural de la enfermedad y prevenir sus comorbilidades asociadas.

De esta forma, tenemos como alternativas de tratamiento a los antagonistas  $\alpha$ -adrenérgicos, los inhibidores de 5- $\alpha$  reductasa, antimuscarínicos, fitoterapias y, los más recientemente explorados inhibidores de fosfodiesterasa, y neurotoxinas intraprostáticas. Escoger el medicamento correcto es complejo y está en constante cambio.<sup>1</sup>

## Antagonistas $\alpha$ -adrenérgicos

Los nervios simpáticos noradrenérgicos actúan en la contracción del músculo liso prostático.<sup>2</sup> La próstata contiene una importante cantidad de receptores  $\alpha_1$ - y  $\alpha_2$ -adrenérgicos.<sup>3</sup> Estos dos subtipos de  $\alpha$ -receptores se encuentran en todo el cuerpo. El subtipo  $\alpha_{1A}$  es el que predominantemente se expresa en las

células del músculo liso prostático.<sup>4</sup> Los receptores  $\alpha_{1B}$  se encuentran en las arterias y venas, y el subtipo  $\alpha_{1D}$  en la vejiga.<sup>5</sup> Debido a esto, en teoría el bloqueo

combinado de receptores  $\alpha_{1A}$  y  $\alpha_{1D}$  es la mejor opción de tratamiento, y por lo tanto se han creado medicamentos con este fin (cuadro 1).<sup>6</sup>

Cuadro 1: Afinidades de receptores para antagonistas  $\alpha$ -adrenérgicos

Medicamentos	Orden de selectividad de receptores
Terazosina	$\alpha_{1B} = \alpha_{1D} > \alpha_{1A}$
Doxazosina	$\alpha_{1A} = \alpha_{1B} = \alpha_{1D}$
Alfuzosina	$\alpha_{1A} = \alpha_{1B} = \alpha_{1D}$
Tamsulosina	$\alpha_{1A} = \alpha_{1D} > \alpha_{1B}$
Silodosina	$\alpha_{1A} > \alpha_{1D} \gg \alpha_{1B}$

La primera generación de  $\alpha$ -bloqueadores que fue útil en el tratamiento del CP fue la fenoxibenzamina. Sin embargo, su espectro de acción es  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  lo que producía efectos colaterales cardiovasculares y dejó de usarse.<sup>7</sup> La segunda generación corresponde a la terazosina, doxazosina, y alfuzosina. La terazosina y doxazosina son antagonistas  $\alpha_1$  selectivos con una vida media larga que permite su utilización una vez al día, y su utilidad ha sido demostrada contra placebo.<sup>8,9</sup> La alfuzosina también ha probado su eficacia y tiene mejor nivel de tolerabilidad cardiovascular que los otros  $\alpha$ -bloqueadores de segunda generación.<sup>10</sup>

Los  $\alpha$ -bloqueadores de tercera generación son la tamsulosina y la silodosina, y se caracterizan por tener mayor afinidad a los receptores  $\alpha_{1A}$  con respecto a los  $\alpha_{1B}$ . La tamsulosina ha mostrado mejorar el Qmax en 1.5 ml/s y disminuir los síntomas prostáticos en 35%, persistiendo su eficacia a largo plazo y con mínimos efectos cardiovasculares colaterales.<sup>11</sup> La silodosina es de los  $\alpha$ -bloqueadores más recientemente aprobados y tiene una afinidad 38 veces mayor al receptor  $\alpha_{1A}$  que la tamsulosina, sin embargo no ha mostrado ser superior a ésta, y tiene un índice de eyaculación retrógrada mayor (22.3% vs

1.6%), por lo que esta mayor afinidad no ha mostrado tener una favorable repercusión clínica.<sup>12</sup>

### Terapia hormonal

Uno de los colaboradores más importantes en el desarrollo del CP son los andrógenos. La testosterona es el andrógeno circulante primario, pero para que tenga un efecto mayor en la célula prostática debe transformarse localmente a dihidrotestosterona (DHT), mecanismo llevado a cabo por la 5 $\alpha$ -reductasa.<sup>13</sup> Debido a esto se han desarrollado medicamentos que inhiben la acción de esta enzima. Estos compuestos virtualmente eliminan la producción de DHT por lo que inhiben el CP. El bloqueo en la producción de DHT se ha asociado a reducción en el volumen prostático, cuyo efecto máximo se logra a los seis meses.<sup>14</sup> El finasteride y dutasteride son ejemplos disponibles de esta clase de medicamentos.

El finasteride es un inhibidor competitivo de la isoenzima tipo 2 de la 5  $\alpha$ -reductasa y logra disminuir los niveles de DHT en 80%. A dosis de 5 mg/día por un curso de cuatro años demostró reducir el volumen prostático 32% y disminuyó 57% el riesgo de desarrollar retención aguda de orina.<sup>14</sup> El dutasteride es un inhibidor de las isoenzimas tipo 1 y 2 de la 5  $\alpha$ -reductasa, y disminuye la producción de DHT en más de 90%. En la

clínica tiene efectos similares al finasteride, por lo que su utilidad radica en alterar el curso natural de la enfermedad.<sup>15</sup>

### Terapia combinada

Se han llevado a cabo múltiples ensayos clínicos para determinar si la combinación de  $\alpha$ -bloqueo más inhibidores de 5 $\alpha$ -reductasa es mejor que la monoterapia, al combatir tanto el componente dinámico (el tono simpático de la próstata) como el estático (el tamaño prostático). Los dos estudios principales que abordaron este tema fueron el Medical Treatment of Prostatic Symptoms (MTOPS)<sup>16</sup> y el Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT).<sup>17</sup>

El MTOPS estudió la combinación doxazosina con finasteride, y al cabo de 4.5 años de seguimiento mostró superioridad de la terapia combinada contra la monoterapia en los ámbitos de mejoría del Qmax, de los síntomas prostáticos, y en evitar intervenciones quirúrgicas. El CombAT está evaluando la combinación de dutasteride con tamsulosina, y el reporte a cuatro años muestra superioridad en la terapia combinada contra la monoterapia con tamsulosina en términos de retención aguda de orina y cirugía, resultados no observados con la monoterapia con dutasteride. Sin embargo, la terapia combinada es superior para ambas monoterapias en relación al riesgo de progresión clínica del CP.<sup>17</sup>

## Anticolinérgicos

Los anticolinérgicos actúan al bloquear los receptores de acetilcolina en el cuerpo y se usan en los pacientes con vejiga hiperactiva.<sup>18</sup> Sin embargo, los síntomas de vejiga hiperactiva son muy similares a los síntomas de almacenamiento del crecimiento benigno de próstata (CBP) por lo que se ha investigado su uso, ya sea solo o en combinación, en estos pacientes.

El ensayo clínico más grande para evaluar la seguridad de los anticolinérgicos incluyó 222 pacientes mayores a 40 años, con síntomas de almacenamiento, y con orina residual <40%. Estos hombres fueron aleatorizados a recibir placebo o tolterodina 4 mg al día. No se encontró que los pacientes con tolterodina sufrieran empeoramiento de sus síntomas de vaciamiento, ni que disminuyera el Qmax, y ninguno tuvo retención urinaria.<sup>19</sup>

Ahora bien, aunque los anticolinérgicos han mostrado seguridad no han mostrado eficacia como monoterapia. El ensayo clínico que comparó las monoterapias de tolterodina y tamsulosina con terapia combinada de estos fármacos demostró que los pacientes con CP y síntomas de almacenamiento obtienen un beneficio al combinar el  $\alpha$ -bloqueo con el anticolinérgico, a diferencia de las monoterapias, por lo que se concluyó que los anticolinérgicos pueden ser de utilidad en los pacientes con CP y síntomas de almacenamiento que no responden a  $\alpha$ -bloqueo.<sup>20</sup>

## Fitoterapia

Los productos fitoterapéuticos son suplementos alimenticios derivados de las plantas que los pacientes con CP comúnmente utilizan. Las formulaciones comerciales frecuentemente utilizan dos o más de estos compuestos lo que hace las comparaciones difíciles, además que la mayoría no se han estudiado en ensayos clínicos formales. Sin embargo, existen algunas sustancias que se han estudiado con más seriedad entre las que destacan las que a continuación describimos.

El *Serenoa repens* es el extracto más vendido y estudiado. Es un derivado de la valla seca de la palma enana americana. Su modo de acción es desconocido pero existen cuatro posibles hipótesis por estudios in-vitro incluyendo anti-inflamatoria, anti-androgénica, pro-apoptótica, y  $\alpha$ -bloqueante.<sup>21</sup> Se han desarrollado varios medicamentos estudiados tratando de demostrar su eficacia en el tratamiento del CBP, sin embargo, todos éstos suelen estar sesgados al faltar un grupo control, no tener una dosis definida, no ser grupo ciego, poco seguimiento, o no comparar con terapias establecidas. Los estudios mejor realizados no muestran que el *Serenoa repens* sea eficaz para tratar el CP.<sup>22,23,24</sup> El *Pygeum africanum* es un derivado de la corteza del árbol de ciruela africano, y su mecanismo de acción no se conoce completamente. Se le han atribuido mecanismos vía

inhibición de factores de crecimiento, anti-inflamatorio, y anti-androgénico.<sup>25</sup> Aunque existe un meta-análisis que muestra efectividad en el alivio de los síntomas, nuevamente las fallas en los diseños de los estudios hacen que sea difícil obtener conclusiones válidas.<sup>26</sup>

El Hypoxis rooperi, cuya sustancia activa es un  $\beta$ -sitosterol, actúa mediante algunos mecanismos propuestos como el anti-inflamatorio, alterando el metabolismo del colesterol, inhibiendo el CP, antiandrogénico o antiestrogénico, o disminuyendo la disponibilidad de la globulina ligadora de hormonas sexuales.<sup>27</sup> Un meta-análisis mostró que en dos estudios se logró disminuir los síntomas prostáticos en 4.9 puntos con respecto al placebo.<sup>28</sup> Este resultado es sorprendente, sin embargo no se han reproducido estos estudios por lo que no hay evidencia suficiente para promover su uso.

### Inhibidores de 5-fosfodiesterasa

Estudios epidemiológicos han establecido un lazo entre el CP y la disfunción eréctil (DE), los cuales parecen compartir una fisiopatología en común. Los mecanismos que explican esta conexión permanecen aún poco claros, sin embargo existen cuatro hipótesis principales, una de las cuales es la vía del óxido nítrico/guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Esta vía es una de los principales reguladores de la contractilidad del músculo

liso, cuya tensión aumentada juega un papel principal en el CBP.<sup>29</sup>

El óxido nítrico activa la guanilato ciclasa, la enzima que produce GMPc. La acumulación de GMPc dispara una cascada que lleva a una disminución intracelular de calcio y relajación subsecuente de músculo liso. Las fosfodiesterasas (PDE) son enzimas que hidrolizan e inactivan los nucleótidos cíclicos. Se conocen 21 genes de PDE, y la tipo 5 tiene un papel importante en la próstata.<sup>30</sup> Basado en su rol central en la regulación de la concentración intracelular de GMPc y la modulación del tono del músculo liso, la 5-PDE se ha convertido en un blanco de intervención farmacológica.

Los inhibidores de 5-PDE son moléculas sintetizadas que bloquean la acción degradadora de la 5-PDE en el GMPc, por lo tanto elevan la concentración intracelular de GMPc y promueven la relajación del músculo liso.<sup>31</sup> Estos inhibidores han sido ampliamente usados para el tratamiento de la disfunción eréctil al relajar el músculo liso del cuerpo cavernoso, sin embargo esta relajación también ocurre en el cuello vesical, uretra y próstata.<sup>32</sup> Estos hallazgos apoyan la posible utilidad de los inhibidores de 5-PDE en el tratamiento de los síntomas del CP.

Estudios experimentales in vitro han demostrado que los inhibidores de 5-PDE revierten dosis dependiente la tensión inducida por norepinefrina y endotelina-1 en tejido prostático humano.<sup>33</sup> Además, estos medicamentos han

mostrado inhibir la proliferación de cultivos de células de músculo liso prostático proveniente de tejido del CP.<sup>34</sup> Este potencial efecto inhibitorio de la proliferación de células de músculo liso podría ser el raciocinio para la utilización crónica de inhibidores de 5-PDE, y en general para la investigación clínica en el tratamiento del CP.

Ya se llevaron a cabo cuatro estudios aleatorizados placebo controlados donde se usaron sildenafil, verdenafil y tadalafil.<sup>35-38</sup> Los cuatro estudios demostraron que los inhibidores de 5-PDE significativamente mejoraron los síntomas del CBP comparado con placebo. Sin embargo, no cabe duda que la monoterapia más efectiva para el CP son los  $\alpha$ -bloqueadores, mientras que los inhibidores de 5-PDE son los medicamentos de primera elección para la DE. Debido a la asociación de CP y DE, la coadministración de estos medicamentos cada vez es mayor, por lo que se ha estudiado su seguridad y utilidad como terapia combinada.

En un estudio piloto Kaplan, *et al.*,<sup>39</sup> se estudió la eficacia y seguridad de 10 mg de alfuzosina al día, sildenafil 25 mg/día, y la combinación de los dos para tratar los síntomas de CP y DE. Se notó mejoría en ambos aspectos con los tres brazos de tratamiento, pero fue más notable en la terapia combinada y fue bien tolerado. Se concluyó que la terapia combinada es segura y más eficaz que la monoterapia, aunque al tratarse de un estudio piloto no contó con un

brazo de placebo y no fue un estudio ciego. Esta tolerabilidad y eficacia ya ha sido comprobada en otros estudios aleatorizados y doble ciego donde se usaron combinaciones de alfuzosina o tamsulosina con tadalafil.<sup>40,41</sup> Estos estudios demuestran la seguridad de usar la terapia combinada así como su efecto benéfico aditivo, sin embargo se debe seguir investigando el papel de los inhibidores de 5-PDE en el tratamiento del CP y tener seguimientos a largo plazo.

### Neurotoxina botulínica tipo A

La próstata tiene abundantes nervios aferentes y eferentes colinérgicos tanto del sistema simpático como parasimpático. La inervación parasimpática está mediada por receptores muscarínicos y tiene un efecto muy importante en el CP, así como el efecto simpático excesivo estimula la liberación de factores de crecimiento que causan aumento de la glándula prostática.<sup>42</sup> Ya que la neurotoxina botulínica tipo A (BoNT-A) bloquea estos sistemas mediados por acetilcolina, se está empezando a estudiar como terapia del CP.

Lin, *et al.*,<sup>43</sup> estudiaron los efectos de la BoNT-A en la función contráctil de la próstata de perro así como los cambios estructurales. A dosis de 200 unidades (U) de BoNT-A se logró inducir un efecto más pronunciado en cambios atróficos de la próstata y cambios de vacuolización en el citoplasma de las células de

músculo liso. La respuesta de presión en la uretra prostática a la electroestimulación, así como, a la norepinefrina intravenosa fue menor estadísticamente significativa sólo en el grupo de 200 U. Este estudio demuestra que la BoNT-A puede disminuir la actividad contráctil de la próstata en una manera "dosis dependiente" mediante la disminución en la liberación de neuroestimuladores contráctiles así como por la vacuolización del músculo liso del estroma. De igual forma otros estudios en animales han mostrado como al inyectar BoNT-A en próstatas de ratas se logra disminuir el peso de la glándula y causa atrofia y apoptosis.<sup>44,45</sup>

En el congreso de la Asociación Americana de Urología (AUA) 2009 se presentaron los resultados iniciales de un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, fase II de dos dosis intraprostáticas de BoNT-A.<sup>46,47</sup> En total, 134 pacientes fueron inyectados con BoNT-A ya sea de 100 ó 300 U. Se logró la meta de mejorar el índice de síntomas prostáticos (IPSS) y el Qmax (por lo menos 30% de mejoría a las 12 semanas en el IPSS y/o Qmax), así como los criterios de seguridad (17-18% de los pacientes reportaron efectos secundarios). En el mismo estudio se reportó una mejoría significativa en la función eyaculatoria (medido por el cuestionario de salud sexual masculina), sin embargo, no hubo cambios en la función eréctil (medido por el índice internacional de la función eréctil).

Maria, *et al.*,<sup>48</sup> llevó a cabo el primer estudio aleatorizado placebo controlado para evaluar el rol terapéutico de la BoNT-A en hombres con síntomas de CP. Treinta pacientes recibieron 200 U intraprostáticas transperineales de BoNT-A o solución salina. Hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. A uno y dos meses del tratamiento, 11 y 13 pacientes respectivamente del grupo de BoNT-A mejoraron con respecto a los parámetros basales en el IPSS, antígeno prostático específico, volumen prostático, volumen urinario residual, y Qmax. Al seguimiento (19.6 meses) los beneficios se mantuvieron. No se reportaron efectos secundarios.

Aún quedan muchos aspectos por definir en la terapia con BoNT-A, como es la dosis (100 - 300 U), si el tamaño de la próstata debe influir en la dosis óptima, en que parte de la próstata y por cuál ruta hay que administrarla, la necesidad de inyecciones repetidas, así como los efectos a largo plazo y su seguridad. Esta terapia aunque es prometedora todavía su nivel de evidencia es bajo, con sólo un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, por lo que su uso debe considerarse experimental.

### Tratamiento invasivo

Los nuevos procedimientos quirúrgicos para CBP pueden ser divididos en dos grupos principalmente: 1. Procedimientos tisulares ablativos, como la re-



sección transuretral de próstata (RTUP), prostatectomía por láser, vaporización por láser, vaporización transuretral de la próstata (VTUP), vaporesección transuretral de la próstata (VRTUP), y RTUP bipolar; 2. Procedimientos mínimamente invasivos, como termoterapia (TUMT), termoablación (TUNA), ablación prostática transuretral por etanol (TEAP) y ultrasonido de alta intensidad (HIFU).

### Resección transuretral de próstata (RTUP)

La resección transuretral de próstata (RTUP) monopolar, es la terapia histórica considerada aún como “el estándar de oro” para el manejo de los síntomas urinarios obstructivos del tracto urinario inferior secundarios al CP. La eficacia y la morbilidad de terapias quirúrgicas de mínima invasión, frecuentemente son comparadas con ésta técnica. El advenimiento y perfeccionamiento tecnológico en equipo quirúrgico (resectoscopio, lentes, fibras ópticas), líquidos de irrigación empleado (glicina, salina), técnicas anestésicas y quirúrgicas, han mejorado dramáticamente la eficacia, morbilidad y mortalidad de la moderna RTUP. Aunque en la actualidad, se ha observado una disminución en la realización de este procedimiento quirúrgico debido al incremento de terapias médicas ( $\alpha$ -bloqueadores, inhibidores de  $5\alpha$ -reductasa) y otros procedimientos de mínima invasión (láser, termoterapia,

etcétera) para el CBP, las indicaciones tradicionales de la RTUP como retención urinaria aguda, litiasis vesical, insuficiencia renal post-renal, y hematuria intratable, no han sido modificadas por el empleo de éstas, por lo que las indicaciones modernas de la RTUP siguen siendo las mismas. En el 2005, en Estados Unidos representó solamente 39% de todos los procedimientos empleados para el CP comparados con 81% en 1999. En 2008, se realizó una evaluación prospectiva de 10,654 RTUP, donde se demostró una mortalidad de 0.1%, 2.9% transfusión sanguínea, y 1.4% de síndrome post-RTUP. Esta morbilidad postoperatoria se correlaciona con un tiempo de resección mayor a 90 minutos, una próstata > 45 gramos, retención aguda de orina y edad mayor a 80 años. Otras complicaciones postoperatorias son fundamentalmente, eyaculación retrógrada (75%), disfunción eréctil (12%), estenosis de cuello vesical (5%) e incontinencia urinaria en 1%.<sup>49-51</sup>

La RTUP bipolar es un procedimiento novedoso, desarrollado en un ambiente de solución salina, que teóricamente permite una mejor y fácil resección del tejido prostático con un menor riesgo de hiponatremia dilucional. En la actualidad existen cinco tipos de dispositivos de resección bipolar. El sistema plasmacínético (Gyrus-ACMI, Southborough, Massachusetts) fue el primer bipolar descrito. Karl Storz, Wolf, Olympus y ACMI también ofrecen dispositivos bipolares similares. Dependiendo

del dispositivo usado, el asa del resectoscopio es de 25 y 27 Fr. Issa y cols., realizaron un metaanálisis de 12 estudios controlados, aleatorizados, de RTUP monopolar vs RTUP bipolar. Los cuatro parámetros pronósticos: IPSS AUA score, calidad de vida (QoL), Qmax, y volumen de orina residual fueron evaluados. El metaanálisis demostró eficacia similar entre ambos procedimientos. Sin embargo, se encontró una disminución en los efectos adversos (15.5% RTUP bipolar vs 28.6% RTUP monopolar), aunque no hubo una diferencia estadística significativa en relación a hiponatremia, transfusiones sanguíneas y síndrome post-RTUP. La tasa de estenosis uretral fue de 1.6% RTUP bipolar vs 2.7% RTUP monopolar.<sup>49-51</sup> Aunque faltan más estudios que confirmen la eficacia de la RTUP bipolar en próstatas grandes, los investigadores mencionan que es una alternativa fácil y segura en comparación a la prostatectomía simple abierta.

### Prostatectomía simple abierta

La prostatectomía simple abierta aún es considerada el procedimiento de elección en muchos centros para la mayoría de los pacientes con próstatas muy grandes (>100 gramos), y permite un beneficio mayor cuando existen otras patologías como cálculos y divertículos vesicales, lóbulo medio prominente, y estenosis uretral. La elección del abordaje (retropúbico o suprapúbico) es

controversial, ya que depende de la preferencia y experiencia del cirujano. En una serie de 1804 prostatectomías simples abiertas, se reportó que 11.2% el procedimiento fue llevado por un abordaje retropúbico. 8.2% de los pacientes requirieron transfusión sanguínea, 3.2% fueron reintervenidos quirúrgicamente, 1.2% presentaron estenosis del cuello vesical y hubo una mortalidad de 0.05%, resultados que nos demuestran que la prostatectomía simple sigue siendo una alternativa terapéutica para los pacientes con CP.<sup>52-53</sup>

### Prostatectomía simple laparoscópica y robótica

Mariano Mirandolino describió la primera prostatectomía simple laparoscópica (PSL) en el 2002.<sup>54</sup> Existen múltiples reportes de la realización de ésta técnica mediante un abordaje intraperitoneal o extraperitoneal. McCullough y cols.<sup>55</sup> compararon 96 PSL por un abordaje extraperitoneal con una incisión transcapsular y 184 prostatectomías simples abiertas (PSA), sin encontrar diferencias significativas en ambos grupos. En el 2006, Baurmet y cols.<sup>56</sup> demostraron los mismos resultados al realizar una comparación entre 30 PSL y 30 PSA. Aunque los resultados no han sido los esperados, Sotelo y cols.<sup>57</sup> consideran que la ventaja más importante de la PSL es la capacidad de precisar la anatomía del adenoma, ápex y uretra membranosa,

que permiten mantener la integridad del esfínter urinario. En el 2008, la Cleveland Clinic reportó su experiencia inicial con la PSL con un solo puerto, con el posible beneficio de una menor pérdida sanguínea. Por otro lado, la prostatectomía simple robótica ha sido descrita con un técnica similar a la PSL, sin embargo, son reportes iniciales y no existen hasta el momento resultados precisos.<sup>58-61</sup>

### **Incisión transuretral de próstata (ITUP)**

La incisión transuretral de próstata (ITUP), está indicada fundamentalmente en pacientes con próstatas pequeñas de aproximadamente 30 a 40 gramos que quieren conservar la eyaculación anterógrada (pacientes jóvenes), edad avanzada, y comorbilidades asociadas. Se realiza empleando cuchillo de Collins con uno o dos cortes desde el cuello vesical hasta el ápex. Se han reportado resultados similares a los obtenidos con RTUP, con desaparición de los síntomas del 88 al 97% de los casos; la uroflujometría muestra una mejoría significativa en el 80% de los casos.<sup>62</sup>

Existe su equivalente empleando láser (Ho:NdYAG), se obtiene una micción adecuada post-operatoria hasta 97%, hematuria mínima en 50% y eyaculación retrógrada 11%. Cornford y cols., reportaron un incremento en el Qmax de 8.5 ml/seg y una disminución de 125 ml en la orina residual.

### **Aplicaciones de láser**

El láser es una luz coherente en el tiempo y el espacio, emitida de manera continua o pulsátil, que puede inducir en la próstata necrosis por coagulación, vaporización del tejido prostático o resección del mismo. Existen en la actualidad varias alternativas de láser para el tratamiento de los pacientes con CBP: 1. Neodymium: Yttrium Aluminium Garnet (Nd:YAG), 2. Holmium (Ho):YAG, 3. Frequency-doubled Nd:YAG (potassium titanyl phosphate (KTP) láser, y 4. Continues wave (CW) 2 um thulium láser.<sup>63-68</sup> Los métodos de emisión pueden ser frontales, laterales e intersticiales. Hay varias técnicas quirúrgicas, pero las indicaciones son las mismas que las de resección endoscópica. Basados sobre estos datos clínicos, parece ser que los procedimientos endoscópicos con láser nos ofrecen una alternativa terapéutica comparable con la RTUP tradicional y moderna. Sin embargo, la adopción de éstas técnicas implican una dificultad técnica del procedimiento y costos elevados, y especialmente con la vaporización, la limitación de obtener tejido prostático para la identificación de CaP incidental.

### **Ablación transuretral prostática con etanol**

La primera ablación transuretral prostática con etanol fue realiza en 1970 en un modelo canino por Zvara y cols., los

autores demostraron detalladamente las áreas de necrosis en la próstata, sin compromiso de tejidos extraprostáticos. Las vías de abordaje que se han establecido son la transperineal, transrectal y transuretral. La vía transperineal se asocia a extravasación del quimioterápico con necrosis periuretral, del esfínter externo e incluso de mucosa vesical. Con la vía transrectal, se ha encontrado en forma consistente abscesos e incluso fístulas uretro-rectales. Múltiples estudios no aleatorizados han sido reportados donde describen un beneficio sustancial de este procedimiento en los pacientes con CP, sin embargo, serias complicaciones han cuestionado la eficacia y seguridad de este método. En un estudio multicéntrico europeo reportado por Grise y cols., encontraron una mejoría significativa en los parámetros del IPSS, Qmax y calidad de vida, al analizar a 94 pacientes con un seguimiento promedio de 12 meses; los eventos adversos más frecuentes fueron: síntomas de almacenamiento (26%), retención urinaria (17%), y hematuria (16%); 7% de los pacientes prefirió RTUP. Kim y cols., en un estudio prospectivo, aleatorizado, analizaron a 110 pacientes tratados con RTUP vs 94 tratados con ablación transuretral prostática con etanol por un periodo de 12 meses, observando una mejoría significativa en ambos grupos, en los parámetros de IPSS, Qmax, PVR, QoL, y volumen prostático, con un índice mayor de complicaciones en el grupo de la ablación

transuretral prostática. La presencia de incontinencia urinaria, disfunción eréctil, y eyaculación retrógrada son raras (<5%). Una limitación de este procedimiento es la dificultad en el diagnóstico de Cáncer de Próstata (CaP) incidental.

### Ultrasonido de Alta Intensidad (HIFU)

El Ultrasonido de Alta Intensidad (HIFU) causa necrosis por coagulación por hipertermia tisular que oscila entre 80 a 200 grados centígrados. Se trata de una técnica que provoca necrosis por coagulación muy localizada, sin contacto directo con el tejido implicado con lo que se evita daño térmico en los tejidos circundantes. Las vías de abordaje son la transrectal y extracorpórea. En el 2000, Mardesbache y colaboradores, analizaron a 80 pacientes, con un seguimiento promedio a 41.3 meses; 43% de los pacientes fueron sometidos a RTUP complementaria debido a una insuficiente respuesta al tratamiento. Schatzl y cols., realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado. A 24 meses de seguimiento se reportó una reducción en el IPSS de 55% para el grupo de HIFU vs 71% del grupo de RTUP. 20 a 40% de los pacientes sometidos a HIFU, preservan la función eréctil, 14 a 22% experimentan estenosis uretral y, entre 0.6% a 1.6% incontinencia urinaria.<sup>63-68</sup> Aparentemente esta técnica tiene más aplicación en el área oncológica para el manejo del cáncer de próstata localizado.

## Conclusiones

Se han analizado diversas formas terapéuticas para el CBP. La nueva tecnología se ha venido abriendo paso para eventualmente mejorar los resultados y disminuir complicaciones en aquellos pacientes con esta patología. No obstante, la evolución a largo plazo determinará finalmente la conveniencia

de tomar alternativas más modernas como opción viable; dichos estudios están actualmente en proceso y será hasta entonces cuando podrán ser evaluados y comparados con la RTUP que sigue siendo el "estándar de oro". Hay que enfatizar que el diagnóstico, terapéutica temprana y seguimiento de estos pacientes disminuye riesgos y complicaciones.

## Referencias bibliográficas

1. Wasson J.H., Bubolz T.A., Lu-Yao G.L., et al. "Transurethral resection of the prostate among Medicare beneficiaries: 1984 to 1997. For the Patient Outcomes Research Team for Prostatic Diseases". *J Urol* 164. (4): 1212-1215.2000
2. Caine M., Raz S., Zeigler M. "Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck". *Br J Urol* 47. (2): 193-202.1975
3. Furuya S., Kumamoto Y., Yokoyama E., et al. "Alpha-adrenergic activity and urethral pressure in prostatic zone in benign prostatic hypertrophy". *J Urol* 128. (4): 836-839.1982
4. Kobayashi S., Tang R., Shapiro E., et al. "Characterization and localization of prostatic alpha 1 adrenoceptors using radioligand receptor binding on slide-mounted tissue section". *J Urol* 150. (6): 2002-2006.1993
5. Price D.T., Schwinn D.A., Lomasney J.W., et al. "Identification, quantification, and localization of mRNA for three distinct alpha 1 adrenergic receptor subtypes in human prostate". *J Urol* 150. (2 Pt 1): 546-551.1993
6. Auffenberg G.B., Helfand B.T., McVary K.T. "Established medical therapy for benign prostatic hyperplasia". *Urol Clin N Am* 36:443-459.2009
7. Caine M., Perlberg S., Meretyk S. "A placebo-controlled double-blind study of the effect of phenoxybenzamine in benign prostatic obstruction". *Br J Urol* 50. (7): 551-554.1978
8. Roehrborn C.G., Oesterling J.E., Auerbach S., et al. "The Hytrin Community Assessment Trial study: a one-year study of terazosin versus placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. HYCAT Investigator Group". *Urology* 47. (2): 159-168.1996
9. Roehrborn C.G., Siegel R.L. "Safety and efficacy of doxazosin in benign prostatic hyperplasia: a pooled analysis of three double-blind, placebo-controlled studies". *Urology* 48. (3): 406-415.1996

10. Roehrborn C.G., Van Kerrebroeck P., Nordling J. "Safety and efficacy of alfuzosin 10 mg once-daily in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a pooled analysis of three double-blind, placebo-controlled studies". *BJU Int* 92. (3): 257-261.2003
11. Abrams P., Schulman C.C., Vaage S. "Tamsulosin, a selective alpha 1c-adrenoceptor antagonist: a randomized, controlled trial in patients with benign prostatic 'obstruction' (symptomatic BPH). The European Tamsulosin Study Group". *Br J Urol* 76. (3): 325-336.1995
12. Kawabe K., Yoshida M., Homma Y. "Silodosin, a new alpha1A-adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men". *BJU Int* 98. (5): 1019-1024.2006
13. Coffey D.S., Walsh P.C. "Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia". *Urol Clin North Am* 17. (3): 461-475.1990
14. Gormley G.J., Stoner E., Bruskewitz R.C., et al. "The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group". *N Engl J Med* 327. (17): 1185-1191.1992
15. Roehrborn C.G., Boyle P., Nickel J.C., et al. "Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia". *Urology* 60. (3): 434-441.2002
16. McConnell J.D., Roehrborn C.G., Bautista O.M., et al. "The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia". *N Engl J Med* 349. (25): 2387-2398.2003
17. Roehrborn C.G., Siami P., Barkin J., et al. "The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the Combat study". *Eur Urol* 57: 123-131.2010
18. Abrams P., Cardozo L., Fall M., et al. "The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society". *Am J Obstet Gynecol* 187. (1): 116-126.2002
19. Abrams P., Kaplan S., De Koning Gans H.J., et al. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction
20. Kaplan S.A., Roehrborn C.G., Rovner E.S., et al. "Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial". *JAMA* 296. (19): 2319-2328.2006
21. Buck A.C. "Is there a scientific basis for the therapeutic effects of Serenoa repens in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action". *J Urol* 172. (5 Pt 1): 1792-1799.2004
22. Bent S., Kane C., Shinohara K., et al. "Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia". *N Engl J Med* 354. (6): 557-566.2006
23. Willetts K.E., Clements M.S., Champion S., et al. "Serenoa repens extract for benign prostatic hyperplasia: a randomized controlled trial". *BJU Int* 92. (3): 267-270.2003
24. Complementary and Alternative Medicine for Urological Symptoms (CAMUS). 2009
25. Paubert-Braquet M., Cave A., Hocquemiller R., et al. "Effect of Pygeum africanum extract

- on A23187-stimulated production of lipoxigenase metabolites from human polymorphonuclear cells". *J Lipid Mediat Cell Signal* 9. (3): 285-290.1994
26. Ishani A., MacDonald R., Nelson D., et al. "Pygeum africanum for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a systematic review and quantitative meta-analysis". *Am J Med* 109. (8): 654-664.2000
  27. Lowe F.C., Ku J.C. "Phytotherapy in treatment of benign prostatic hyperplasia: a critical review". *Urology* 48. (1): 12-20.1996
  28. Wilt T., Ishani A., MacDonald R., et al. "Beta-sitosterols for benign prostatic hyperplasia". *Cochrane Database Syst Rev.* (2): 2000;CD001043
  29. McVary K. "Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology". *BJU Int* 2006; 97 (Suppl 2):23-28; discussion 44-25
  30. Uckert S, Kuthe A, Jonas U, Stief CG. "Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate". *J Urol* 2001; 166:2484-2490
  31. Hatzimouratidis K, Hatzichristou D. "Phosphodiesterase type 5 inhibitors: the day after". *Eur Urol* 2007; 51:75-88; discussion 89
  32. Carson CC. 3rd. "Phosphodiesterase type 5 inhibitors: state of the therapeutic class". *Urol Clin North Am* 2007; 34:507-515; vi
  33. Uckert S, Sormes M, Kedia G, et al. "Effects of phosphodiesterase inhibitors on tension induced by norepinephrine and accumulation of cyclic nucleotides in isolated human prostatic tissue". *Urology* 2008; 71:526-530.
  34. Adolfsson PI, Ahlstrand C, Varenhorst E, Svensson SP. "Lysophosphatidic acid stimulates proliferation of cultured smooth muscle cells from human BPH tissue: sildenafil and papaverin generate inhibition". *Prostate* 2002; 51:50-58
  35. McVary KT, Monnig W, Camps JL Jr., et al. "Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial". *J Urol* 2007; 177:1071-1077
  36. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, et al. "Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia". *J Urol* 2007; 177:1401-1407
  37. Stief CG, Porst H, Neuser D, et al. "A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia". *Eur Urol* 2008; 53:1236-1244
  38. Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L. "Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study". *J Urol* 2008; 180:1228-1234
  39. Kaplan SA, Gonzalez RR, Te AE. "Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction". *Eur Urol* 2007; 51:1717-1723
  40. Bechara A, Romano S, Casabe A, et al. "Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot study". *J Sex Med* 2008; 5:2170-2178
  41. Liguori G, Trombetta C, De Giorgi G, et al. "Efficacy and safety of combined oral thera-

- py with tadalafil and alfuzosin: an integrated approach to the management of patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. Preliminary report." *J Sex Med* 2009; 6:544-552
42. Ventura S, Peneffather JN, Mitchelson F. "Cholinergic innervation and function in the prostate gland". *Pharmacol Ther* 2002; 94:93-112
  43. Lin AT, Yang AH, Chen KK. "Effects of botulinum toxin A on the contractile function of dog prostate". *Eur Urol* 2007; 52:582-589
  44. Doggweiler R, Zermann DH, Ishigooka M, Schmidt RA. "Botox-induced prostatic involution". *Prostate* 1998; 37:44-50
  45. Chuang YC, Huang HH, Kang HY, et al. "Novel action of Botulinum toxin on the stromal and epithelial components of the prostate gland". *J Urol* 2006; 175:1158-1163
  46. Crawford ED, Donnell R, Hirst K, et al., "MIST Study Group. 12-week results of a phase II trial of 100 and 300 units Botulinum Neurotoxin type A (BoNT-A) for the management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)". *J Urol Suppl* 2009; 181:649-650; Abstract 1800
  47. Bruskewitz R, et al. "MIST Study Group. Changes in sexual function in men randomized into a two-stage phase II trial of 100 and 300 units Botulinum Neurotoxin type A (BoNT-A) for the management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)". *J Urol Suppl* 2009; 181:528; Abstract 1477
  48. Maria G, Brisinda G, Civello IM, et al. "Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled study". *Urology* 2003; 62:259-264
  49. Thiel D, Petrou S. "Electroresection and Open Surgery". *Urol Clin N Am* 2009; 36: 461-470
  50. Wosnitzer M, Rutman M. "KTP/LBO Laser Vaporization of the Prostate". *Urol Clin N Am* 2009; 36: 471-483
  51. Lerner L, Tyson M. "Holmium Laser Applications of the Prostate". *Urol Clin N Am* 2009; 36: 485-495
  52. AUA Practice Guidelines Committee. "AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: diagnosis and treatment recommendations". *J Urol* 2003; 170: 530-547
  53. Serretta V, Morgia G, Fondacaro L, et al. "Open prostatectomy for benign prostatic enlargement in southern Europe in the late 1990s: a contemporary series of 1800 interventions". *Urology* 2002; 60: 623-627
  54. Mariano MB, Graziottin TM, Fefilli MV, et al. "Laparoscopic prostatectomy with vascular control for benign prostatic hyperplasia". *J Urol* 2002; 167: 2528-2529
  55. McCullough TC, Heldwein FL, Soon SJ, et al. "Laparoscopic versus open simple prostatectomy: an evaluation of morbidity". *J Endourol* 2009; 23(1): 129-133
  56. Baурmet H, Ballaro A, Dugardin F, et al. "Laparoscopic versus open simple prostatectomy: a comparative study". *J Urol* 2006; 175:1691-1694
  57. Sotelo R, Spalviero M, García-Segui A, et al. "Laparoscopic retropubic simple prostatectomy". *J Urol* 2005; 173:757-760
  58. Nadler RB, Blunt LW, User HM, et al. "Preperitoneal laparoscopic simple prostatectomy". *Urology* 2004; 63: 778-779
  59. Porpiglia F, Terrone C, Renard J, et al. "Transcapsular adenomectomy (Millin): a comparative study, extaperitoneal laparoscopy versus open surgery". *Eur Urol* 2006; 49: 120-126



60. Rehman J, Khan SA, Sukkarieh T, et al. "Extraperitoneal laparoscopic prostatectomy (adenomectomy) for obstructing benign prostatic hyperplasia: transvesical and tras-capsular (Millin) techniques". *J Endourol* 2005; 19: 491-496
61. Desai MM, Aron M, Canes D, et al. "Single-port transvesical simple prostatectomy: initial clinical report". *Urology* 2008; 72: 960-965
62. Feria-Bernal G, Castillejos-Molina RA. "Manejo de la hipertrofia prostática benigna". *Rev Mex Urol* 2004; 64(6): 283-287
63. Hest P, D'Ancona F. "Update in minimal invasive therapy in benign prostatic hyperplasia". *Minerva Urol Nefrol* 2009; 61(3): 257-268
64. Berardinelli F, Hinh P, Wang R. "Minimally invasive surgery in the management of benign hyperplasia". *Minerva Urol Nefrol* 2009; 61: 269-289
65. Wendt-Nordahl G, Cao Y, Häcker A, et al. "Transurethral resection of the prostate: defending its leading position in the management of benign prostatic enlargement". *Minerva Urol Nefrol* 2009; 61(3): 291-300
66. Suardi N, Gallina A, Salonia A, et al. "Open prostatectomy and the evolution of HoLEP in the management of benign prostatic hyperplasia". *Minerva Urol Nefrol* 2009; 61(3): 301-308
67. Hermann TRW, Georgiou A, Bach T, et al. "Laser treatments of the prostate vs TURP/ Open prostatectomy: systematic review of urodynamic data". *Minerva Urol Nefrol* 2009; 61(3): 309-324
68. Suardi N, Gallina A, Salonia A, et al. "Holmium laser enucleation of the prostate and holmium laser ablation of the prostate: indications and outcome". *Curr Opin Urol* 2009; 19: 38-43



# Neoplasias



# Carcinoma urotelial de tracto urinario superior

CHRISTIAN ISAAC VILLEDA SANDOVAL  
FRANCISCO RODRÍGUEZ COVARRUBIAS

**A**ctualmente, la nefroureterectomía es el tratamiento estándar para los carcinomas uroteliales de tracto urinario superior (CU-TUS). El manejo endoscópico es posible para la enfermedad de bajo grado con protocolos de seguimiento estrechos. La evidencia disponible no muestra diferencia en los resultados oncológicos a mediano plazo entre los abordajes laparoscópicos y abiertos. Existe controversia en el manejo óptico de enfermedad confinada a uréter distal, la utilidad de la terapia tópica y el papel de la linfadenectomía.

Los tumores uroteliales aparecen, típicamente, en pacientes de la séptima u octava década de la vida; por ello, una revisión del tema, desde el punto de vista de la geriatría, debe incluir toda la información disponible.

La literatura médica sobre la evidencia de estos tumores, es escasa debido a la rareza de la enfermedad. Existen pocos estudios prospectivos o con muestras suficientes para obtener conclusiones y emitir recomendaciones. En estas líneas se revisa la información más reciente disponible al momento y, cuando sea posible, se harán acotaciones pertinentes a la población geriátrica.

## Epidemiología

Los CU-TUS son poco comunes, se presenta entre 5 y 10% de los tumores uroteliales. Su incidencia anual se estima de uno a dos casos por cada 100 mil habitantes. Los tumores en pelvis o cálices son el doble comparados con los tumores en uréter. Se presenta con tumores vesicales

concurrentes en 8 y 13% y la recurrencia vesical ocurre en 30 y 50%. En el tracto urinario superior contralateral la recurrencia es menos común, entre 2 y 6%.

La mayoría de los CU-TUS se presentan en forma invasora al diagnóstico, en aproximadamente 60% de los casos. Su incidencia es mayor entre los setenta y ochenta años de edad, con más frecuencia en los hombres, con una prevalencia mayor, de dos a tres veces, en comparación con las mujeres.

En México, existe escasa información epidemiológica del CU-TUS. En el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas se reportaron tan solo 20 casos en 2006, lo que representó menos de 0.01% del total.

La más reciente revisión de la base de datos de pacientes con CU-TUS del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" incluye, hasta 2012: 59 pacientes, con edad promedio al diagnóstico de 64.5 años y una presentación en estadio I y II en 52% de los casos; 89% fue tratado con nefroureterectomía y rodete vesical. Destaca que la edad no fue una variable significativa entre los pacientes vivos y fallecidos (Gomez Conzatti y Martínez A).

La mayoría de los casos de CU-TUS se consideran esporádicos; sin embargo, un factor hereditario puede estar relacionado al carcinoma colo-rectal hereditario no polipósico (CCHNP). En estos pacientes, con historia familiar, se presentan en edades más tempranas, por debajo de los 60 años.

Existen numerosos factores de riesgo que se han relacionado al desarrollo del CU-TUS. La exposición a humo de tabaco es un elemento definitivo que aumenta el riesgo relativo de 2.5 a 7 veces. La exposición a aminas aromáticas en trabajadores de la industria textil, pintura, plástico, carbón y petroquímica aumenta, hasta ocho veces, el riesgo de padecer CU-TUS. Se ha calculado que la exposición mínima necesaria para aumentar el riesgo es de siete años y, cabe destacar, que se puede esperar un periodo de latencia de hasta 20 años después del término de la exposición.

Se han identificado dos poblaciones con alta incidencia de CU-TUS. Por un lado, la que presenta la nefropatía endémica de los Balcanes, relacionada al consumo de hierbas que contienen ácido aristolóquico que puede causar mutaciones en el gen del p53; por otro, la de la costa suroeste de Taiwán donde se ha teorizado sobre su relación con la exposición a arsénico.

## Histología

La mayoría de los tumores del tracto urinario superior corresponden a CU-TUS, menos de 5% pertenecen a otras etiologías como carcinomas epidermoides, adenocarcinomas, tumores neuroendócrinos o sarcomas.

Dentro de los carcinomas uroteliales se han descrito variantes histológicas de tumores de alto grado que tienen un

comportamiento más agresivo como, por ejemplo, micropapilar, células claras, neuroendócrino y linfoepitelial.

### Clasificación

Se describen lesiones papilares, planas e invasoras. Las primeras, suelen corres-

ponder a lesiones no invasoras: tumores papilares uroteliales de bajo potencial maligno, carcinoma urotelial de bajo grado o carcinoma urotelial de alto grado. Las lesiones planas incluyen al carcinoma *in situ*, una lesión de alto grado.

Actualmente, se utiliza la clasificación TNM 2009 para la estadificación de los CU-TUS y se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Clasificación TNM para la estadificación del CU-TUS\*

<b>T Tumor primario</b>	
Tx	El tumor primario no puede evaluarse
T0	Sin evidencia del tumor primario
Ta	Carcinoma papilar no invasor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	El tumor invade el tejido conectivo subepitelial
T2	El tumor invade la capa muscular
T3	Pelvis renal: el tumor invade más allá de la capa muscular hasta la grasa peripélvica o parénquima renal Uretero: el tumor invade más allá de la capa muscular hacia la grasa periureteral
T4	El tumor invade órganos adyacentes o a través del parénquima renal hasta la grasa perinéfrica
<b>N** Ganglios linfáticos regionales</b>	
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	Sin evidencia de metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis a un ganglio único de 2 cm o menos, en su diámetro mayor
N2	Metástasis a un ganglio linfático único de más de 2 cm pero menos de 5 cm, en su diámetro mayor; o ganglios linfáticos múltiples, ninguno de más de 5 cm en su diámetro mayor
N3	Metástasis a un ganglio linfático de más de 5 cm en su diámetro mayor
<b>M Metástasis a distancia</b>	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Con metástasis a distancia

\*Modificado de Sobin LH

\*\*Se consideran ganglios linfáticos regionales renales a los parahiliares, para-aórticos abdominales, para-cavales; y para el uretero a los ganglios intra-pélvicos

Actualmente, para diferenciar los grados histológicos se utiliza la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2004 que distingue tres grupos de tumores no invasores: la neoplasia urotelial papilar de bajo potencial maligno y los carcinomas de bajo y alto grado.

### Presentación clínica

Los tumores uroteliales tienen una presentación insidiosa y los síntomas son escasos, el más común del CU-TUS es la hematuria microscópica o macroscópica hasta en 80% de los casos. Ocasionalmente se presenta dolor lumbar, hasta en 40% de los casos, y con un tumor palpable, hasta en 20%. Cuando se identifican síntomas sistémicos como anorexia, pérdida de peso, malestar general, fatiga, fiebre, sudoración nocturna o tos, se debe asociar a riesgo de progresión metastásica de la enfermedad. Los síntomas descritos se presentan con mayor frecuencia en la población de edad avanzada, lo que no permite sospechar una patología específica relacionada; sin embargo, cualquiera de estos síntomas, sin explicación probable, debe llamar la atención y justifica estudios ulteriores.

### Diagnóstico

Actualmente la tomografía computada (TC) es el estándar de oro para la explo-

ración inicial de pacientes con neoplasias del tracto urinario superior (Vikram R) y debe incluir como mínimo una fase contrastada venosa y una de eliminación.

Se deben realizar protocolos de adquisición que permitan cortes de un milímetro para aumentar su exactitud diagnóstica. La TC tiene una sensibilidad de 96% y una especificidad de 99% para lesiones papilares mayores a 5 mm. Sin embargo, la sensibilidad disminuye a 89% en lesiones menores a 5 mm y 40% en menores a 3 mm. La principal dificultad diagnóstica se encuentra en las lesiones pequeñas, menores a 3 mm y en aquellas lesiones planas. La TC requiere una depuración de creatinina mínima de 60 ml/min. Su uso en la población geriátrica debe ser indicado con precaución debido a que la edad avanzada y la insuficiencia renal crónica son factores de riesgo para nefropatía por contraste.

La resonancia magnética (RM) está indicada en aquellos pacientes que no pueden ser sometidos a una TC. Requiere, de manera ideal, de la aplicación de medio de contraste. Tiene una sensibilidad similar a la TC en lesiones mayores a 2 cm, pero su capacidad de detección disminuye a 75% en las lesiones menores. El uso de contraste está contraindicado en pacientes con deterioro severo de la función renal por debajo de 30 ml/min de depuración de creatinina por el riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica.



La citología urinaria es un estudio útil para el diagnóstico de CU-TUS que se considera principalmente con una citología positiva y una cistoscopia normal, cuando se ha excluido el carcinoma *in situ* vesical o de la uretra prostática. Por ello, se recomienda realizar citologías selectivas de los ureteros y las cavidades renales. Una citología positiva se relaciona, comúnmente, con la enfermedad invasiva cuando proviene del tracto urinario superior.

Existen otras tecnologías que han emergido como opciones diagnósticas. Una de las más estudiadas es la detección de anormalidades moleculares con FISH (hibridación por fluorescencia *in situ*), que puede ayudar en el diagnóstico de CU-TUS de alto grado; sin embargo, su uso, todavía, se considera experimental.

Finalmente, la ureteroscopia diagnóstica con un aparato flexible puede ser de utilidad en casos de duda. Con este método puede explorarse la cavidad ureteral y renal en más de 95% de los pacientes y permite ver directamente una lesión y obtener biopsias y citologías selectivas. También, cuando estén indicados, permite realizar tratamientos conservadores.

Los tres estudios con recomendación grado A, de acuerdo a las guías de la Sociedad Europea para el diagnóstico del CU-TUS, son la citología urinaria, la cistoscopia (para descartar un tumor vesical concomitante) y la TC.

## Factores pronósticos

Los más importantes en CU-TUS son el estadio del tumor primario (T) y el grado tumoral. Otros factores clínicos y patológicos se muestran en la tabla 2.

La edad avanzada es un factor pronóstico fundamental. Se ha demostrado su carácter predictor de una menor supervivencia cáncer específica (SCE) y supervivencia global (SG). Una edad mayor a 70 años confiere riesgo aumentado de recurrencia y mayor a 60, una menor SCE y SG. Este efecto puede ser atribuible a un comportamiento biológico más agresivo o al cambio en la elección de tratamiento. Por ejemplo, se ha demostrado que a mayor edad, existe un incremento proporcional en estadio y grado tumoral (Yap SA); sin embargo, la edad no debe ser considerada un criterio de exclusión para tratamiento curativo ya que se han encontrado tasas bajas de recurrencia después de nefroureterectomía (E. B. Chromecki TF), así como una equiparable supervivencia después de este procedimiento (Kobayashi Y).

La localización del tumor en la pelvis renal, en comparación del uréter, es un factor pronóstico debatido. En el pasado, de acuerdo a estudios retrospectivos de instituciones individuales, se mostró como un factor predictor de mal pronóstico; sin embargo, actualmente, gracias a estudios multicéntricos con muestras mayores, el impacto de la localización tumoral ha sido descartado como un factor predictor siempre que

sea controlado para los efectos del estadio y grado tumoral (Isbarn H).

El retraso en tratamiento se considera un factor de mal pronóstico en CU-TUS. Recientemente, se ha demostrado

que un retraso de más de tres meses para ejecutar un tratamiento definitivo para enfermedad invasora se asocia a una SCE y supervivencia libre de recurrencia (SLR) menores (Waldert M).

Tabla 2. Factores pronósticos en pacientes con CU-TUS\*

Características del paciente	
Edad avanzada	Menor SCE, SLR y SG
Raza negra no hispana	Menor supervivencia contra otras razas
ECOG-PS $\geq$ 1	Menor SG
IMC $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>	Menor SCE, SLR y SG
Uso de tabaco	Menor SCE y recurrencia vesical
Características de la enfermedad	
Hidronefrosis	Menor SCE
Síntomas sistémicos	Asociados a estadio patológico avanzado y alto grado tumoral
Tumor vesical previo o sincrónico	Menor SCE y SLR
Características histopatológicas de la enfermedad	
Estadio tumoral (T) avanzado	Menor SCE, SLR y SG
Grado tumoral alto	Menor SCE
Cis concomitante	Menor SCE y SLR. Asociado a estadio tumoral avanzado y grado tumoral alto
Metástasis ganglionares	Menor SCE
Tumor multifocal	Menor SCE
Arquitectura tumoral sésil	Menor SCE y SLR
Tamaño tumoral >3 cm	Menor SLR
Invasión linfovascular	Menor SCE y SLR. Asociado a estadio tumoral avanzado y grado tumoral alto
Necrosis tumoral	Menor SCE y SLR. Asociado a estadio tumoral avanzado

\*Modificado de Lughezzani G.

SCE: supervivencia cáncer específica, SLR: supervivencia libre de recurrencia, SG: supervivencia global, ECOG-PS: Estadio funcional del Grupo Oncológico Cooperativa del Este, IMC: Índice de Masa Corporal, kg/m<sup>2</sup>: kilogramos por metro cuadrado, Cis: Carcinoma *in situ*, cm: centímetros

### Marcadores moleculares

El progreso en la tecnología ha traído una cascada de potenciales marcadores moleculares que pueden ser medidos en el tejido tumoral, la sangre, el material genético e incluso la orina

del paciente. La mayoría de ellos han sido probados en series retrospectivas y con muestras pequeñas. En la tabla 3 se muestra un listado de los marcadores identificados y se pide al lector referirse a la bibliografía citada para mayor detalle.

Tabla 3. Marcadores moleculares para el CU-TUS\*

Tejido tumoral			
p53	Ki-67	EGFR	Uroplakina III
Bcl-2	Survivina	Telomerasa de mRNA	HIF-1 $\alpha$
Metaloproteinasas	E-cadherina	B-catenina	Parvina- $\beta$
CD24			
Sangre			
Proteína C Reactiva	Leucocitos	Fosfatasa alcalina	CYFRA 21-1
Genético			
Inestabilidad de microsátelites	Hipermetilación de promotores	FGFR-3	
Orina			
Alteraciones cromosómicas			

\*Modificado de (B. K. Chromecki TF)

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidermoide, HIF: factor inducido por hipoxia, FGFR: Receptor del factor de crecimiento de fibroblastos

## Tratamiento

El tratamiento de elección para el CU-TUS localizado es la nefroureterectomía radical (NUR) con resección de rodete vesical, independientemente de la localización del tumor. De acuerdo a las guías de tratamiento de la Sociedad Europea, las indicaciones para una NUR son: sospecha de tumor invasor por estudios de imagen, tumor de alto grado y multifocalidad.

Dentro del tratamiento de elección, la mejora tecnológica reciente ha llevado a variantes de la técnica estándar y actualmente se utiliza la laparoscopia y resección endoscópica en ciertas indicaciones (Rai BP). La NUR laparoscópica (NURL) y la NURL asistida con mano (NURLAM) ha demostrado, en estudios preliminares, una equivalencia a la técnica convencional en cuanto a resultados oncológicos, con mejoría en sangrado operatorio, estancia hospitalaria, uso de analgésicos y tiempo de convalecencia, sin impacto en las complicaciones perioperatorias (Ristau BT). Finalmente, existen reportes recientes de técnicas novedosas como la cirugía asistida por robot y la cirugía laparoendoscópica de puerto único.

Es obligada la resección de rodete vesical debido al riesgo de recurrencia y dificultad de seguimiento. Se han descrito diferentes técnicas de resección de rodete vesical, como abierta, endoscópica y laparoscópica, que van más allá de la intención del presente artículo.

La linfadenectomía es un tema controversial y, actualmente, se recomienda porque permite una mejor estadificación de la enfermedad. Por otro lado, se ha sugerido, en estudios retrospectivos, un impacto positivo en SCE y SLR en pacientes con enfermedad estadio T2 o mayor (Roscigno M). Hasta el momento no hay una extensión de disección óptima para la linfadenectomía; sin embargo, se sugiere realizar un abordaje dependiente de la localización de la lesión. En caso de tumores en la pelvis renal se recomienda hacer una disección de los ganglios hiliares renales y de aquellos alrededor de la aorta o vena cava, respectivamente, hasta la arteria mesentérica inferior. En caso de tumores de uréter superior se extiende la disección hasta la bifurcación de los grandes vasos y, en el caso de tumores de tercio ureteral inferior, la linfadenectomía podría ir de la bifurcación de los grandes vasos hasta los iliacos internos, incluyendo ganglios presacros, iliacos externos y obturatrices (Kondo T).

Entre la población geriátrica existe gran interés por las técnicas conservadoras de tratamiento de CU-TUS debido a que es un grupo con mayor incidencia de comorbilidades que podría evitar la realización de una cirugía radical y porque la insuficiencia renal crónica es más prevalente, por lo que la cirugía preservadora de nefronas puede considerarse en candidatos ideales.

En general, es preferible reservar la cirugía conservadora para la enfermedad

de bajo riesgo. Tiene la ventaja de disminuir la morbilidad asociada a un evento quirúrgico radical y, además, puede preservar tejido renal funcional en casos de insuficiencia renal o unidades renales solitarias. Las indicaciones para la cirugía conservadora son: tumor unifocal, pequeño, de bajo grado, sin evidencia de extensión loco-regional y con entendimiento de la necesidad de seguimiento estrecho por parte del paciente.

Las opciones de tratamiento conservador incluyen el uso de ureteroscopia flexible y láser, resecciones parciales abiertas en caso de tumores pélvicos y resecciones con trato percutáneo cuando la ureteroscopia sea contraindicada. Existe alto riesgo de recurrencia con el tratamiento endoscópico, de progresión y de mortalidad relacionada con el cáncer. En centros especializados, la enfermedad de bajo grado tratada con endoscopia tiene resultados similares a la NUR; sin embargo, la enfermedad de alto grado o invasora tiene pobres resultados y solo debe ser considerada en el contexto de la expectativa de vida del paciente y comorbilidades competentes (Cutress ML).

### Tratamiento adyuvante tópico

El tratamiento intravesical tópico puede administrarse de manera retrógrada por un catéter ureteral o anterógrado, en una nefrostomía percutánea. Se ha utilizado mitomicina C y bacilo Calmette-Guérin (BCG), aunque su papel no se

ha definido como en carcinoma urotelial de vejiga. Hasta el momento no existen estudios prospectivos, con diseños adecuados, para conocer su peso terapéutico pero se sabe que la BCG puede prevenir la recurrencia de enfermedad de bajo grado sin beneficio para la enfermedad de alto grado (Thalmann GN). El papel de la mitomicina es menos definido en estudios que muestran un aceptable perfil de seguridad, sin beneficios significativos (Keeley FX).

### Enfermedad avanzada

Generalmente el uso de la quimioterapia y la radioterapia se reservan para pacientes fuera de tratamiento quirúrgico y, por lo general, con enfermedad extendida localmente o a distancia. No existe información sobre la mejor opción de agentes quimioterapéuticos, pero los regímenes utilizados se trasladan de la experiencia con el carcinoma urotelial de vejiga. Por ello, el cisplatino es la base de este tratamiento. Además, se ha descrito una tasa de ausencia de recurrencia de hasta 50%, sin impacto en la supervivencia, y no se ha demostrado beneficio con su empleo (Hellenthal NJ), pero se requieren estudios prospectivos y aleatorizados para definir su papel.

Hasta el momento, la radioterapia se indica solo en compañía de la quimioterapia para enfermedad avanzada, donde ofrece un discreto incremento en la supervivencia.

## Seguimiento

Los pacientes sometidos a tratamiento radical o conservador deben de tener seguimiento por al menos cinco años. El plan de seguimiento propuesto por las guías de la Sociedad Europea se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Seguimiento del CU-TUS después de tratamiento inicial

Después de NUR (al menos cinco años)
Tumor no invasor Cistoscopia/citología urinaria a los tres meses y luego anualmente TC contrastada (con fase de eliminación) anualmente
Tumor invasor Cistoscopia/citología urinaria a los tres meses y luego anualmente TC contrastada (con fase de eliminación) semestral por dos años y luego anualmente
Después de tratamiento conservador (al menos cinco años)
Citología urinaria y TC contrastada (con fase de eliminación a los tres y seis meses, luego anualmente Cistoscopia, ureteroscopia y citología urinaria <i>in situ</i> a los tres y seis meses, a los dos años y luego de manera anual

NUR: nefroureterectomía radical, TC: tomografía computada

## Referencias bibliográficas

- Azemar MD, Comperat E, Richard R, Cussenot O, Roupret M. "Bladder recurrence after surgery for upper urinary tract urothelial cell carcinoma: frequency, risk factors, and surveillance." *Urol Oncol* 29.2 (2011): 130-136.
- Chromecki TF, Bensalah K, Remzi M, Verhoest G, Cha EK, Scherr DS, Novara G, Karakiewicz PI, Shariat SF. "Prognostic factors for upper urinary tract urothelial carcinoma." *Nat Rev Urol* 8 (2011): 440-447.
- Chromecki TF, Ehdaie B, Novara G, et al. "Chronological age is not an independent predictor of clinical outcomes after radical nephroureterectomy." *World J Urol* 29 (2011): 473-480.
- Cutress ML, Stewart GD, Zakikhani P, Phipps S, Thomas BG, Tolley DA. "Ureteroscopic and

- percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): a systematic review." *BJU Int* 110 (2012): 614-628.
- Gomez Conzatti y Martínez A, Sotomayor de Zavaleta M, Feria Bernal G, Gabilondo Navarro F, Rodríguez Covarrubias F. "Resultados del Tratamiento quirúrgico del carcinoma de células transicionales de tracto urinario superior. Análisis de una cohorte de 59 pacientes." *Rev Mex Urol* (En prensa).
- Hellenthal NJ, Shariat SF, Margulis V, et al. "Adjuvant chemotherapy for high risk upper tract urothelial carcinoma: results from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration." *J Urol* 182 (2009): 900-906.
- Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, et al. "Location of the primary tumor is not an independent predictor of cancer specific mortality in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma." *J Urol* 182 (2009): 2177-2181.
- Keeley FX, Badley DH. "Adjuvant mitomycin C following endoscopic treatment of upper tract transitional cell carcinoma." *J Urol* 158 (1997): 2074-2077.
- Kobayashi Y, Saika T, Manabe D, Nasu Y, Kumon H. "Prognostic Factors Influencing Survival after Nephroureterectomy for Transitional Cell Carcinoma of the Upper Urinary Tract." *Acta Med Okayama* 64.1 (2010): 27-31.
- Kondo T, Tanabe K. "Role of lymphadenectomy in the management of urothelial carcinoma of the bladder and the upper urinary tract." *Int J Urol* 19 (2012): 710-721.
- Lughezzani G, Burger M, Margulis V, Matin SF, Novara G, Roupret M, Shariat SF, Wood CG, Zigeuner R. "Prognostic Factors in Upper Urinary Tract Urothelial Carcinomas: A Comprehensive Review of the Current Literature." *Eur Urol* 62 (2012): 100-114.
- Muñoz JJ, Ellison LM. "Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades." *J Urol* 164 (2000): 1523-5.
- Novara G, De Marco V, Dalpiaz O, Galfano A, Bouygues V, Gardiman M, Martignoni G, Pataud JJ, Artibani W, Ficarra V. "Independent predictors of contralateral metachronous upper urinary tract transitional cell carcinoma after nephroureterectomy: multi-institutional dataset from three European centers." *J Urol* 16 (2009): 187-191.
- Rai BP, Shelley M, Coles B, Somani B, Nabi G. "Surgical management for upper urinary tract transitional cell carcinoma (UUT-TCC): a systematic review." *BJU Int* 110 (2012): 1426-1435.
- Ristau BT, Tomaszewski JJ, Ost MC. "Upper Tract Urothelial Carcinoma: Current Treatment and Outcomes." *Urology* 79 (2012): 749-756.
- Roscigno M, Shariat SF, Margulis V, et al. "Impact of lymph node dissection on cancer specific survival in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy." *J Urol* 181 (2009): 2482-2489.
- Rouprêt M, Yates DR, Comperat E, Cussenot O. "Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) tumor spectrum." *Eur Urol* 54.6 (2008): 1226-1236.
- Rouprêt M, Zigeuner R, Palou J, Boehle A, Kaasinen E, Sylvester R, Babjuk M, Oosterlinck W. "European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update." *Eur Urol* 59.4 (2011): 584-594.

- Sauter G, Algaba F, Amin M, et al. "Tumors of the urinary system". *World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs*. Lyon: IARC Press, 2004. 110-123.
- Secretaría de Salud. "Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México". Junio de 2011. 10 de marzo de 2013. <[http://www.dgepi.salud.gob.mx/2010/PDFS/PUBLICACIONES/MONOGRAFIAS/PEPID\\_TUMORES\\_MALIGNOS\\_MEX\\_2010.pdf](http://www.dgepi.salud.gob.mx/2010/PDFS/PUBLICACIONES/MONOGRAFIAS/PEPID_TUMORES_MALIGNOS_MEX_2010.pdf)>.
- Shariat SF, Godoy G, Lotan Y, et al. "Advanced patient age is associated with inferior cancer-specific survival after radical nephroureterectomy." *BJU Int* 105 (2010): 1672-1679.
- Sobin I, Gospodarowicz M, Wittekind C. "Urological Tumors." *TNM classification of malignant tumors*. New York: Wiley-Blackwell, 2009. 258-261.
- Thalmann GN, Markwalder R, Walter B, et al. "Long-term experience with bacillus Calmette-Guérin therapy of upper urinary tract transitional carcinoma: is there an oncologic benefit with adjuvant bacillus Calmette-Guérin therapy?" *Urology* 73 (2009): 27-31.
- Vikram R, Sandler CM, Ng CS. "Imaging and Staging of Transitional Cell Carcinoma: Part 2, Upper Urinary Tract". *AJR* 192 (2009): 1488-1493.
- Waldert M, Karakiewicz PI, Raman JD, et al. "A delay in radical nephroureterectomy can lead to upstaging". *BJU Int* 105 (2010): 812-817.
- Yap SA, Schupp CW, Chamie K, Evans CP, Koppie TM. "Effect of Age on Transitional Cell Carcinoma of the Upper Urinary Tract: Presentation, Treatment, and Outcomes". *Urology* 78 (2011): 87-92.



# Neoplasias testiculares y paratesticulares en el adulto mayor

GUILLERMO FERIA BERNAL

## Tumores testiculares

Constituyen la neoplasia maligna más común en el paciente joven y aunque en los últimos años su frecuencia ha aumentado, en paciente añoso ( $\geq 60$  años) su presencia es muy baja.

En este último grupo de edad los tipos más comunes son el seminoma espermatocítico, linfoma primario, tumores estromales del tipo de células de Leydig y los metastáticos (próstata, colon, riñón, estómago, páncreas y melanoma).<sup>1</sup> El área para-testicular (cordón espermático, túnica testicular, epidídimo, etcétera), representa el sitio principal que da origen a los sarcomas en esta etapa de la vida.

En una serie publicada por Berney, *et al.*, reportaron tumores de células germinales en 50 pacientes con un rango de edad que osciló entre los 60 y 86 años. 41

(82%) fueron seminomas, tres (6%) mixtos seminoma/no seminomatosos y seis (12%) mixtos no seminomatosos (cuatro saco de yolk, seis teratomas, seis carcinomas embrionarios y un coriocarcinoma). De este grupo, el único histológicamente puro fue el carcinoma embrionario, el resto fueron mixtos.

De igual forma, se reportó que las dimensiones de los tumores fueron significativamente mayores a los detectados en pacientes por debajo de los 35 años y con estadios clínicos más avanzados al momento de ser evaluados, tal vez debido a la búsqueda tardía de atención médica. Esto implica retos aún mayores ya que, además de ser diagnosticados en éstas etapas, la tolerancia a las diversas modalidades terapéuticas, particularmente a la quimioterapia, es menor.<sup>2</sup>

### Seminoma espermatocítico

Identificado por Pierre Masson en 1946,<sup>3</sup> provienen de células germinales. La mayoría ocurre durante o después de la sexta década de la vida y comprenden 0.61% de todos los tumores de células germinales y 1.1% del subgrupo de los seminomas.<sup>4</sup>

Suelen ser unilaterales, aunque la bilateralidad es mayor que en el seminoma clásico. Cuando son de ambos lados, la mayoría son metacrónicos y ocasionalmente sincrónicos;<sup>5</sup> además, son indoloros, sin antecedentes de criptorquidia, con marcadores tumorales invariablemente negativos y metastatizan en forma excepcional.

Macroscópicamente están encapsulados y bien circunscritos, rara vez involucran el tejido para-testicular. Bajo el microscopio se identifica proliferación difusa de células polimórficas con citoplasma eosinófilo que semejan linfocitos, a veces multinucleados y otras intermedias con núcleo redondo y cromatina granular, las mitosis suelen ser frecuentes y nunca se identifica neoplasia intratubular no clasificada de células germinales.<sup>6,7</sup> Estas células neoplásicas muestran, generalmente, expresión inmunohistoquímica de c-Kit, en aproximadamente 40% de los casos y el antígeno cáncer específico NY-ESO-1 en 50%.<sup>8</sup> La variante anaplásica, descrita por primera vez por el doctor Albores y colaboradores, se caracteriza por la presencia de nucléo-

los prominentes en los tres tipos celulares, núcleos vesiculares semejando carcinoma escamoso, células gigantes bizarras, áreas de necrosis y mitosis frecuentes.<sup>9</sup> En otros casos hay cambios sarcomatosos que se insertan en los típicos del seminoma espermatocítico y confieren peor pronóstico.<sup>10</sup>

El comportamiento biológico suele ser favorable y el paciente puede ser curado únicamente con orquiectomía; pueden requerir radioterapia cuando coexisten elementos sarcomatosos, pues se agrega potencial para desarrollar metástasis.<sup>11</sup>

### Tumores de células de Leydig

Tienen su origen en las células estromales y son raros. Representan de 1 a 3% de los procesos malignos testiculares y tiene dos picos de incidencia: entre los 5 y 10 años de edad y de los 30 a los 82 años. Constituyen 10% de los observados en la edad avanzada y pueden diseminarse: a retroperitoneo en 70% de los casos; hígado 45%; pulmón 40% y hueso 25%.<sup>12</sup>

Frecuentemente producen testosterona, pero puede manifestarse con incremento en los estrógenos, ya sea por su producción directa de estradiol o por aromatización periférica de la testosterona que se manifiesta clínicamente con ginecomastia, disfunción eréctil, infertilidad y pérdida de la libido. A la exploración física se identifica masa testicular

indolora, misma que puede ser solo evidente en el ultrasonido.<sup>13</sup>

Histológicamente existe un patrón sólido de infiltración, pseudo tubular o trabecular y se pueden encontrar cuatro tipos de células: a) grandes y poligonales con abundante citoplasma granular-eosinofílico, núcleo oval y bordes celulares indefinidos; b) células similares a las tipo A pero con bordes definidos y núcleos más pequeños; c) células más pequeñas con núcleo "acanalado", y d) células en huso. En menos ocasiones el citoplasma puede ser claro por la presencia de abundantes lípidos y lipofuscina. Los cristales de Reinke (estructuras cilíndricas refractarias), están presentes en 25% de los casos y su significado se desconoce. Los marcadores de inmunohistoquímica son la inhibina, vimentina, Melan-A y calretinina.<sup>1,13</sup>

Son características de malignidad las dimensiones mayores a 5 cm, márgenes con infiltración y focos de necrosis, ausencia de actividad hormonal, invasión linfovascular, atipia nuclear, cuenta mitótica a 3/10 HPF, incremento en actividad de MIB-1 y aneuploidía del DNA.<sup>14</sup>

Aquellos con comportamiento benigno pueden ser manejados únicamente con orquiectomía, pero al coexistir estigmas de malignidad es recomendable la orquiectomía radical y linfoadenectomía retroperitoneal. No suelen responder adecuadamente a la quimioterapia ni a radiaciones y se reporta una sobrevida media de dos años.<sup>15</sup>

### Linfoma primario testicular

Es una enfermedad poco común y la neoplasia secundaria testicular más frecuente en pacientes mayores a 50 años. Entre 80 y 90% de los casos corresponden al tipo B de células grandes. El linfoma de Burkitt y similar se observan en 10 y 20% restante.

La presentación clínica suele ser el crecimiento testicular indoloro, puede haber síntomas sistémicos como fiebre, pérdida de peso y diaforesis nocturna en 25 a 41% de los pacientes en estadios avanzados y cuando existe afección retroperitoneal puede producir dolor y ascitis. A la palpación se identifica masa dura, uni o bilateral, sincrónica o metacrónica. Hidrocele, sin masa evidente, se detecta hasta en 43% de los casos.<sup>16</sup>

Además de la diseminación linfática, puede existir por contigüidad a epidídimo y cordón espermático, forma extraganglionar a SNC, en 6 a 16%; piel hasta 35%; anillo de Waldeyer, 5%, y es menos frecuente en pulmón, pleura y tejidos blandos. Cuando el paciente busca ayuda médica, por presencia de síntomas sistémicos, cerca de 60% de ellos ya tienen afección uni o bilateral testicular.<sup>17,18</sup>

El manejo inicial es con orquiectomía radical. Debe hacerse diagnóstico diferencial con seminoma. A veces es particularmente difícil y es necesario recurrir a exámenes de inmunohistoquímica; los marcadores expresados más comúnmente en células B son CD

19, CD 20, CD 22 y CD 79<sup>a</sup>. Los CD 10, BCL6 y MUM 1 que se expresan en menor porcentaje pueden ser útiles para diferenciar dos subtipos: centro germinal similar a células B y centro no germinal similar a células B.<sup>19</sup>

La sobrevida es pobre, particularmente cuando la enfermedad es bilateral o cuando hay afección en otros sitios. El tratamiento adyuvante es con quimioterapia sistémica.

### Tumores paratesticulares

Son muy raros, pueden ser clínicamente indistinguibles de los tumores primarios testiculares y el diagnóstico definitivo se realiza con el estudio histopatológico. Se manifiestan como masa escrotal, ocasionalmente asociada a hidrocele y cerca de 70% son benignos. Dentro de los benignos se encuentran lipomas, tumores adenoideos y leiomiomas. El manejo es simplemente la remoción.<sup>20</sup> Los malignos, el liposarcoma y leiomiomasarcoma son los más comunes.<sup>1,20</sup>

El liposarcoma constituye 30% de los tumores mesenquimatosos, de los cuales entre 3 y 7% son paratesticulares. Este último tipo, en particular, es el más frecuentemente observado entre la sexta y séptima décadas de la vida. Son de bajo grado de malignidad, se originan en el cordón espermático o tunicas testiculares y se clasifican en cinco categorías histológicas: bien diferenciado, mal diferenciado, mixoide, pleomórfico y mixto.

El bien diferenciado es el más diagnosticado y tiene capacidad de diseminación por contigüidad.<sup>21</sup> El tratamiento es la orquiectomía con ligadura alta del cordón espermático y se considera la radioterapia adyuvante cuando la variedad histológica sea de grado intermedio o alto. Estos últimos se han manejado con quimioterapia a base de vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina.<sup>22</sup>

En los bien diferenciados el pronóstico es bueno, con sobrevida a cinco años de 75% y a 10 años de 55%, no así en los mal diferenciados cuya evolución señala la recaída y la presencia de metástasis.<sup>23</sup>

En relación a los leiomiomasarcomas, la mayoría ocurren en el cordón espermático y se manifiestan como una masa dolorosa vecina al cordón acompañadas, ocasionalmente, por hidrocele pequeño. Histológicamente se observan células en huso, con arquitectura fascicular, atipias celulares y mitosis, cuya frecuencia determina su agresividad, así como la presencia de necrosis.<sup>24</sup> Los marcadores de inmunohistoquímica útiles son: actina de músculo liso, actina músculo-específica y desmina, h-caldesmonina y miogenina.<sup>25</sup>

El comportamiento biológico es impredecible, pero su grado histológico, afección ganglionar y/o metástasis son los factores más consistentes para establecer el pronóstico. El solo tratamiento con orquiectomía radical se asocia a una recurrencia local de 25 a 37% y por ello se recomienda administrar radioterapia adyuvante.

En conclusión los tumores testiculares y para-testiculares, aunque poco comunes, representan un grupo de patología de gran importancia en la tercera edad que amerita de una oportuna

identificación, ya sea por el médico general o especialista (internista, geriatra, etcétera). Si bien estas neoplasias pueden ser biológicamente menos agresivas, también pueden ser letales.

## Referencias bibliográficas

- Gigantino V, La Mantia E, Franco R, Cecere S, Rossett S, Di Napoli M, et al. "Testicular and adnexa tumors in the elderly". *Anti-Cancer Drugs* 2012; 00:00-00.
- Berney DM, Warren AY, Verma M, Kudahetti S, Robson JM, Williams MW, et al. "Malignant germ cell tumor in the elderly: a histopathological review of 50 cases in men aged 60 years or over". *Mod Pathol* 2008; 21:54-59.
- Masson Pierre. "Etude sur le séminome". *Rev Can Biol*. 1946; 5: 361-387.
- Carrière P, Baade P, Fritschi L. "Population based incidence and age distribution of spermatocytic seminoma". *J Urol* 2007; 178:125-128.
- Rosai J, Silber I, Khodadoust K, "Spermatocytic seminoma I: clinicopathologic study of six case and revi of the literature". *Cancer*. 1969; 24:92-102.
- Talerman A. "Spermatocytic seminoma: a clinicopathologic study of 22 cases". *Cancer* 1980; 8:2169-21176.
- Lombardi M, Mirca V, Brisigotti M, Rosai J. "Spermatocytic seminoma: review of the literature and description of a new case of the anaplastic variant". *Int J Surg Pathol* 2011; 19(1): 5-10.
- Satie AP, Raipert-De Meyts E, Spagnoli GC, Henno S, Olivo L, Jacobsen GK, et al. "The cancer -testis gene, NY-ESO-1, is expressed in normal fetal and adult testes and in spermatocytic seminoma and testicular carcinoma *in situ*". *Lab Invest* 2002; 6: 775-780.
- Albores-Saavedra J, Huffman H, Alvarado-Cabrero I, Ayala AG. "Anaplastic variant of spermatocytic seminoma". *Human Pathol* 1996; 7: 650-655).
- Robinson A, Bainbridge T, Kollmannsberger C. "A spermatocytic seminoma with rhabdomyosarcoma transformation and extensive tetastases". *Am J Clin Oncol* 2007; 4: 440-441.
- Floyd C, Ayala AG, Logothetis CJ, Silva EG. "Espermatocytic seminoma with associated sarcoma of the testis". *Cancer* 1988; 2: 409-414.
- Mati W, Lam G, Dahl C, Thorup Andersen J, Balslev E. "Leydig cell tumour a rare testicular tumour". *Int Urol Nephrol* 2002; 33:103-105.
- Al-Agha OM, Axiotis CA. "An in-depth look at Leydig cell tumor of the testis". *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131:311-317.
- Cheville JC, Sebo TJ, Lager DJ, Bostwick DG, Farrow GM. "Leydig cell tumor of the testis: a clinicopathologic, DNA content, and MIB-1 comparison of non metastasizing and metastasizing tumors". *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1361-1367.

15. Bertram KA, Bratlof B, Hodges GF, Davison H. "Treatment of malignant Leydig cell tumor". *Cancer* 191; 68:2324-2329.
16. Shahab N, Doll DC. "Testicular lymphoma". *Semin Oncol* 1999; 26:259-269.
17. Doll DC, Weiss RB. "Malignant lymphoma of the testis". *Am J Med* 1986; 81:515-524.
18. Salem YH, Miller HC. "Lymphoma of genitourinary tract". *J Urol* 1994; 151:1162-1170.
19. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, et al. "The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma". *N Engl J Med* 2002; 346:1937-1947.
20. Khoubehi B, Mishra V, Ali M, Motiwala H, Karim O. "Adult paratesticular tumours". *BJU Int* 2002;90:707-715.
21. Kempson R, Fletcher CD, Evans HL, Hendrickson MR, Sibley R. *Atlas of tumor pathology*. Washington DC: AFIP. Armed Forces Institute of Pathology; 2001.
22. Kalyvas K, Kotakidou R, Trantos A, Yannakoyorgos K, Hatzichristou D. "Paratesticular well-differentiated adipocytic type liposarcoma presenting as inguinal hernia". *Urol Int* 2004; 72:264-268.
23. Coleman J, Brennan MF, Alektiaret K, Russo P. "Adult spermatic cord sarcomas: Management and results". *Ann Surg Oncol* 2003; 10:669-675.
24. Hashimoto H, Daimaru Y, Tsuneyoshi M, Enjoji M. "Leiomyosarcoma of the external soft tissues. A clinicopathologic, immunohistochemical and electron microscopic study". *Cancer* 1986; 57: 2077-2088.
25. Folpe AL, Weiss SW. "Paratesticular soft tissue neoplasms". *Semin Diagn Pathol* 2000; 17: 307-318.

# Cáncer vesical y su impacto en el adulto mayor

DANIEL OLVERA POSADA  
RICARDO ALONSO CASTILLEJOS MOLINA

**E**l cáncer de vejiga engloba diversos tipos histológicos, principalmente el carcinoma urotelial. Es una enfermedad propia del adulto mayor, la edad media del diagnóstico es de 73 años. Nueve de cada 10 pacientes con este diagnóstico tienen más de 55 años. Pocos tumores tienen una relación tan estrecha con factores ambientales o carcinógenos comunes como esta enfermedad. La morbi-mortalidad se asocia a la histología y estadio al diagnóstico.

Hay que diferenciar dos entidades fisiopatológicamente: la enfermedad no músculo invasora y aquella que invade el músculo, pues el pronóstico es completamente diferente. Existen diversos factores, como la presencia crónica de sondas urinarias que se asocian a otros tipos histológicos de cáncer vesical, como el carcinoma de células escamosas.

Abordaremos los aspectos más relevantes del carcinoma urotelial, pues es la variante histológica más común en nuestro medio. Al final describiremos los puntos más importantes de otros tipos histológicos.

## **Epidemiología, cifras, factores de riesgo y fisiopatología**

A nivel mundial, es el noveno tipo de cáncer más común: el séptimo tumor maligno más frecuente en hombres y el décimo séptimo en mujeres. Los hombres son 3-4 veces más propensos de sufrir esta patología que las mujeres.<sup>1</sup> Aproximadamente se diagnosticaron 356,000 nuevos casos de cáncer vesical en el mundo en 2003. La tasa estandarizada de incidencia a nivel mundial es de

10.1 casos por 100,000 hombres y de 2.5 casos por 100,000 mujeres. La American Cancer Society calcula que en el 2013, en Estados Unidos se diagnosticarán 72,570 nuevos casos de cáncer vesical (54,610 en hombres y 17,960 en mujeres), y será responsable de un total de 15,210 muertes (relación 2.4:1; hombre: mujer).<sup>2</sup>

Cerca de 90% de los tumores vesicales en países de occidente son de tipo urotelial, por lo que la mayor parte de la información acerca del tratamiento y pronóstico, proviene de este tipo histológico.<sup>3</sup> Otros subtipos de cáncer vesical son el de células escamosas y el adenocarcinoma. Otras lesiones malignas no uroteliales como los sarcomas, los tumores neuroendocrinos son extremadamente raros.<sup>4</sup>

En un análisis nacional, de acuerdo a cifras del INEGI, se reportó que el cáncer vesical no figuraba dentro de las primeras 10 causas de mortalidad asociada a cáncer; sin embargo, es aceptado que existe un subregistro de datos específicos en nuestro país.<sup>5</sup>

La incidencia y mortalidad del cáncer vesical es mayor en países desarrollados que en aquellos en vías de desarrollo; la única excepción es Egipto. La infección por *Schistosoma haematobium* se asocia a carcinoma de células escamosas de vejiga y es endémica en este país, por lo que la incidencia en hombres es de hasta 37.1 casos por 100,000 habitantes. Estos tumores suelen presentarse en estadios locales más avanzados.<sup>1,6</sup>

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de neoplasias vesicales son la exposición a tabaco y a aminas aromáticas. El primero aumenta de dos a seis veces el riesgo de desarrollar cáncer vesical y los trabajadores en contacto con pinturas, solventes, productos de impresión, alquitrán se encuentran en mayor.<sup>7</sup>

Existe polémica acerca de otros factores de riesgo, tales como el café y té. Hay datos inconsistentes en los estudios epidemiológicos por la presencia de factores confusores, como el tabaquismo que impiden realizar conclusiones. Lo que es aceptado es que la ingesta de una dieta sana, rica en frutas y vegetales disminuye el riesgo de formación de carcinoma urotelial.<sup>8</sup>

La inflamación crónica es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer vesical, específicamente el de células escamosas, ya sea con historia de infecciones de vías urinarias de repetición o con la presencia de catéteres urinarios. Otros factores de riesgo bien establecidos son la exposición a radioterapia, con un tiempo de latencia de 15 a 30 años y la ciclofosfamida.<sup>9,10</sup>

La fisiopatología del carcinoma urotelial incluye la exposición a agentes externos y la presencia de alteraciones genéticas, situación que apoya la teoría multifactorial del origen de la neoplasia. Se han identificado alteraciones en el cromosoma 9 y 17, que han permitido estudiar la fisiopatología del tumor. Algunos autores han postulado que la génesis de las lesiones no músculo-inva-



soras es diferente a los tumores invasores que suelen desarrollarse a partir del carcinoma *in situ* y esta progresión es un proceso que involucra múltiples alteraciones genéticas y vías moleculares.<sup>3</sup>

Los resultados de estas investigaciones facilitarán el estadiaje y la diferenciación de diversos tipos de tumores, lo que permitirá ofrecer tratamientos más específicos con menor morbilidad asociada.

### Presentación y evaluación

La presentación clínica más común es la hematuria macroscópica. La mayor parte de las ocasiones es asintomática. Se estima que aproximadamente 1.3% de los pacientes que completan el abordaje diagnóstico de microhematuria tienen una neoplasia vesical. Los tumores no músculo invasores no causan dolor vesical ni síntomas de tracto urinario inferior. En los pacientes que presentan síntomas urinarios, predominantemente de almacenamiento como frecuencia, urgencia y disuria, debe sospecharse la presencia de carcinoma *in situ*.<sup>4</sup>

El examen físico de estos pacientes suele ser normal, excepto en casos de tumores localmente avanzados, la exploración bimanual al momento de la resección transuretral revelará una tumoración dependiente de vejiga.

Todo paciente con hematuria macroscópica, habiendo descartado infección de vías urinarias, debe ser evaluado con estudios de urotomografía y cistos-

copía. La urotomografía debe de realizarse con un protocolo específico, que permita observar una fase de eliminación para detectar defectos de llenados en vía urinaria superior; se estima la coexistencia de tumores uroteliales de tracto urinario superior de 1 a 7% de acuerdo a las características de la lesión vesical.

La tomografía permite la visualización de órganos adyacentes y las características de los ganglios linfáticos pélvicos, lo que ayudará a realizar la estadiificación en caso de encontrar lesiones malignas. Sin embargo, la sensibilidad de la urotomografía para detectar neoplasias vesicales es menor, por lo que independientemente de los hallazgos en la tomografía, todo paciente debe ser sometido a una cistoscopia con el fin de visualizar la mucosa vesical y detectar alguna neoplasia.<sup>8</sup>

Es común encontrar adultos mayores con múltiples comorbilidades, que no tengan una función renal adecuada. Se sugiere calcular la depuración de creatinina para evitar efectos adversos con el uso de medio de contraste en la urotomografía.<sup>11</sup> Se recomienda una depuración mayor a 60 ml/ min. Aquellos pacientes que no cumplan este requisito pueden ser sometidos a la realización de un US renal y vesical para detectar hidronefrosis secundaria o lesiones vesicales.

Uno de los métodos más comúnmente difundidos para el diagnóstico de cáncer vesical es la toma de citologías urinarias.<sup>3,4,12</sup> No se recomienda

realizarlas con orina de la mañana, por la citolisis que existe. Tiene una sensibilidad mayor a 90% para detectar carcinoma *in situ*. Sin embargo, debe de realizarse al momento de la cistoscopia diagnóstica, de acuerdo a los hallazgos; por lo tanto, algunos centros recomiendan realizarla siempre al momento de la cistoscopia para tener un estudio basal.<sup>8</sup>

Actualmente no se recomienda realizar un tamizaje a la población para determinar la posible presencia de cáncer vesical. La baja incidencia de la enfermedad descarta esta posibilidad.<sup>4</sup> Recientemente se ha propuesto el uso de diversos marcadores urinarios para la detección de carcinoma urotelial, solo en pacientes con historia previa o alta sospecha de la enfermedad. Existen más de 30 tipos, la FDA (cita) ha aprobado el uso del BTA stat, ImmunoCyt, UroVysion etc., sin embargo, la sensibilidad y especificidad es muy variable, mostrando tasas altas de falsos positivos. Algunos autores han sugerido la combinación de varios marcadores, pero aún se consideran inadecuados para reemplazar a la cistoscopia. Ninguna asociación urológica ha recomendado el uso de estos marcadores en la práctica clínica.<sup>13,14</sup>

## Diagnóstico

El diagnóstico se realiza con el análisis histopatológico del tejido resecado durante la cistoscopia diagnóstica. Si du-

rante los estudios de imagen se observa claramente una lesión, el paciente puede ser enviado directamente a realización de resección transuretral de vejiga. La estadificación y clasificación de la lesión determinará el tratamiento óptimo.

Se debe realizar biopsia en frío de cualquier anomalía en la superficie de la mucosa vesical.<sup>3,4</sup> El carcinoma *in situ* se observa como una lesión aterciopelada, eritematosa, indistinguible de la áreas de inflamación inespecífica,<sup>3,8</sup> aunque en ocasiones no es visible a simple vista. Se recomienda tomar biopsias aleatorias de las paredes vesicales en caso de no visualizar tumor o al obtener citologías urinarias positivas para carcinoma urotelial.

Es de vital importancia definir la localización, tamaño, número y naturaleza de las lesiones observadas durante la cistoscopia. La extensión a áreas como el cuello vesical y los orificios uretrales debe especificarse para planear adecuadamente la RTUV.

Recientemente se ha propuesto realizar la cistoscopia con fluorescencia o usando imagen de banda delgada lo que ha permitido aumentar la tasa de detección de lesiones, especialmente de carcinoma *in situ*.<sup>15</sup> Además se ha demostrado una mejor tasa libre de recurrencia en el seguimiento a corto plazo posterior a RTUV con esta tecnología. Los costos del procedimiento se elevan con este tipo de terapias y no están disponibles en la mayor parte de los centros de Latinoamérica.

## Papel de la RTUV

La RTUV se lleva a cabo con anestesia regional o general y es la base del diagnóstico preciso y el tratamiento inicial de cualquier lesión vesical. Es un procedimiento de bajo riesgo quirúrgico, sin embargo, la valoración preoperatoria no debe omitirse pues usualmente estos pacientes presentan múltiples comorbilidades.

Se realiza para reseca todos los tumores visibles y permitir su evaluación histopatológica. Algunos autores recomiendan realizar exploración bimanual antes y después de la RTUV para determinar la existencia de enfermedad localmente avanzada. Sin embargo, no se ha definido la especificidad diagnóstica de esta maniobra, y el diagnóstico preciso se realiza con el estudio histopatológico del tejido.

Se recomienda reseca la base del tumor y enviarlo para estudio patológico por separado, para definir el grado de invasión a la pared vesical. Antes de concluir el procedimiento, se verifica la hemostasia y usualmente se deja cistoclasia a derivación. Cuando existe tumor en el trigono o cuello vesical y existe asociación de carcinoma *in situ* se recomienda realizar biopsias de la uretra prostática para descartar invasión.<sup>7,12</sup>

Las complicaciones asociadas al procedimiento suelen ser menores a 10%.<sup>16</sup> Las complicaciones mayores como perforación vesical o sangrado que requiere reintervención se presen-

tan en menos de 5% de los casos.<sup>3</sup> El síndrome post RTU es mucho más raro que en la resección de próstata y se maneja con corrección de la hiponatremia. Las complicaciones más comunes son las infecciosas.<sup>16</sup>

## Importancia de la segunda resección

El tratamiento definitivo del cáncer vesical es completamente diferente en la enfermedad no músculo invasora (Ta,T1) que en aquella con invasión a las capas profundas (T2,T3), por lo que el estadiaje correcto es básico: aquí radica la importancia de una segunda RTUV.<sup>7</sup>

Existen algunos casos donde la resección completa del tumor no es posible, debido al gran tamaño de la lesión, la localización o a complicaciones intraoperatorias que propicien la suspensión del procedimiento. Estos pacientes deben ser reintervenidos para completar la resección.<sup>8</sup> Sin embargo, se recomienda una segunda resección a las dos a seis semanas posterior a la primera RTUV en casos donde existan lesiones con invasión al tejido conjuntivo subepitelial (T1), lesiones epiteliales de alto grado (Ta) y ausencia de capa muscular en el material examinado. Esto permite realizar un estadiaje más preciso: diversas series han mostrado persistencia de la enfermedad posterior a la primera resección hasta en 50% de los pacientes y enfermedad músculo invasora hasta en 25% de los casos.<sup>3,4,17</sup>

## Estadificación

Desde el 2002,<sup>18</sup> se utiliza la nueva clasificación *Tumor Node Metastases* (TNM) para definir el estadio clínico y patológico del cáncer de vejiga. Es universal para cualquier tipo histológico.

## Archivo tnm.xls, hoja 1 y hoja 2

De acuerdo al momento en que se realiza el diagnóstico de carcinoma urotelial, la necesidad de estadificación es variable. Las lesiones Ta de bajo grado no requieren estudios de extensión, por la baja posibilidad de encontrar enfermedad extravesical. Todo paciente que en el material examinado de la RTUV se compruebe enfermedad músculo invasora debe ser estadificado para: evaluar la extensión local del tumor, detectar metástasis a ganglios linfáticos y a otros órganos, y descartar tumores sincrónicos de tracto urinario superior.<sup>12</sup>

Como se mencionó, los pacientes deben ser sometidos a Urotomografía de pelvis y abdomen, así como tomografía simple de tórax. El gammagrama óseo sólo está indicado en pacientes con síntomas específicos y aquellos con elevación de la fosfatasa alcalina.<sup>12</sup> Una alternativa para los pacientes con alergia al contraste yodado es la resonancia magnética con gadolinio, sin embargo, se ha asociado a eventos adversos como la fibrosis sistémica nefrogénica.<sup>11</sup>

Después de realizar el estadiaje completo se recomienda una valoración preoperatoria minuciosa para definir que pacientes pueden ser sometidos a tratamiento quirúrgico radical. Esto se realiza con estudios bioquímicos y evaluación cardiovascular. Desafortunadamente la mayor parte de los adultos mayores tienen múltiples comorbilidades que complica la decisión del tratamiento radical.

## Tratamiento de enfermedad no músculo invasora

Posterior a la resección, habiendo descartado invasión a nivel de la capa muscular, el paciente debe someterse a vigilancia endoscópica seriada.<sup>4</sup> La peculiaridad de estos tumores es la alta tasa de recurrencia, ha sido descrita hasta en 50% de los casos.<sup>4,7</sup> Sin embargo, diversas alternativas intravesicales han probado una disminución en la tasa de recurrencia y progresión.

La quimioterapia intravesical postoperatoria con mitomicina C ha demostrado una reducción en recurrencias en aproximadamente 11%, sobretodo en lesiones papilares únicas.<sup>3,4</sup> La perforación vesical es una contraindicación. La dosis recomendada es de 40 mg, por un tiempo aproximado de 120 minutos.<sup>9</sup>

En los pacientes con lesiones múltiples, presencia asociada de carcinoma *in situ* y recurrencias previas se debe valorar el uso de Bacilo de Calmette-

Guerin (BCG) intravesical como inmunoterapia.<sup>3,4,7</sup> Desafortunadamente, los adultos mayores tienen contraindicaciones como inmunosupresión, pobre estado general y enfermedad hepática grave que impiden el uso de esta modalidad de tratamiento. Además, otros estudios han mostrado menor respuesta a tratamiento intravesical con BCG en población mayor de 80 años, en comparación con pacientes menores a 70 años.<sup>19</sup>

A pesar del tratamiento local, con la RTUV y la adyuvancia intravesical, muchos casos de lesiones no músculo invasoras progresan y aumenta el riesgo de mortalidad. Los pacientes con enfermedad de alto grado, tumores mayores a 3 cm, carcinoma *in situ* asociado y recurrencia a pesar de tratamiento intravesical se benefician al ser sometidos a "cistectomía temprana".<sup>12</sup>

### Tratamiento definitivo de enfermedad músculo invasora

El estándar de tratamiento en enfermedad músculo invasora es la cistectomía radical con linfadenectomía pélvica.<sup>12</sup> Sin embargo, la supervivencia global es aproximadamente de 50% a cinco años. Por lo que se han realizado múltiples estudios para analizar el papel de la quimioterapia adyuvante y neoadyuvante, con conclusiones que aún no han sido adoptadas por la mayor parte de los clínicos.<sup>20,21</sup> La quimioterapia neoadyuvante en base a cisplatino mejora la

supervivencia global pero está contraindicada en pacientes con falla renal y pobre estado físico (ECOG  $\geq$  2).<sup>20</sup>

La opción quirúrgica incluye la realización de cistectomía radical con linfadenectomía pélvica y reconstrucción de la vía urinaria. Debe incluir la remoción de los órganos adyacentes como el uréter distal, la próstata, vesículas seminales; útero y anexos en la mujer.<sup>8, 12</sup> La extensión de la linfadenectomía no ha sido definida pero debe incluir al menos el tejido linfático de la pelvis hasta los vasos ilíacos comunes.<sup>12</sup> Se ha demostrado que el pronóstico es superior en pacientes sometidos al procedimiento en los primeros 90 días posteriores al diagnóstico.<sup>22</sup>

Se ha demostrado una asociación entre la presencia de comorbilidades y los resultados de la cistectomía, por lo que es de vital importancia analizar el estado general de salud antes de recomendar la opción quirúrgica.<sup>19</sup> La cistectomía está asociada a mayor tasa de complicaciones y a muerte no cáncer específica en pacientes mayores de 80 años.<sup>23</sup> Además, se ha reportado en estudios retrospectivos, que en los pacientes mayores a 75 años es menos probable la realización de cistectomía radical.<sup>19,24</sup> De cualquier forma se recomienda no tomar la decisión de realizar o no un tratamiento radical en base a la edad, sino a las condiciones del paciente mediante un equipo multidisciplinario de especialistas.<sup>24,25</sup>

El tipo de reconstrucción de la vía urinaria depende de las condiciones generales del paciente y sobretodo de la función

renal; se recomienda la reconstrucción ortotópica de vejiga con intestino delgado en pacientes con tasa de filtración glomerular >60 ml/min. Aún en centros de alto volumen, la derivación ortotópica rara vez es realizada en pacientes mayores de 80 años, para disminuir la posibilidad de complicaciones postquirúrgicas.<sup>3, 19, 24</sup>

Actualmente ningún estudio clínico que apoya el uso sistemático de quimioterapia posterior a cirugía radical, por lo que solo se recomienda su uso en ensayos clínicos.<sup>12</sup>

### Opciones en pacientes no aptos para cirugía radical o con tumores irresecables

La cistectomía parcial con linfadenectomía puede ser una alternativa en pacientes no aptos para cistectomía radical con tumores únicos en fondo y domo vesical,<sup>8, 26</sup> sin embargo, además del riesgo de recurrencias sistémicas, existe la probabilidad de recurrencias vesicales, a diferencia de aquellos sometidos a cistectomía radical. El uso de adyuvancia debe valorarse en estos pacientes, y no debe ser considerado como el estándar de tratamiento.

Se han descrito otras modalidades de tratamiento conocidas como "preservadoras de vejiga", como la RTUV

radical más algún tratamiento adyuvante. Sin embargo, debe aclararse que la RTUV no es el tratamiento definitivo de ningún tumor músculo invasor. Tampoco la quimioterapia como única modalidad es opción. Se recomienda ofrecer manejo multimodal a pacientes que no acepten cirugía radical, o en aquellos no aptos para cirugía radical. Las opciones incluyen la combinación de RTUV, quimioterapia y/o radioterapia externa.<sup>12</sup>

La radioterapia externa solo se debe considerar como opción terapéutica en pacientes no aptos para cirugía radical, en tratamientos multimodales preservadores de vejiga o para paliación de hematuria intratable.<sup>12</sup>

### Tratamiento de enfermedad metastásica

Aproximadamente 50% de los pacientes con enfermedad músculo invasora, sometidos a cistectomía radical, presentarán recaída de la enfermedad a cinco años. La mayor parte será a distancia.<sup>8</sup> El tratamiento depende del estado general del paciente, siendo la quimioterapia en base a cisplatino la opción que prolonga la supervivencia en aproximadamente 5-20% a cinco años. Los pacientes con depuración de creatinina menor a 60 ml/min pueden recibir quimioterapia en base a carboplatino, con menor respuesta.

## Referencias bibliográficas

1. Ploeg M, Aben KKH, Kiemeny LA. "The present and future burden of urinary bladder cancer in the world". *World J Urol* 2009. 27:289-293.
2. American Cancer Society: Bladder cancer detailed guide. <http://www.cancer.org/cancer/bladdercancer/detailedguide/bladder-cancer-key-statistics> Accesado en febrero de 2013.
3. Scardino P, Marston Linehan W, Zelefsky M, et al. *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. EUA. Baltimore. Lippicott Williams & Wilkins: 2011.
4. Craig Hall M, Chang SS, et al. "Guideline for the Management of Nonmuscle Invasive Bladder". *Cancer: (StagesTa, T1, and Tis)*: 2007. Update. American Urological Association. 2007.
5. Aldaco-Sarvide F, Pérez-Pérez P, Cervantes-Sánchez G, et al. "Mortalidad por cáncer en México 2000-2010: el recuento de los daños". *Gaceta Mexicana de Oncología*. 11(6): 371-379.
6. El-Sebaie M, Zaghloul MS, Howard G, et al. "Squamous cell carcinoma of the bilharzial and non-bilharzial urinary bladder: a review of etiological features, natural history, and management". *Int J Clin Oncol*. 2005;10(1):20-25.
7. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou J, Rouprêt M. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). European Association of Urology Web Site. Accesado en febrero de 2013.
8. Wein A, Kavoussi L, Novick A, et al. "Campbell-Walsh". *Urology*. EUA. Philadelphia. Elsevier Saunders: 2012.
9. Stein JP, Skinner EC, Boyd SD, et al. "Squamous cell carcinoma of the bladder associated with cyclophosphamide therapy for Wegener's granulomatosis: a report of 2 cases". *J Urol*. 1993; 149(3):588-589.
10. Lagwinski N, Thomas A, Stephenson AJ, et al. "Squamous cell carcinoma of the bladder: a clinicopathologic analysis of 45 cases". *Am J Surg Pathol*. 2007; 31(12):1777-1787.
11. Nicholas BA, Vricella GJ, Smith M, et al. "Contrast-induced nephropathy and nephrogenic systemic fibrosis: minimizing the risk". *Can J Urol*. 2012 Feb; 19(1):6074-80.
12. Stenzl A, Witjes JA, Compérat E, et al. Guidelines on Bladder Cancer Muscle-invasive and Metastatic. European Association of Urology Web Site. Accesado en febrero de 2013.
13. Van Rhijn BW, Van der Poel HG, Van der Kwast TH. "Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review". *Eur Urol*. Jun 2005;47(6):736-48.
14. Halling KC, King W, Sokolova IA, et al. "A comparison of BTA stat, hemoglobin dipstick, telomerase and Vysis UroVysion assays for the detection of urothelial carcinoma in urine". *J Urol*. May 2002;167(5):2001-6.
15. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, et al. "Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies". *Eur Urol* 2010 Apr;57(4):595-606.
16. Taneja S. *Complications of Urologic Surgery*. EUA: Saunders. 4<sup>th</sup> edition.

17. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder Cancer. www.nccn.org. Acceso en febrero de 2013.
18. Greene LF, Page DL, Fleming D, et al. *American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual*. 6<sup>th</sup> ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2002.
19. Tailor JA, Kuchel GA. "Bladder cancer in the elderly: clinical outcomes, basic mechanisms, and future research direction". *Nat Clin Pract Urol*. 2009; 6(3): 135-144
20. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant Chemotherapy in Invasive Bladder Cancer: Update of a Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data. *European Urology* 48 (2005) 202-206.
21. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant Chemotherapy in Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data *European Urology* 48 (2005) 189-201.
22. Sánchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, et al. "An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma". *J Urol* 2003 Jan;169(1):110-5
23. Miller DC, Taub DA, Dunn RL, et al. "The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy". *J Urol*. 2003 Jan; 169(1):105-9.
24. Shariat S, Milowsky M, Droller, MJ. "Bladder cancer in the elderly". *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 27 (2009) 653-667.
25. Froehner M, Brausi M, Herr HW. "Complications Following Radical Cystectomy for Bladder Cancer in the Elderly". *European Urology* 56 (2009) 443-454.
26. Knoedler JJ, Boorjian SA, Kim P, et al. "Does partial cystectomy compromise oncologic outcomes for patients with bladder cancer compared to radical cystectomy? A matched case-control analysis". *J Urol*. 2012;188(4):1115-9.



# Cáncer renal en el adulto mayor

FRANCISCO RODRÍGUEZ COVARRUBIAS  
FERNANDO B. GABILONDO NAVARRO

**E**l promedio de edad al diagnóstico del cáncer de células renales (CCR) es de 65 años y el aumento global en la expectativa de vida ha permitido que un mayor número de personas sean diagnosticadas con masas renales.

En países europeos cerca de 40% de pacientes con CCR tienen 75 años o más. En los adultos mayores se recomienda que ante el diagnóstico de un tumor renal, se valore el estado de comorbilidad exhaustivamente, ya que este aspecto es determinante para tomar decisiones y es un factor pronóstico de supervivencia en este grupo poblacional. Para el diagnóstico, la Tomografía Axial Computarizada con contraste intravenoso es el estudio de elección. Particularmente, en los adultos mayores es de suma relevancia determinar previamente la función renal. La cirugía es la modalidad

estándar para el tratamiento curativo del CCR. Recientemente se ha demostrado que la nefrectomía parcial es la mejor opción ya que permite un control oncológico equivalente al de la cirugía radical y brinda mejores resultados funcionales incluso en personas mayores de 75 años.

## Epidemiología

### *Características demográficas*

En las últimas dos décadas la incidencia del CCR se ha incrementado. En 2010 constituyó 3% de las neoplasias en Estados Unidos<sup>1</sup> con 58,240 casos nuevos y 13,040 muertes.<sup>1</sup> En comparación con la década de los 70, estas cifras representan un incremento de cinco veces el número de nuevos casos y dos veces en

la mortalidad.<sup>2</sup> De acuerdo a la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) en el año 2008 en México el CCR ocupó el 15° lugar (2.8% de las neoplasias malignas), con 3,595 nuevos casos diagnosticados y 1,892 casos muertes por cáncer.<sup>3</sup>

Aunque el promedio de edad al momento del diagnóstico del CCR es de 65 años,<sup>4</sup> el aumento global en la expectativa de vida ha permitido que un mayor número de personas sean diagnosticadas con masas renales. De hecho, según reportes de países europeos, en el año 2008 cerca de 40% de los pacientes con CCR tenían 75 años de edad o más.<sup>5</sup>

En nuestros días 60% de los tumores renales son detectados en ausencia de síntomas y en etapas tempranas, lo cual se conoce como "migración de estadio" ya que en épocas anteriores solo 10% de los casos eran detectados incidentalmente.<sup>6</sup> No obstante, el número total de casos continúa en aumento<sup>7</sup> y los factores involucrados parecen ser la hipertensión, la obesidad y el tabaquismo.<sup>8</sup> Paradójicamente, se ha demostrado una disminución de 6.9% en la tasa de mortalidad de 1990 a 2006,<sup>9</sup> lo cual sugiere que la detección de tumores incidentales podría tener un impacto benéfico en la supervivencia.

### *Factores de riesgo*

Existen cuatro factores que podrían estar involucrados en el desarrollo del

CCR: familiar, tabaquismo, obesidad e hipertensión. El antecedente de un familiar en primer grado con CCR incrementa el riesgo drásticamente. El consumo de más de 20 cigarrillos diarios conlleva un riesgo relativo (RR) de 1.5 a 2.0;<sup>10,11</sup> y tener un índice de masa corporal (IMC) de 25 a 30 conlleva un RR de 1.5 y un IMC  $\geq$  30 un RR de 2.5.<sup>12</sup> Por otra parte, la hipertensión implica un RR de 1.75.<sup>13</sup>

### **Cuadro clínico**

En las últimas décadas, un número importante de casos de CCR ha sido diagnosticado de manera incidental, por lo que la información de la historia clínica y exploración física puede ser limitada.<sup>6</sup> No obstante, en países en vías de desarrollo se siguen detectando tumores de grandes dimensiones o en etapas localmente avanzadas que pueden presentar datos clínicos relevantes como hematuria (microscópica o macroscópica), dolor lumbar o incluso una masa abdominal palpable. El antecedente familiar de CCR relacionado con neoplasias del sistema nervioso central puede sospecharse la enfermedad de von Hippel-Lindau que es un síndrome con heterogeneidad clínica y cuya forma de herencia es autosómica dominante.<sup>33</sup> Otros síntomas sistémicos (fiebre, pérdida de peso, fatiga, tos o adenopatías), apoyan la posibilidad de enfermedad avanzada.

En los adultos mayores se recomienda que, además de la evaluación

clínica necesaria para el diagnóstico y etapificación de un tumor renal, se valore de manera exhaustiva el estado de comorbilidad de los pacientes, ya que este aspecto es determinante para tomar decisiones terapéuticas acertadas.<sup>4</sup> Además de indicar el estado de salud de un paciente, el Índice de Comorbilidad de Charlson<sup>14</sup> es un factor pronóstico de supervivencia en adultos mayores con CCR.<sup>15,16</sup> Probalmente la forma más adecuada de evaluar integralmente a este grupo de pacientes sea mediante sesiones "oncogeríatras".

## Diagnóstico

### *Laboratorio*

Inicialmente permite evaluar el estado basal del paciente, incluyendo la función renal. El detectar anemia, alteración en las pruebas de funcionamiento hepático y/o incremento de deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, trombocitosis y calcio, pueden indicar enfermedad avanzada e incluso tener un papel pronóstico en pacientes con CCR metastásico.<sup>17</sup>

### *Estudios de imagen*

#### Tomografía axial computarizada

La tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen y pelvis, multifase, con contraste intravenoso (I.V.) es el

estudio de elección, ya que tiene una sensibilidad cercana a 100% y especificidad de 95% para la detección de tumores mayores a 15 mm.<sup>18</sup> Un incremento de 15 a 20 unidades Hounsfield (coeficiente de "atenuación") entre la fase simple y la nefrográfica es compatible con CCR.<sup>7</sup> En los adultos mayores es aún más relevante determinar la función renal antes del estudio y saber si el paciente consume medicamentos que pudieran incrementar el riesgo de nefrotoxicidad al administrarse de manera concomitante con el contraste I.V. como la metformina.

### Resonancia magnética nuclear

Es una alternativa a la TAC ya que puede utilizarse en pacientes no aptos para el uso de contraste I.V. o en caso de duda respecto a la anatomía vascular. Sin embargo, recientemente se ha identificado que el gadolinio tiene el potencial riesgo de toxicidad en pacientes con insuficiencia renal crónica previa,<sup>16</sup> razón por la que, en estos casos, el estudio ideal sigue siendo controvertido. Otra limitante para el uso de resonancia magnética en adultos mayores es la presencia de dispositivos metálicos permanentes como marcapasos o prótesis articulares. Los estudios de imagen de mayor utilidad en CCR se resumen en el cuadro 1.

Cuadro 1. Estudios de imagen para la evaluación del cáncer renal

Estudio	Ventajas	Desventajas	Radiación
TAC sin contraste	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Rápida</li> <li>– Económica</li> <li>– Sin riesgos secundarios al medio de contraste</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Resolución limitada</li> <li>– Sin “atenuación”</li> <li>– Poca utilidad en tumores no corticales</li> </ul>	Sí
Ultrasonido	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Costo accesible</li> <li>– Permite distinguir quistes de tumores sólidos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pocos detalles anatómicos</li> <li>– Sensibilidad limitada en tumores isoecóicos</li> <li>– Dependiente del operador</li> </ul>	No
TAC abdominal trifásica	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Alta sensibilidad y especificidad</li> <li>– Resolución anatómica excelente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Contraindicada en caso de falla renal</li> <li>– Precaución en pacientes que tomen metformina</li> <li>– Hidratación previa y maniobras de “protección” renal en caso de TFG 30-40</li> </ul>	Sí
RMN con gadolinio	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Alta sensibilidad</li> <li>– Resolución anatómica excelente</li> <li>– Alternativa en caso de falla renal leve</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Costo elevado</li> <li>– Prolongado</li> <li>– Contraindicada en presencia de dispositivos metálicos permanentes</li> <li>– Riesgo de toxicidad y de fibrosis sistémica nefrogénica si la TFG &lt; 30</li> </ul>	No
PET/CT	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ninguna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Experimental en CCR</li> <li>– Beneficio no comprobado</li> <li>– Detalles anatómicos limitados</li> <li>– No indicado en la evaluación inicial de tumores renales</li> </ul>	Sí

Abreviaturas: TFG, Tasa de filtración glomerular; PET/CT, Tomografía con emisión de positrones

### Otros estudios

La radiografía de tórax puede ser suficiente para descartar metástasis pulmonares. Estudios adicionales como la TAC de tórax y cráneo y gammagrafía ósea son necesarios cuando existen manifestaciones clínicas compatibles con enfermedad metastásica a distancia o en caso de tumores >7 cm, evidencia de adenopatías retroperitoneales, invasión vascular o a órganos contiguos.<sup>20</sup>

### Biopsia renal

En décadas previas no se utilizaba de manera rutinaria la biopsia por vía percutánea por la poca exactitud diagnóstica que le era atribuida y por el temor de "siembra" de células tumorales en el trayecto de punción. En la actualidad, ésta alcanza una sensibilidad de 90% y el riesgo de complicaciones es bajo ya que generalmente se lleva a cabo de forma guiada por estudios de imagen.<sup>21</sup> Las indicaciones clásicas incluyen la sospecha de masas renales no malignas (abscesos) o tumores sólidos de otra estirpe (linfoma o metástasis). Estas se han expandido ya que en caso de un trata-

miento de invasión mínima o vigilancia activa, se recomienda obtener tejido para comprobación histopatológica. Esta estrategia es de particular importancia en los adultos mayores ya que son ellos los candidatos ideales para estas últimas modalidades.

### Clasificación histológica

El CCR constituye 90% de las neoplasias sólidas del riñón. El grado nuclear se asigna mediante la clasificación de Fuhrman. De acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud existen tres subtipos histológicos principales: células claras (80-90% de los casos), papilar (10-15%) y cromóforo (4-5%) sin que existan diferencias significativas en el pronóstico.<sup>22</sup>

### Etapificación

La clasificación TNM 2009 (Tumor, Node, Metastasis) de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) es la más recomendada para la correcta etapificación del CCR<sup>23</sup> y se detalla en el cuadro 2.

Cuadro 2. Clasificación TNM 2009 de la UICC para la etapificación del CCR

T Tumor primario			
TX El tumor primario no puede ser evaluado			
T0 Sin evidencia de tumor primario			
T1 Tumor <7 cm de diámetro mayor limitado al riñón			
T1a Tumor <4 cm de diámetro mayor			
T1b Tumor >4 cm pero < 7 cm de diámetro mayor			
T2 Tumor >7 cm de diámetro mayor limitado al riñón			
T2a Tumor >7 cm pero ≤ 10cm de diámetro mayor			
T2b Tumor >10 cm limitado al riñón			
T3 Tumor que se extiende a la vena renal o tejido perirrenal pero no a la glándula suprarrenal ni más allá de la fascia de Gerota			
T3a Tumor que se extiende de manera gruesa a la vena renal o sus tributarias (pared muscular) o a la grasa perirrenal o al seno renal			
T3b Tumor que invade la vena cava por debajo del diafragma			
T3c Tumor que invade la vena cava o su pared por arriba del diafragma			
T4 Tumor que invade más allá de la fascia de Gerota o a la glándula suprarrenal contigua			
N Ganglios linfáticos regionales			
NX Ganglios linfáticos regionales no valorables			
N0 Ganglios linfáticos regionales sin metástasis			
N1 Metástasis en un solo ganglio linfático regional			
N2 Metástasis en más de un ganglio linfático regional			
M Metástasis distantes			
M0 No hay metástasis distantes			
M1 Sí hay metástasis distantes			
Etapas TNM			
Etapa I	T1	N0	M0
Etapa II	T2	N0	M0
Etapa III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Etapa IV	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N2	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

## Tratamiento Enfermedad localizada

### *Cirugía*

Es la modalidad estándar para el tratamiento curativo del CCR. Recientemente se ha demostrado que la nefrectomía parcial (o cirugía preservadora de nefronas) es la mejor opción ya que permite un control oncológico equivalente al de la cirugía radical y brinda mejores resultados funcionales.<sup>24,25,26</sup> Un estudio reciente comparó de manera retrospectiva la evolución de 7,524 pacientes de 75 años de edad o mayores con CCR no metastásico tratados quirúrgicamente, encontrando que los que fueron tratados con nefrectomía parcial tuvieron menor riesgo de insuficiencia renal y de mortalidad en comparación con los que fueron tratados con nefrectomía radical.<sup>27</sup> Esta última se recomienda para aquellos tumores no aptos para nefrectomía parcial, ya sea por el grado de invasión local o por dificultad técnica. Ambas alternativas pueden realizarse por vía abierta o laparoscópica, con tasas de curación similares.<sup>28</sup> En los adultos mayores hay que considerar que la morbilidad posoperatoria puede alcanzar 40% y que la estancia hospitalaria puede ser prolongada ( $12.9 \pm 7.8$  días).<sup>4</sup>

### *Invasión mínima*

Las alternativas son radio-frecuencia, crío-ablación, ablación con láser y ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU). Se recomiendan en pacientes

de edad avanzada, con riesgo de CCR multifocal (enfermedades hereditarias), tumores bilaterales o riñón único. No obstante, la probabilidad de progresión local con estas modalidades es superior que con la cirugía<sup>28</sup> y los resultados a largo plazo no han sido evaluados, por lo que no pueden considerarse modalidades terapéuticas de primera línea.

### *Vigilancia*

Es una opción para el manejo de masas pequeñas sin evidencia de invasión local y poco potencial metastásico. La estrategia recomendada incluye biopsia percutánea de la masa, vigilancia estrecha y cirugía en caso de existir evidencia de progresión.<sup>28</sup> Ésta puede ser una opción válida principalmente en pacientes de edad avanzada y múltiples comorbilidades.<sup>27</sup>

## Enfermedad metastásica

### *Cirugía*

En estos casos, solo es paliativa y debe acompañarse de terapia sistémica. El objetivo principal es limitar en lo posible algunas manifestaciones de enfermedad avanzada como hematuria incontrolable o dolor intenso. Esta combinación mejora la supervivencia en comparación a la terapia sistémica sola.<sup>28</sup> La resección de metástasis debe realizarse siempre y cuando sea técnicamente factible y el paciente cuente con

un buen estado de desempeño, ya que puede mejorar la supervivencia.<sup>28</sup>

### *Terapia sistémica*

La terapia blanco con anti-angiogénicos (p. ej. inhibidores de tirosin-cinasa) se asocia con mejoría en la supervivencia de pacientes con enfermedad avanzada. Se recomienda utilizar esquemas de primera y segunda línea para obtener mejores resultados.<sup>28</sup> Un estudio reciente evaluó la seguridad y eficacia del tratamiento con Everolimus en pacientes  $\geq 65$  años con CCR metastásico. La tolerancia al medicamento fue satisfactoria, ya que pocos casos presentaron toxicidad grado 3 o 4.<sup>29</sup> Además se encontró que, en comparación con placebo, este agente mejoró la supervivencia libre de progresión.<sup>29</sup>

### **Pronóstico**

Los factores involucrados en la supervivencia de pacientes con CCR se dividen en anatómicos, histológicos, clínicos y

moleculares. Los anatómicos se evalúan mediante el sistema TNM. Los histológicos incluyen el grado nuclear, el subtipo histológico, la presencia de diferenciación sarcomatoide,<sup>30</sup> invasión linfo-vascular, necrosis e invasión a sistemas colectores. Los clínicos comprenden el estado de desempeño, presencia de síntomas, caquexia, anemia, trombocitosis<sup>31</sup> y la recurrencia temprana después de tratamiento con intento curativo.<sup>32</sup> Los marcadores moleculares no tienen mayor exactitud que los factores antes mencionados y no se recomiendan para uso clínico.<sup>28</sup>

En nuestra institución se evaluaron los resultados del tratamiento quirúrgico en 345 pacientes con CCR.<sup>31</sup> Los factores pronósticos más importantes fueron el tamaño del tumor (RR 1.07), grado nuclear (RR 1.66), trombocitosis (RR 2.56), invasión ganglionar (RR 4.66) y metástasis (RR 5.41).<sup>31</sup> De acuerdo a la etapa patológica, la supervivencia a cinco y 10 años fue de 97.6 y 97.6% en etapa I; 75.3 y 63.8% en etapa II; 62.3 y 55.5% en etapa III; y 16.5 y 11.0% en etapa IV ( $p < 0.0001$ ).<sup>31</sup>

### **Referencias bibliográficas**

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. "Cancer Statistics, 20CA". *Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300.
2. DeCastro GJ, McKiernan JM. "Epidemiology, clinical staging, and presentation of renal cell carcinoma". *Urol Clin N Am* 2008; 35: 581-92.
3. Globocan 2008, Fast Stats. Información disponible en línea en: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=484>.
4. Brassart E, Lebdaï S, Berger J, Traore S, Bernhard JC, Fardoun T, et al. "Overall mortality after radical nephrectomy in patients aged



- over 80 years with renal cancer: a retrospective study on preoperative prognostic factors". *Int J Urol* 2012; 19: 626-32.
5. Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2010. Información disponible en línea en: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/).
  6. Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C. "Incidental renal cell carcinoma—age and stage characterization and clinical implications: study of 1092 patients (1982-1997)". *Urology* 2000; 56: 58-62.
  7. Hock LM, Lynch J, Balaji KC. "Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the United States: an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data". *J Urol* 2002; 167: 57-60.
  8. Chen DYT, Uzzo RG. "Evaluation and management of the renal mass". *Med Clin N Am* 2011; 95: 179-189.
  9. Jemal A, Ward E, Thun M. "Declining death rates reflect progress against cancer". *PLoS One* 2010; 5: e9584.
  10. Vineis P, Alavanja M, Buffler P, Fontham E, Franceschi S, et al. "Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence". *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 99-106.
  11. Parker AS, Cerhan JR, Janney CA, Lynch CF, Cantor KP. "Smoking cessation and renal cell carcinoma". *Ann Epidemiol* 2003; 13: 245-51.
  12. Calle EE, Kaaks R. "Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms". *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 579-97.
  13. Grossman E, Messerli FH, Boyko V, Goldbourt U. "Is there an association between hypertension and cancer mortality?" *Am J Med* 2002; 112: 479-86.
  14. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. "A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation". *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-383.
  15. O'Connor KM, Davis N, Lennon GM, Quinlan DM, Mulvin DW. "Can we avoid surgery in elderly patients with renal masses by using the Charlson comorbidity index?" *BJU Int* 2009; 103: 1492-1495.
  16. Santos Arrontes D, Fernández Aceñero MJ, García González JI, Martín Muñoz M, Paniagua Andrés P. "Survival analysis of clear cell renal carcinoma according to the Charlson comorbidity index". *J Urol* 2008 Mar; 179: 857-861.
  17. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, et al. "Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma". *J Clin Oncol* 1999; 17: 2530-40.
  18. Bach AM, Zhang J. "Contemporary radiologic imaging of renal cortical tumors". *Urol Clin N Am* 2008; 35: 593-604.
  19. Ledneva E, Karie S, Launay-Vacher V, Janus N, Deray G. "Renal safety of gadolinium-based contrast media in patients with chronic renal insufficiency". *Radiology* 2009; 250: 618-28.
  20. Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, Bolger GB, Boston B, et al. "NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer". *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7: 618-30.
  21. Lane BR, Samplaski MK, Herts BR, Zhou M, Novick AC, et al. "Renal mass biopsy—a renaissance?" *J Urol* 2008; 179: 20-7.

22. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, (eds). *Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon, France: IARC Press; 20p. 7.
23. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). *TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer*. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009: pp. 255-257.
24. Uzzo RG, Novick AC. "Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes". *J Urol* 2001; 166: 6-18.
25. Rodríguez-Covarrubias F, Gabilondo B, Borgen JL, Gabilondo F. "Partial nephrectomy for renal tumors using selective parenchymal clamping". *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 43-46.
26. López-Garibay LA, Cendejas-Gómez JJ, Rodríguez-Covarrubias F, Gómez-Conzatti A, Gabilondo-Navarro F, Sotomayor-de-Zavaleta M. "Función renal a largo plazo en pacientes con cáncer de células renales tratados quirúrgicamente: comparación entre nefrectomía radical y parcial". *Rev Invest Clin* 2013; 65: 7-11.
27. Sun M, Bianchi M, Trinh QD, Hansen J, Abdollah F, Hanna N, et al. "Comparison of partial vs radical nephrectomy with regard to other-cause mortality in T1 renal cell carcinoma among patients aged  $\geq 75$  years with multiple comorbidities". *BJU Int* 2013; 111: 67-73.
28. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, et al. "EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update". *Eur Urol* 2010; 58: 398-406.
29. Porta C, Calvo E, Climent MA, Vaishampayan U, Osanto S, Ravaud A, et al. "Efficacy and safety of everolimus in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: an exploratory analysis of the outcomes of elderly patients in the RECORD-1 Trial". *Eur Urol* 2012; 61: 826-833.
30. Rodríguez-Covarrubias F, Castillejos-Molina R, Sotomayor M, Méndez-Probst CE, Gómez-Alvarado MO, Uribe UN, Gabilondo F, Feria BG. "The impact of lymph node invasion and sarcomatoid differentiation in the survival of patients with locally advanced renal cell carcinoma". *Urol Int* 2010; 85: 23-9.
31. Gómez-Alvarado MO, Rodríguez-Covarrubias F, Sotomayor M, Castillejos-Molina R, Gabilondo F, Feria BG. "Factores pronósticos en carcinoma de células renales tratado quirúrgicamente: análisis de una cohorte de 345 casos". *Rev Invest Clin* 2011; 63: 12-17.
32. Rodríguez-Covarrubias F, Gómez-Alvarado MO, Sotomayor M, Castillejos-Molina R, Méndez-Probst CE, Gabilondo F, Feria BG. "Time to recurrence after nephrectomy as a predictor of cancer-specific survival in localized clear-cell renal-cell carcinoma". *Urol Int* 2011; 86: 47-52.
33. Uscanga-Yepez J, Rodríguez-Covarrubias F, Morales J, Granados J, Gabilondo-Navarro F. "Tratamiento quirúrgico del carcinoma de células renales en la enfermedad de von Hippel-Lindau". *Rev Invest Clin* 2013; 65: 318-322.

# Cáncer de próstata

RICARDO ALONSO CASTLLEJOS MOLINA  
EDUARDO RAZÓN GUTIÉRREZ  
FERNANDO B. GABILONDO NAVARRO

**E**n México, el cáncer de próstata (CaP) (tumor maligno no cutáneo más común en el hombre en el mundo occidental), es la neoplasia, más frecuente en mayores de 50 años y la tercera causa de muerte después de cáncer pulmonar y gástrico. En 2008 se reportaron 14,957 casos malignos de los cuales 5,938 fueron defunciones.

Se diagnostican: 36.3% de ellos entre los 60 y 69 años y 31.6% entre los 70 y 79. La edad promedio es de 67 años y 63% se detecta después de los 65.

En Estados Unidos de América (EUA), cada año, se encuentran 250 mil casos nuevos y 27 mil muertes. La mitad de los casos son en la raza afroamericana, blancos e hispanoamericanos ocupan la segunda y tercera posición.

La posibilidad de padecer CaP es de 17% y 3% de morir. Con la introducción de

la determinación del Antígeno Prostático Específico (APE), a mediados de los años ochenta se incrementó la tasa de diagnósticos en etapas tempranas y se redujo la mortalidad, hasta 1995, en 20% anual; 10% hasta el 2003 y desde ese mismo año a la fecha las cifras han sido estables.

Actualmente el APE es una herramienta de fácil acceso, indispensable en el abordaje inicial, que ha jugado un rol determinante en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con CaP. Se consideran tres factores pronósticos fundamentales: la edad, hombres menores de 50 años tienen un riesgo aproximado de 1% y los mayores de 80 años, de 10%. Así, entre 70 y 80% de los tumores, al momento del diagnóstico, se encuentran confinados a la próstata. El Gleason (grado de diferenciación del CaP): entre 75 y 80% de los tumores son

moderadamente diferenciados (Gleason siete).

### Factores de riesgo

La evidencia epidemiológica sugiere que el desarrollo de CaP tiene un componente definitivo: la edad (>55), y la herencia familiar influye en 10% de los casos. Los hombres con familiares de primer orden afectados (abuelo, padre o hermano) tienen aproximadamente entre dos y tres veces mayor riesgo, que aumenta cinco veces si existe más de un familiar afectado. También tienen impacto los antecedentes familiares de cáncer de mama, ovario y útero. Además, del grupo racial, ya que es más frecuente en los sujetos afroamericanos y menos frecuente en los asiáticos.<sup>1</sup>

Además, se han detectado numerosos genes implicados en el desarrollo de CaP por lo que se considera una enfermedad poligénica. El más estudiado e identificado es el HCP1, un gen autosómico dominante, con alta penetrancia, que codifica la proteína Rancel, con capacidad antiviral y proapoptótica, que se ha encontrado en numerosos casos de CaP.

También se ha asociado (evidencia epidemiológica) a infecciones y a procesos inflamatorios crónicos por mecanismos similares a los descritos en órganos como el esófago, el pulmón, el estómago, la vejiga y el hígado; sin embargo, existen otros estudios donde se demuestra que la respuesta inflamato-

ria puede ser un mecanismo de defensa protector por la intermediación de macrófagos, linfocitos T, y citocinas.

Desde el punto de vista hormonal, se le ha relacionado, tanto con los andrógenos como con los estrógenos; sin embargo, no se ha logrado caracterizar su participación. Sabemos que la deficiencia congénita de andrógenos hace que los sujetos no desarrollen Hiperplasia Prostática (HP) o CaP. En cambio si la ausencia de andrógenos es adquirida si pueden desarrollar CaP o HP.

Existen además otros factores de riesgo reconocidos epidemiológicamente como la dieta, considerada un factor importante. El consumo de grasas saturadas deriva en un aumento de riesgo de 1.3 veces para CaP y la obesidad, por producción hormonal (estrógenos) y de los adipositos, aumenta el riesgo en 1.5 veces.

Se ha considerado que una dieta pobre en vitamina E, en selenio y en ácidos grasos (principalmente omega 3 y 6) se relaciona con el desarrollo de CaP. La frecuencia de los casos en China y Japón es 120 veces menor que en EUA y en Escandinavia y existe menor frecuencia en los habitantes de Creta y Grecia quienes tienen una dieta mediterránea.

Cuando las poblaciones orientales, que migran hacia EUA, se comparan con los que permanecen en su país, tienen mayor frecuencia de CaP, probablemente porque adoptan costumbres alimentarias diferentes, lo que nos hace creer que existen factores determinantes en

la alimentación, pero que no se han podido comparar de manera absoluta.

Por otra parte, el tabaquismo aumenta el riesgo debido a que los niveles circulantes de cadmio aumentan la oxidación celular. No existe evidencia de la asociación de CaP con las enfermedades de transmisión sexual, vasectomía o actividad sexual y, aparentemente, el ejercicio es un factor protector.<sup>1</sup>

### Prevención

Se han demostrado diversos agentes que reducen el desarrollo de CaP. El primero, un estudio doble ciego con la administración de finasterida o placebo *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT), logró una reducción de CaP de 6.4% con finasterida (inhibidor de 5-alfa reductasa tipo 2), que bloquea el paso de testosterona a dihidrotestosterona, además con una reducción en los síntomas del aparato urinario bajo, que derivó en menor tasa de intervenciones quirúrgicas; sin embargo, también se demostró que los diagnósticos de CaP fueron histológicamente más agresivos (1.3%), tumores de alto grado.<sup>2,4</sup> Un segundo estudio utilizó la dutasterida (inhibidor de 5 alfa reductasa tipo 1 y 2) contra placebo *Reduction by Dutasteride of Cancer Events* (REDUCE) en el cual se logró, en cuatro años, una reducción de CaP de 23%, sin demostrar CaP histológicamente más agresivo.<sup>3,4</sup>

Se ha asociado la disminución de CaP con el consumo de soya, licopenos,

té verde y estatinas, todos con resultados cuestionables. Recientemente se ha publicado el resultado del *Selenium and Vitamin E Cancer Trial* (SELECT) que no logró demostrar una reducción de riesgo de CaP.<sup>5</sup>

Sin duda, el CaP es una patología con varios blancos para la prevención. Hasta el momento, solo existe evidencia medicamentosa para la reducción de la incidencia. De manera rutinaria no existen argumentos a favor de algún suplemento alimenticio que favorezca la reducción. Las dietas bajas en grasa saturada con incremento de antioxidantes, omega 3 y 6 de origen natural, y el ejercicio son hábitos saludables que pueden prevenir CaP y las enfermedades cardiovasculares.

### Diagnóstico

Con la introducción del APE se ha logrado diagnosticar el padecimiento, cinco o 10 años antes de que se presenten los síntomas. En general, los pacientes tienen señales relacionadas a la HP obstructiva: polaquiuria, disuria, nicturia, y urgencia. Los síntomas relacionados al CaP avanzado son dolor óseo, insuficiencia renal, hematuria, síntomas urinarios obstructivos, fracturas óseas patológicas, desgaste físico y pérdida de peso.

Las herramientas más importantes para el diagnóstico de CaP son la determinación del APE y el tacto rectal (TR) en donde la consistencia de la próstata es

pétreo. Hay que recordar que, en 5% de los casos de CaP, el APE no se eleva y el tacto puede ser el factor diagnóstico. El problema del APE es que es muy sensible y poco específico y ocasiona falsas positivas o sobre tratamientos.

### Tamizaje y diagnóstico temprano

A partir de 1993 y, hasta el 2003, se observó una reducción de hasta 75% en el diagnóstico de CaP localmente avanzadas o metastásicas. En 2009, el grupo americano PLCO y el grupo europeo ERSPC publicaron, por separado, los resultados de dos estudios multicéntricos en los cuales se evaluó el tamizaje de APE como herramienta diagnóstica. Los resultados fueron ambivalentes. Por un lado, el grupo PLCO, a 11 años de seguimiento, concluyó que no existía diferencia entre el grupo tamizado y el control respecto a la reducción de mortalidad relacionada a CaP.<sup>6</sup> Por el otro lado, el ERSPC, a nueve años de seguimiento, presentó una reducción en la mortalidad de 20% y concluyó que se requieren mil pacientes escrutinizados para prevenir las muertes relacionadas a CaP.<sup>7</sup> Con ambos resultados, podemos concluir que, debido a que es una enfermedad del adulto mayor (67 años es la media de diagnóstico), existe un escrutinio extenso que trae consigo una mayor tasa de sobre tratamiento. Sugerimos que no se haga tamizaje a la población general, sino en forma individual, explican-

do las ventajas o desventajas de hacer el APE y, en forma conjunta, con el paciente, analizar los riesgos y beneficios que implica hacer biopsias y diagnósticos de CaP indolente que lleven a sobre tratamientos.

### Modalidades diagnósticas

El tacto rectal es la principal maniobra exploratoria en los pacientes en quienes se sospecha CaP. Los principales indicadores son el aumento en la consistencia prostática (induración) o la presencia de lesiones nodulares, además del APE. En condiciones normales, el APE es una glicoproteína cuya función primordial es licuar al semen. De manera convencional, se ha establecido el valor de 4 ng/ml como límite normal superior y a partir de este corte se considera anormal. También surgió la tendencia de hacer el corte en 2.5 ng/ml lo que incrementó en 80% el índice de biopsias y falsos positivos. Existen diversos factores que elevan los valores séricos del APE; eyaculación, trauma (aparato rectal y colocación de sonda transuretral), inflamación e infección (prostatitis aguda), así como HP o CaP. En un mismo individuo la variación puede ser significativa; por lo tanto, se requieren, por lo menos, dos exámenes con tres semanas de diferencia.

El estudio en población abierta es controversial, sobretudo en lugares donde no existe la infraestructura para el diagnóstico (biopsias) o la posibilidad

de tratamiento quirúrgico o de radioterapia. La decisión de realizar APE debe ser con el conocimiento de la problemática de un APE elevado y falsos positivos en la biopsia. Es recomendable que se lleve a cabo a partir de los 45 años en individuos de alto riesgo (herencia, sobretodo en hermanos) y de acuerdo a las comorbilidades, donde la expectativa de vida sea menor a 10 años.

### Biopsia de próstata

La biopsia de próstata (BxP) es el estándar de diagnóstico actual para el CaP. Los criterios para que un paciente sea candidato son dos: un TR sospechoso (realizado por un urólogo), y una determinación de APE obtenida en condiciones ideales y corroborada con, al menos, tres semanas de diferencia entre los dos estudios con valor mayor a 4ng/ml. Es importante señalar que, además, se debe tomar en cuenta el tamaño de la próstata por medio del tacto o con ultrasonido. Si la próstata tiene poco volumen es menos probable que el APE este elevado por HP, de igual manera, un APE libre menor de 26% permite sospechar más CaP. Es importante señalar que el APE libre es útil cuando el APE total se encuentra en rangos entre 4 y 10 ng/ml.

El paciente debe ser informado de todos los pasos del procedimiento, de las implicaciones diagnósticas, terapéuticas y de los riesgos. Previo al procedimiento es imperante tratar con

antibiótico de amplio espectro. Las quinolonas, en general, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", tienen un índice elevado de resistencia; por ello, no son utilizadas para este propósito, en su lugar se usa Piperacilina/Tazobactam, un tratamiento de profilaxis de elección con buenos resultados.

La BxP se realiza por medio de ultrasonido transrectal y bajo sedación superficial. De manera inicial, se debe realizar un ultrasonido convencional con el fin de visualizar la superficie de la glándula, evaluar las vesículas seminales y el piso de la vejiga. Posteriormente, se deben obtener mediciones en proyección longitudinal y transversa de la glándula, y realizar una biopsia con técnica de sextantes extendidos, esto es: se obtienen muestras por sacabocado de toda la superficie de la glándula, tratando de obtener muestras de la zona periférica (75% de los adenocarcinomas dependen de ese sitio), se obtienen 12 fragmentos de manera convencional. Los riesgos relacionados a este procedimiento son el sangrado (rectorragia, hematospermia, hematuria) y la fiebre (IVU, sepsis), que se presenta de manera global entre 2 y 20% de todos los procedimientos.

El objetivo de la biopsia es obtener muestras representativas de toda la glándula para que el patólogo pueda establecer un diagnóstico histológico preciso. El tumor más frecuente de la próstata es el adenocarcinoma. Desde

los años sesenta se estableció una escala de diferenciación histológica (escala de Gleason) que, al día de hoy, continúa vigente y es fundamental para la estadificación y pronóstico de los pacientes con CaP.

### Estadificación

Tanto para fines pronósticos como terapéuticos, la etapificación de la enfermedad juega un rol determinante; de manera general, podemos utilizar la escala TNM para clasificar la etapa clínica y patológica. Existen además, escalas validadas para agrupar a los pacientes según su riesgo de recurrencia y su mortalidad.

La más utilizada es la escala de D'Amico que evalúa los niveles de APE, el Gleason, de la biopsia, y se divide a los grupos en bajo riesgo (aquellos con Gleason menor o igual a seis, APE menor a 10 ng/ml y con estadio T1 a T2a). Riesgo intermedio (Gleason siete, APE mayor a 10 pero menor de 20ng/ml y estadio T2b) y alto riesgo (Gleason ocho a 10, APE mayor a 20ng/ml y estadio superior a T2c). La importancia de la clasificación radica en la supervivencia a 10 años para cada grupo: 83% para bajo riesgo, 46% para riesgo intermedio y 29% para alto.

Para evaluar la extensión de la enfermedad se han utilizado diversos estudios de imagen. Actualmente, la tomografía axial computarizada con contraste intravenoso y por vía oral abdomino-pélvica es el estudio más sensible para detectar extensión y metástasis a ganglios pélvicos. Se

recomienda en los pacientes con riesgo intermedio y alto y es adecuada para la estadificación, además de obtener niveles de fosfatasa alcalina relacionada con metástasis óseas y una radiografía de tórax.

### Tratamiento

El CaP es una enfermedad de evolución lenta y los pacientes fallecen de otras causas como diabetes, enfermedades cardiovasculares, accidentes vasculares cerebrales, entre otros, debido a la edad en que se diagnostica; por ello, se requiere una evaluación individual para determinar si la cirugía, radioterapia, braquiterapia o la observación son el tratamiento apropiado. Esta última, a diferencia del pasado, ha tenido mayor aceptación, pero deben ser pacientes muy bien seleccionados. Debido a esto, las modalidades de tratamiento pueden variar, dependiendo de la respuesta y la evolución natural de la enfermedad.

#### Tratamiento conservador

##### *Vigilancia activa o manejo expectante*

Son conceptos relativamente recientes y probablemente el CaP es el único tumor maligno en donde puede aplicarse. La vigilancia pasiva se ofrece en pacientes con bajo riesgo o con sobrevida mayor a 10 años debido a las comorbilidades. El valor del APE se monitorea y cuando hay elevaciones importantes (duplicación del



APE) se vuelve a replantear el esquema terapéutico. La vigilancia activa también se hace con APE y existe la posibilidad de realizar biopsias para determinar si hay avance en la enfermedad. Si esto sucede se debe decidir, junto con el paciente, el uso de un tratamiento radical con cirugía, radioterapia o paliativo, como el bloqueo androgénico. La fosfatasa alcalina es un buen marcador para metástasis óseas.

También de manera clásica se ha propuesto la vigilancia activa en aquellos pacientes jóvenes con enfermedad de riesgo bajo o intermedio con bajo volumen tumoral. Se han desarrollado modelos estadísticos que pretenden predecir la progresión de un tumor, entre ellos destaca la escala de Epstein donde surge el término de cáncer insignificante (volumen tumoral menor a 0.2 cc, Gleason menor a siete y que se trate de una enfermedad órgano-confinada). Hasta el momento no existe ningún marcador tumoral que identifique al CaP indolente o insignificante. En general, estas dos terapias aún no han demostrado ser efectivas y se debe informar al paciente sobre los riesgos antes de optar por alguna de ellas. Quizás el grupo que más se beneficia de la terapia expectante sea el adulto de 80 años con una enfermedad de bajo riesgo o intermedio.

### Prostatectomía radical

La prostatectomía radical (PR) tiene más de 100 años de existencia. Dos estudios

que generaron controversias evalúan la sobrevida en un grupo con PR y otro en observación. En el grupo europeo la mortalidad fue menor que en el grupo de observación: 14.6% contra 20.7%,<sup>8</sup> respectivamente, y metástasis a 15 años, 21.7% con PR contra 33.4 en observación, y en el estudio americano no hubo diferencia entre ambos grupos.<sup>9</sup>

Las complicaciones más frecuentes relacionadas a la PR son, principalmente, la incontinencia urinaria (IU) que va de 5 a 20%; lesión a los paquetes neurovasculares que regulan la erección, lo cual se traduce en disfunción eréctil (DE) entre 40 y 60%. Estas dos complicaciones aún tienen un impacto epidemiológico importante en los pacientes operados, por lo que otras modalidades terapéuticas, más conservadoras, han tenido, cada vez, mayor aceptación.

El CaP es una enfermedad predominantemente del adulto mayor; sin embargo, la cirugía no debe ser excluida como opción. La National Comprehensive Cancer Network recomienda realizar una evaluación geriátrica en todo paciente, con enfermedad oncológica, mayor de 65 años con la finalidad de predecir a quienes las diferentes terapias tendrán menor impacto físico y en consecuencia mejor calidad de vida.

Durante los últimos 10 años se ha extendido el uso de nuevas tecnologías aplicadas al tratamiento quirúrgico del CaP. De manera global podemos citar las técnicas laparoscópicas y con robot. No hay diferencia en el control onco-

lógico en la técnica abierta, laparoscópica y con robot. En la laparoscópica y robótica hay menor sangrado y estancia hospitalaria, y son similares en la preservación de la función eréctil y el control del esfínter urinario. Las modalidades de tratamiento se deben explicar ampliamente y el paciente debe decidir cual es la mejor opción: observación, radioterapia, braquiterapia o cirugía radical.<sup>10</sup>

### Radioterapia

Actualmente la radioterapia en tercera dimensión conformacional es una modalidad que ha demostrado tener resultados comparables al control oncológico del CaP, sin las morbilidades quirúrgicas de la PR y, con otras ya reconocidas a mediano y largo plazo que conllevan el uso de la RT, pero sin las tasas de DE ni de IU que tiene la PR.

Sin lugar a dudas, la edad y las comorbilidades juegan el papel más importante para la supervivencia global en los pacientes con CaP. Existen estudios en los que se ha demostrado que los pacientes menores de 72 años tienen mayor sobrevida global cuando son tratados con RT, comparados con los mayores de 72 años, independientemente de las comorbilidades.<sup>11,12</sup>

### Otras modalidades

La crioterapia, la braquiterapia y la terapia focalizada de alta intensidad (HIFU) se

han incorporado como opciones de tratamiento de la enfermedad localizada. Estas tienen como objetivo la necrosis del tejido, ya sea por semillas de material radiactivo (braquiterapia), por congelación (crioterapia) o por ondas ultrasónicas (HIFU). Las tasas de control se han mejorado y son comparables a la RT y a la cirugía en casos seleccionados aunque el impacto en continencia urinaria y preservación de la función eréctil son, en general, mayores.

### Enfermedad localmente avanzada

Después de la cirugía radical, si existe recurrencia bioquímica, se puede optar por radioterapia y bloqueo androgénico u observación. En enfermedad recurrente, después de radioterapia, el bloqueo hormonal puede complementar el tratamiento aún cuando existe controversia. Durante la última década se han publicado diversos estudios que han demostrado que el bloqueo hormonal aunado a cualquiera de estas dos terapias aumenta de manera considerable la tasa de supervivencia global y disminuye la tasa de progresión de la enfermedad.<sup>13,14</sup>

### Enfermedad metastásica

Se ha propuesto el bloqueo hormonal como terapia de elección, no es curativo y tiene como finalidad la ablación de las fuentes de andrógenos, ya sea por vía quirúrgica (orquiectomía) o por supre-

sión en la producción (antiandrógenos, inhibidores análogos o antagonistas de GnRH)<sup>14</sup>. El dietilelbestrol (DES) es uno de los bloqueadores androgénicos más potentes y de menor precio, fue retirado del mercado en los años setentas y en EUA se realizó un estudio en los hospitales de veteranos con dosis de 5 mg, con una metodología deficiente, que supuestamente incrementó los eventos cardiovasculares. En Europa se sigue utilizando con buenos resultados con dosis entre 1 y 2 mg al día. Además protege contra la osteoporosis. El mayor papel del bloqueo hormonal es como adyuvante de la RT en pacientes de alto riesgo o como control de enfermedad en pacientes con CaP metastásico.<sup>15,16</sup>

El bloqueo hormonal tiene complicaciones como osteoporosis (excepto con DES), el aumento de riesgo cardiovascular, ginecomastia, disfunción sexual, obesidad y sarcopenia (pérdida de masa muscular) que repercuten en la calidad de vida. La RT también es una modalidad para tratar complicaciones tardías del CaP principalmente en metástasis óseas y prevención de ginecomastia.

### Enfermedad resistente

Una vez que el CaP ha avanzado, aun con bloqueo hormonal, existen esquemas de quimioterapia (terapias de segunda

o tercera línea), que han demostrado ser efectivas en la reducción del número de metástasis y en el incremento en la supervivencia global.

La terapia del CaP es responsabilidad del urólogo, de un grupo multidisciplinario (geriatras, oncólogos, y médicos internistas) quienes deben evaluar el estado funcional del paciente, las opciones terapéuticas, las complicaciones y sus potenciales desenlaces.

### Conclusión

El CaP es una enfermedad del adulto mayor, la edad promedio de diagnóstico es 67 años, con mayor mortalidad en mayores de 75 años (70%). Es una enfermedad de lento crecimiento y diagnóstico temprano. El advenimiento del APE ha sido bueno, pero también el sobretratamiento es una realidad. El APE tiene una alta sensibilidad pero poca especificidad. En la actualidad podemos predecir la evolución en algunos casos (Gleason, APE, biopsia), pero no podemos definir con precisión que CaP será indolente. El paciente debe decidir la utilización o no del APE y el tratamiento más adecuado (desde la observación hasta los procedimientos más radicales), pero no se puede perder de vista que la mejor terapéutica será la que, con un grupo multidisciplinario, proporcione una mejor sobrevida.

## Referencias bibliográficas

1. Campbell-Walsh. *Urology Book* (Tenth Edition). (2012) Philadelphia, PA: Elsevier.
2. Thompson I, Goodman PJ, Tangen CM, et al. "The influence of finasteride on the development of prostate cancer". *N Engl J Med* 2003; 349: 215-224.
3. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. "Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer". *N Engl J Med* 2010; 362: 1192-1202.
4. Pinsky PF, Black A, Grubb R, Crawford ED, Andriole G, et al. "Projecting Prostate Cancer Mortality in the PCPT and REDUCE Chemoprevention Trials". *Cancer* 2013; 119(3): 593-601.
5. Klein EA, Thompson IA Jr, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. "Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)". *JAMA* 2011; 306(14): 1549-56.
6. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. "Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study". *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1320-1328.
7. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3<sup>rd</sup>, Buys SS, Chia D, et al. "Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial". *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1310-1319.
8. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, Gingrich JR, et al. "Radical Prostatectomy versus observation for Localized Prostate Cancer". *N Engl J Med* 2012; 367:3: 203-213.
9. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nording S, et al. "Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer". *N Engl J Med* 2011; 364:18: 1708-1717.
10. Ko J, Falzarano SM, Walker E, Streater Smith K, Stephenson AJ, Klein EA, Magi-Galluzzi C. "Prostate cancer patients older than 70 years treated by radical prostatectomy have higher biochemical recurrence rate than their matched younger counterpart". *Prostate* 2013; 73(8): 897-903.
11. Maggio A, Panaia R, Garibaldi E, Bresciani S, Malinverni G, Stasi M, Gabriele P. "Impact of age at diagnosis on overall and disease-free survival in men with prostate cancer following conformal 3D radiation therapy". *Tumori* 2012; 98(6): 722-727.
12. Kessler ER, Flaig TW. "Optimal management of recurrent prostate cancer in older patients". *Drugs Aging* 2012; 29(11): 871-83.
13. Hoffman KE. "Management of older men with clinically localized prostate cancer: the significance of advanced age and comorbidity". *Semin Radiat Oncol* 2012; 22(4): 284-94.
14. Briganti A, Spahn M, Joniau S, Gontero P, Bianchi M, Kneitz B, Chun FK, et al. "Impact of Age and Comorbidities on long-term survival of patients with high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy: A multi-institutional competing-risks analysis". *Eur Urol* 2013; 63(4): 693-701.
15. Kotwal AA, Mohile SG, Dale W. "Remaining Life Expectancy Measurement and PSA Screening of Older Men". *J Geriatr Oncol* 2012; 3(3):196-204.
16. Howard DH, Tangka FK, Guy GP, Ekwueme DU, Lipscomb J. "Prostate cancer screening in men ages 75 and older fell by 8 percentage points after task force recommendation". *Health Aff (Millwood)* 2013; 32(3): 596-602.

# Cáncer de pene en el anciano

ARTURO MENDOZA VALDÉS

**E**l cáncer de pene, aunque es un tumor poco frecuente, afecta a más de 1,200 hombres al año en EUA. Es un cáncer que afecta con mayor frecuencia a hombres de más de 60 años de edad y resulta devastador ya que afecta severamente la función sexual. Hay numerosas causas y presentaciones del cáncer de pene, pero la más común es una lesión peniana, que puede confundirse con una enfermedad de transmisión sexual. En este artículo se analizarán las causas, el cuadro clínico, métodos diagnósticos y las opciones de tratamiento existentes.

El cáncer de pene es raro, representa 1% de los cánceres masculinos en EUA y 20-30% de los cánceres en Asia, África y Sudamérica. La incidencia parece estar disminuyendo, ocurre sobre todo en ancianos. Es más frecuente después

de la sexta década y alcanza su pico en la octava década. Es inusual en menores de 40 años de edad y se ha reportado raramente en niños.

En 2009, se notificaron 1,290 casos en EUA, con 300 muertes. El cáncer de células escamosas (CCE) es el cáncer más común del pene 95%. Otros incluyen sarcoma de Kaposi y raramente carcinoma de células basales, melanoma, sarcoma y enfermedad de Paget. Las metástasis al pene ocasionalmente proceden de la vejiga, próstata, recto y otros sitios primarios.

La mayor incidencia en todo el mundo está en Brasil, en cambio es prácticamente inexistente en Israel. Se ha asociado al virus del papiloma humano (VPH), especialmente con los tipos 16, 18 y 21. Entre los factores de riesgo principales destaca la ausente o deficiente

higiene, la promiscuidad y el consumo de tabaco y productos derivados.

El cáncer de pene puede afectar el glande, el prepucio, el cuerpo del pene e invadir los cuerpos cavernosos y el esponjoso. Se localiza en el glande en 48% de los casos, en el prepucio en 21%, glande y prepucio en 21% y en el surco coronal en 6%.

### Factores de riesgo

#### *Papiloma virus humano*

La infección por papiloma virus humano (PVH) es un factor de riesgo para el cáncer de pene. El papel de la circuncisión es algo sumamente controvertido en la literatura urológica mundial. Sin embargo, hay estudios que han demostrado el papel preventivo que tiene la circuncisión para el desarrollo de cáncer de pene invasor por el hecho de eliminar la posibilidad de desarrollar fimosis, otro factor de riesgo. Los hombres no circuncidados tienen 3.4 veces mayor riesgo y los circuncidados, después del periodo perinatal tres veces más riesgo de desarrollar cáncer de pene.<sup>1</sup> La circuncisión se ha asociado con una disminución del riesgo de contraer infecciones por PVH.<sup>2</sup> Estudios epidemiológicos basados en poblaciones-casos-contróles demostraron consistentemente una fuerte asociación entre infección por PVH y el desarrollo de cáncer de pene independientemente de la circuncisión.<sup>3</sup> El con-

diloma acuminado (verrugas genitales) es una infección por PVH.

Son excrecencias suaves, generalmente múltiples en el glande, el prepucio y el cuerpo; pueden ocurrir en otros lugares en los órganos genitales o periné. Se recomienda biopsia antes del tratamiento tópico con podofilina a 5% o electrocauterización o crioblación. Cuando existe compromiso uretral puede requerir diatermia. La Infección por VPH (tipos 16 y 18) son potencialmente cancerígenos y se han asociado con CCE.

#### *Liquen escleroso*

Es una condición mucocutánea inusual crónica que se ha implicado en el desarrollo de carcinoma de células escamosas del pene.<sup>4</sup> Hay estudios que también reportan una relación entre el liquen escleroso y el carcinoma de células escamosas de la vulva.<sup>5</sup> La presentación clínica del liquen escleroso precede el diagnóstico de carcinoma de células escamosas del pene por muchos años.

#### *Balanitis xerótica obliterans (BXO)*

Se ha descrito como un proceso esclerosante y atrófico del glande, que puede producir estenosis y obliteración del meato urinario. Hay estudios que demuestran que un número significativo de pacientes con cáncer de pene tienen el diagnóstico histológico de BXO. Los hombres con BXO y aquellos en quienes persiste a pesar de haberse practicado

circuncisión se les debe practicar biopsia y evaluación posterior.<sup>6</sup>

### *Edad*

La edad avanzada es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de pene, el cual se diagnostica con mayor frecuencia de los 60 años en adelante, alcanzando su pico en la octava década de la vida. Es raro por abajo de los 40 años.<sup>7</sup>

### *Fimosis*

Consiste en la contractura del prepucio no circuncidado de tal manera que impide su retracción para exponer el glande del mismo, se considera como un factor de riesgo. Es ocasionada por infecciones crónicas lo cual se debe, la mayoría de las veces, a higiene local deficiente.<sup>8</sup>

### *Higiene*

La mala higiene personal aumenta la probabilidad de desarrollar cáncer de pene. El esmegma, que es la combinación de células epiteliales descamadas, con humedad y bacterias se pueden acumular en el prepucio redundante en los hombres sin circuncisión. Este emite un mal olor característico y se considera como un factor predisponente para el desarrollo del cáncer de pene. Esto explica por qué el cáncer de pene es mucho más frecuente en regiones geográficas y países con bajas condi-

ciones de higiene debido a bajo nivel socioeconómico.<sup>9</sup>

### *Tabaquismo*

Se ha encontrado una asociación consistente entre cáncer de pene y tabaquismo dosis-dependiente que no se explica con otras variables. El consumo de cigarros aumentó el riesgo de desarrollar cáncer de pene invasor 4.5 veces. El dejar de fumar se ha considerado como una estrategia preventiva para el cáncer de pene.<sup>10</sup>

## **Cuadro clínico**

La manifestación más frecuente del cáncer de pene es la presencia de una masa o úlcera no dolorosa.<sup>11</sup> Las lesiones se pueden encontrar distalmente en el glande y/o en el prepucio. Los paciente también pueden presentar un cambio en la coloración de la piel o excrecencias azulosas. Otras posibles presentaciones pueden ser engrosamiento de la piel o lesiones verrugosas similares a un condiloma o a una verruga vulgar. La presencia de secreción maloliente constante del pene es una manifestación tardía. En los casos de cáncer de pene, se pueden palpar ganglios inguinales lo cual significa la presencia de metástasis ganglionares regionales.

Los pacientes con frecuencia confunden estos síntomas con enfermedades de transmisión sexual lo cual retarda la

búsqueda de atención médica. El retraso en la atención médica por vergüenza u otras causas afecta positivamente la evolución de la enfermedad. El cáncer de pene detectado en etapas tempranas puede ser curable. Cualquier lesión peniana que no mejore a pesar de tratamiento médico debe ser evaluada por un urólogo.

El cuadro inicia como una lesión pequeña en glande o prepucio. Crecimiento gradual en forma lateral a lo largo de la superficie hasta cubrir el glande o prepucio e invadir el cuerpo. Puede ser papilar exofítico o plano-ulcerado.

## Diagnóstico

Es necesaria una exploración física completa, incluyendo la palpación de los ganglios inguinales. Debe precisarse la localización de la lesión, su tamaño y características de la lesión o lesiones penianas. Se debe determinar si la lesión es benigna o maligna, así como si es superficial o invasiva. Dependiendo de la localización y tamaño de la lesión, se decide si se hace una biopsia excisional o incisional para tener un diagnóstico preciso. El diagnóstico definitivo se establece y confirma con la biopsia.

Puede ser necesario, aspiración con aguja fina de los ganglios sospechosos de malignidad, bajo anestesia local para determinar si los ganglios aumentados de tamaño son malignos.

El ultrasonido es el estudio de imagen inicial que proporciona información anatómica detallada y puede revelar algunas características del tejido, la profundidad de la lesión y la irrigación sanguínea. Hay estudios europeos que demostraron que la tomografía con emisión de positrones (PET/CT) con F-FDG como estudio primario o para el seguimiento en pacientes con cáncer de pene puede ser de suma utilidad para determinar el pronóstico por la información acerca de metástasis ganglionares, puede ser de utilidad para la planeación de la cirugía.<sup>12</sup>

La resonancia magnética nuclear proporciona un buen grado de especificidad para la detección y estadificación de cáncer de pene. Se puede inyectar papaverina en el pene mientras se efectúa el estudio para mantener la erección mientras se hace el estudio.

Para determinar la presencia de metástasis pulmonares se puede usar una radiografía de tórax o una TAC.

La biopsia del ganglio centinela se efectúa para determinar si los ganglios inguinales no aumentados de tamaño tienen cáncer o no. Esta biopsia puede evitar el hacer una linfadenectomía más amplia innecesaria que predispone al desarrollo de linfedema y retraso en la cicatrización. Hay algunos estudios que han demostrado que no siempre la biopsia del ganglio centinela es confiable. Los estudios más recientes indican que la biopsia de ganglio centinela



dinámica en cáncer de pene tiene un mayor valor diagnóstico, terapéutico y pronóstico. El ganglio centinela es identificado durante la cirugía. El procedimiento consiste en una linfogamagrafía alrededor del tumor primario. Posteriormente el ganglio centinela es identificado durante la cirugía con ayuda de un colorante azul patente y un transductor de rayos gamma. Se efectúa la linfadenectomía solamente si el ganglio centinela es positivo. En un estudio holandés con seguimiento a 10 años, con el uso de la biopsia de ganglio centinela dinámico mostró una supervivencia de cáncer específica de 96% y 66% en pacientes con ganglio centinela negativo y positivo, respectivamente.<sup>13</sup>

### Estadificación

Una vez que se ha confirmado el diagnóstico de cáncer de pene, y su extensión determinada, el tratamiento depende de su estadio clínico. En estadios tempranos el objetivo debe ser la preservación del pene. En etapas más avanzadas se requiere falectomía parcial o total y puede ser necesaria una linfadenectomía. Para la estadificación del cáncer de pene se usa el sistema del American Joint Committee on Cancer Tumor, basado en el involucramiento de los ganglios, las características del tumor y la presencia de metástasis, mejor conocido como sistema TNM. Cuadro 1

Cuadro 1

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estadio 0: Tis, Ta, N0, M0. Células anormales encontradas solamente en la superficie de la piel del pene. También se le conoce como carcinoma <i>in situ</i>.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estadio I: T1, N0, M0. Existe cáncer franco y ha invadido el tejido conectivo por debajo de la piel del pene.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estadio II: T1-2, N1, M0 o T2, N0, M0. El cáncer se ha diseminado al tejido conectivo por debajo de la piel y al menos a un ganglio inguinal o bien el cáncer ha invadido tejido eréctil (cuerpos cavernosos) y puede haber también metástasis a ganglios inguinales.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estadio III: T1-2, N2, M0 or T3, N0-2, M0. El cáncer se ha diseminado al tejido conectivo o al tejido eréctil del pene y a más de un ganglio inguinal en uno o ambos lados o bien el tumor se ha extendido a la uretra o a la próstata y puede haber metástasis a uno o más ganglios en uno o ambos lados de la ingle.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estadio IV: T4, N1-3, M0 o T1-3, N3, M0 o cualquier T, cualquier N, M1. El cáncer se ha diseminado a los tejidos vecinos al pene y puede haber metástasis a los ganglios inguinales o pélvicos, ya sea superficiales o profundos, o bien con metástasis a distancia a cualquier otra parte del cuerpo.</li> </ul>

## Sobrevida

La información del Instituto Nacional de Cáncer de los EUA acerca del cáncer de pene (1973-2000) mostró una sobrevida global a cinco años de 76.9%, disminuyendo a 63.5% a 10 años. Las estadísticas también mostraron que cuando el cáncer de pene se diagnostica *in situ*, la sobrevida a cinco años es de 95%. Si no hay metástasis ganglionares la sobrevida a cinco años es de 80%, pero si hay metástasis ganglionares la sobrevida disminuye a 52%. Si el tumor invade más allá de los ganglios inguinales, la sobrevida relativa es de 18%.<sup>14</sup> Estadísticas más recientes muestran una sobrevida global a cinco años de 75%.<sup>15</sup>

## Tipos de cáncer de pene

Debido a que el pene contiene diferentes tipos de células, el cáncer de pene se puede desarrollar a partir de esas diferentes células. El tipo de células es importante ya que indica la severidad del cáncer y el tipo de tratamiento correspondiente.

El cáncer epidermoide de pene se desarrolla a partir de la piel. El carcinoma de células escamosas se desarrolla a partir de él y constituye el 95% de los casos de cáncer de pene. Aunque se puede presentar en cualquier parte, frecuentemente afecta al prepucio y al glande.

El carcinoma verrugoso, también llamado tumor de Buschke-Lowenstein, el

cual semeja una verruga genital, es un tumor de baja malignidad que se puede diseminar profundamente en el tejido circunvecino.

El adenocarcinoma, es un tipo de cáncer raro, poco frecuente, que se desarrolla a partir de las glándulas sudoríparas de la piel del pene. La enfermedad de Paget del pene (no debe confundirse con la enfermedad de Paget de los huesos), es un padecimiento en el que se encuentran células de adenocarcinoma en el pene.

La eritroplasia de Queyrat es otro nombre que se usa para el carcinoma *in situ* del glande peniano.

La enfermedad de Bowen es el carcinoma *in situ* del cuerpo del pene.

Los melanomas del pene comprenden 2% de todos los cánceres de pene y se diseminan muy agresivamente.

Los carcinomas de células basales del pene representan menos de 2 % y son tumores de crecimiento lento.

Los sarcomas constituyen menos de 1 % y se desarrollan a partir de los vasos sanguíneos, del músculo liso y del tejido conectivo del pene.

## Tratamiento

Se debe llevar a cabo por todo el equipo que intervenga, incluyendo a la pareja del individuo afectado por el padecimiento. Se debe proporcionar información acerca del plan de tratamiento, riesgos y beneficios y todo

debe quedar consignado en un formato de consentimiento bajo información. El tratamiento depende del tipo de cáncer, el estadio, el estado de calidad de vida del paciente, así como las preferencias del paciente, los efectos colaterales del tratamiento y su estado general.

Se debe sugerir a los pacientes que tomen una segunda opinión si lo consideran necesario para asegurarse de que reciban el tratamiento más apropiado por un urólogo experimentado en cáncer urológico y, particularmente, en el manejo de cáncer de pene, conjuntamente con todo un equipo de oncología.

La cirugía sigue siendo el tratamiento predominante y la extensión de la cirugía depende del estadio clínico del tumor. Recientemente se han desarrollado técnicas quirúrgicas preservadoras del pene usando láser y cirugía reconstructiva para preservar el glande y la longitud del pene.<sup>16</sup> Se han intentado técnicas que permiten que el paciente orine de pie y pueda dirigir el chorro urinario. Dependiendo del estadio clínico puede ser necesaria o no una linfadenectomía modificada o una radical inguinal.

El estadio clínico 0 se puede tratar con quimioterapia local, láser, crioterapia, terapia biológica local o microcirugía Mohs. Esta última consiste en reseca la piel del pene en capas muy delgadas sucesivas revisando microscópicamente la presencia de malignidad, extirpando el tumor sucesivamente hasta que haya piel libre de tumor.

El estadio I de cáncer de pene, que afecta solamente el prepucio, se puede tratar con excisión local amplia y circuncisión. Sin embargo, en otros casos, el tratamiento puede requerir falectomía parcial o total con o sin linfadenectomía, dependiendo del reporte de patología definitivo y de la presencia de invasión más profunda o de tumor en bordes quirúrgicos. Cuando se hace falectomía total, es necesario hacer una uretrostomía perineal para derivar la orina.

El estadio II de cáncer de pene incluye penectomía parcial o total, dependiendo de la localización y extensión del tumor con o sin linfadenectomía inguinal. Puede ser necesaria radioterapia externa adyuvante.

El tratamiento del estadio III incluye lo mismo que el estadio II, más quimioterapia, que puede ser en el contexto de protocolos con nuevos esquemas de quimioterapia, así como el uso de radio sensibilizadores antes o después de cirugía.

El tratamiento en el estadio IV es usualmente paliativo e incluye penectomía en linfadenectomía inguinal amplia, radioterapia y quimioterapia.

El tratamiento del cáncer recurrente incluye penectomía, radioterapia, quimioterapia.

## Cuidados adicionales

### *Sexualidad*

El diagnóstico de cáncer de pene requiere de gran habilidad especializada

y compasión ya que implica una tremenda violación a la sexualidad del paciente y a su función sexual. Es fundamental el involucramiento de la pareja del paciente. El tema de la sexualidad se debe tratar antes, durante y después del tratamiento. Se debe discutir con el paciente formas alternativas de intimar con su pareja e incluso de lograr el orgasmo tanto del paciente como de su pareja especialmente en aquellos pacientes que han sido sometidos a penectomía total. Se debe hablar franca y abiertamente de estos temas como parte integral del tratamiento.<sup>17</sup> Hay que considerar el referir al paciente a trabajadora social, enfermeras especializadas y/o terapeutas sexuales o especialistas en disfunción sexual.

### *Piel*

Se debe advertir a los pacientes acerca de los efectos de la radioterapia y de la posibilidad de estenosis del estoma urinario peniano o perineal como consecuencia de la radioterapia; así como de la posibilidad de la aparición de fístulas uretrocutáneas. Si el paciente recibe radioterapia previa a la cirugía puede haber retraso en la cicatrización de las heridas quirúrgicas. Así mismo se debe tener cuidado de la presencia de

fugas de orina en torno a la sonda uretral ya que eso también puede retrasar la cicatrización y maduración del estoma uretral, particularmente en los estomas perineales.

### *Herida quirúrgica*

Es necesario prevenir y evitar la infección de la herida quirúrgica, tanto de la penectomía como de la linfadenectomía. Es fundamental que el drenaje de la linfadenectomía sea adecuado y vigilar la presencia de edema o datos de infección y viabilidad de los colgajos tanto de la reconstrucción peniana como de la linfadenectomía.

### **Conclusión**

El diagnóstico y tratamiento del cáncer de pene debe ser multidisciplinario. En el seguimiento no es suficiente que el urólogo o el oncólogo vigilen y sigan al paciente, es indispensable la participación de apoyo psicológico y/ o de un terapeuta sexual para ayudar a que el paciente supere esta devastadora enfermedad. Como en todos los cánceres, cuando la enfermedad se detecta oportunamente, las posibilidades de curación son muy altas.

## Referencias bibliográficas

1. Madden, C., Sherman, K.J., & Beckman, A.M. (2003). "History of circumcision, medical conditions and sexual activity, and risk of penile cancer". *Journal of the National Cancer Institute*, 85(1), 19-24.
2. Castellsaque, X., Bosch, F.X., Munoz, N., Meijer, C.J., Shah, K.V., de SanJose, S., et al. (2002). "Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners". *New England Journal of Medicine*, 346(15), 1105-1112.
3. Daling, J.R., Madeleine, M.M., Johnson, L.G., Schwartz, S.M., Shera, K.A., Wurscher, M.A., et al. (2005). "Penile cancer: Importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in situ and invasive disease". *International Journal of Cancer*, 116(4), 606-616.
4. Velazquez, E.F., & Cubilla, A.L. (2003). "Lichen sclerosus in 68 patients with squamous cell carcinoma of the penis: A frequent atypias and correlation with special carcinoma variants suggests a precancerous role". *American Journal of Surgical Pathology*, 27(11), 1448-1453.
5. Powell, J., Robson, A., Cranston, D., Wojnarowska, F., & Turner, R. (2001). "High incidence of Lichen sclerosus in patients with squamous cell carcinoma of the penis". *British Journal of Dermatology*, 145(1), 85-89.
6. Goolamali, S.I., & Pakianathan, M. (2006). "Penile carcinoma arising in BXO". *International Journal of Sexually Transmitted Disease and AIDS*, 2, 35-36.
7. DePaula, A., Netto, J.C., Freitas, R., DePaula, L.P., Mota, E.D., & Alencar, R.C. (2007). "Penile carcinoma: The role of koilocytosis in groin metastasis and the association with disease-specific survival". *Journal of Urology*, 177(4), 1339-1343.
8. Tsen, H.F., Morgenstern, H., Mack, T., & Peters, R.K. (2001). "Risk factors for penile cancer: Results of a population-based case-control study in Los Angeles County United States". *Cancer Causes Control*, 12(3), 267-277.
9. Brinton, L.A., Li, J.Y., Rong, S.D., Huang, S., Xiao, B.S., Shi, B.G., et al. (1991). "Risk factors for penile cancer: Results from a case-control study in China". *International Journal of Cancer*, 47(4), 504-509.
10. Dillner, J., Von Krogh, G., Horenblas, S., & Meijer, C. (2000). "Etiology of squamous cell carcinoma of the penis". *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 205(Suppl.), 189-193.
11. Ritchie, A.W., Foster, P.W., & Fowler, S. (2004). "Penile cancer in the UK: Clinical presentation and outcomes in 1998, 1999". *British Journal of Urology International*, 94(9), 1249-1252.
12. Scher, B., Seitz, M., Reiser, M., Hungerhuber, E., Hahn, K., Tiling, R., et al. (2005). "18F-FDG PET/CT for staging of penile cancer". *Journal of Nuclear Medicine*, 46(9), 1460-1465.
13. Kroon, B.K., Jorenblas, S., Meinhardt, W., Van der Poel, H.G., Bex, A., Van Tinteren, H., et al. (2005). "Dynamic sentinel node biopsy in penile carcinoma: Evaluation of

- 10 years experience". *European Urology*, 47(5), 601- 606.
14. National Cancer Institute. (2007). Cancer statistics. Retrieved April 26, 2007, from <http://www.cancer.gov/statistics/>
  15. National Cancer Database. (2007). Penile cancer. Retrieved April 26, 2007, from <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/penile/healthprofessional/allpages>
  16. Busby, J., & Pettaway, C. (2005). "What's new in the management of penile cancer?" *Current Opinion in Urology*, 15(5), 350-357.
  17. Blanco-Yarosh, M. (2006). *Urology oncology specialty clinical guidelines: Care of a patient with penile cancer*. Los Angeles: UCLA Department of Nursing Population Based Specialty Standards.

# Técnicas de diagnóstico en urología

---





# Imagenología urológica en el paciente geriátrico

CAROLINA CULEBRO GARCÍA  
ALBERTO AGUSTÍN PALACIOS GARCÍA

**E**l diagnóstico por imagen en la patología urológica es tan antiguo como la imagenología misma. La urología fue la primera especialidad en incorporar el uso de rayos X como método diagnóstico principalmente en el caso de litiasis. En 1930 en Berlín, Alemania; el urólogo estadounidense Moses Swick, descubre el uso de yodo intravenoso como medio de contraste revolucionando de una vez y para siempre el diagnóstico urológico, por lo que al abordar a un paciente con patología de origen urológico es casi seguro se necesitará algún método de imagen en el abordaje diagnóstico.

El paciente geriátrico supone un reto en cuanto a diagnóstico por imagen. La presencia de múltiples comorbilidades, la limitación de la exploración; así como procesos degenerativos inherentes,

pueden limitar la capacidad de un diagnóstico imagenológico determinado.

El presente artículo es una recopilación de los aspectos anatómicos, fisiológicos y patológicos inherentes al adulto mayor, así como de las indicaciones y contraindicaciones de los diversos estudios de imagen urológica en el paciente geriátrico que se deben considerar al momento de evaluar al paciente por imagen.

## Radiología convencional

El uso de placas simples en urología tiene su indicación en los pacientes con litiasis ya sea para la planeación del tratamiento como litotripsia extracorpórea o en monitoreo de los fragmentos post ureteroscopia o litotripsia; ya que 90% de los litos son radiopacos.

Litos de gran tamaño son relativamente fáciles de distinguir; sin embargo, los litos de menor tamaño pueden no ser tan evidentes secundario a la complejidad del paciente, la localización, la superposición con estructuras adyacentes, gas intestinal y la presencia de calcificaciones no relacionadas con la vía urinaria.

### **Radiología convencional con medio de contraste**

La radiología convencional con medio de contraste fue un método ampliamente utilizado para la valoración de la vía urinaria tanto en el diagnóstico como en la valoración posterior a tratamiento; sin embargo, su uso cobró aún mayor importancia con el advenimiento de los métodos seccionales, ya que con ellos se obtiene además de información de la vía urinaria una valoración más precisa de los órganos y el tejido adyacente. En la actualidad las indicaciones de estos estudios son más específicas y encaminadas, sobre todo, a la valoración de la luz de la vía urinaria en cualquier etapa de la enfermedad, desde el diagnóstico hasta la etapa posterior al tratamiento.

Cabe mencionar que estos estudios necesitan de la cooperación del paciente para mantener una posición determinada, razón por la cual pueden tener una contraindicación relativa en aquellos adultos mayores con inmovilidad, deterioro funcional o trastornos de la marcha. Por lo anterior es fundamental

conocer de antemano la funcionalidad basal del paciente antes de solicitar este tipo de estudios. Además, los hallazgos que se pueden observar en estudios de esta clase deben ser corroborados en distintas imágenes con variaciones de la posición, por lo que un paciente poco cooperador o que presente patologías agregadas como demencia, delirium o secuelas posteriores a un evento vascular cerebral puede tener resultados poco valorables al someterse a este método de imagen.

Es importante señalar que en el adulto mayor la preparación intestinal debe hacerse con polietilenglicol a razón de un sobre por cada litro de agua para evitar deshidratar al paciente, ya que en ellos la tolerancia a fluctuaciones en el balance de líquidos es menor que en adultos jóvenes.

### **Urografía excretora**

Solamente esta indicada en la evaluación de pacientes con sospecha de cáncer de células uroteliales, sospecha de obstrucción o lesión de la vía urinaria cuando no se cuenta con un método de imagen seccional.

La preparación intestinal no es necesaria en el caso de que se cuenta con tomografía lineal para realizar las fases nefrográficas y el estudio tenga carácter de urgente. El paciente debe estar en ayuno previo a la realización del estudio al menos a partir de la media noche

previa, ya que en ocasiones el medio de contraste intravenoso provoca náuseas y vómito. Se recomienda en general que el paciente tenga un adecuado balance hídrico (balance neutro) para prevenir la deshidratación y para mejorar la calidad de estudio; sin embargo, se debe restringir la ingesta de líquidos una a dos horas antes del estudio para asegurar que el estómago se encuentre vacío.

No existe un consenso universal de cuantas proyecciones deben tomarse, ni de la secuencia que debe seguir el estudio. Sin embargo, la mejor forma de realizarlo es bajo supervisión del radiólogo y ajustar el protocolo a la pregunta clínica que se plantea.

### **Pielografía retrógrada**

Es la inyección retrógrada de material de contraste directamente al uréter con lo que permite la visualización del sistema colector y del uréter sin exponer al riñón a la excreción del medio de contraste. La indicación principal es la caracterización de defectos de llenado y alteraciones que involucren la luz de la vía urinaria. Sin embargo, tiene la ventaja de que durante el mismo procedimiento se pueden realizar citologías selectivas y tomas de biopsia. El estudio se realiza canulando el uréter por medio de cistoscopia por lo que es indispensable utilizar sedación con el apoyo de un anestesiólogo. En los adultos mayores se prefiere el uso de propofol, dexmedetomidilla o ben-

zodiacepinas de acción corta (principalmente lorazepam), ya que otros agentes tienden a acumularse, prolongando significativamente su vida media, aumentando el riesgo de efectos adversos y la aparición de delirium.

### **Conducto ileal**

La visualización de las derivaciones urinarias son útiles a fin de valorar la integridad de las mismas así como su funcionalidad. En el caso de los conductos ileales, a la administración de material de contraste se observa opacificación del conducto propiamente dicho y reflujo del medio de contraste por ambos uréteres, lo que permite la evaluación de zonas de estenosis. Es importante que el estoma se maneje con extremo cuidado a fin de no causar lesión alguna.

En el caso de las derivaciones continentales y neovejigas, el avance de la sonda de Foley se debe realizar con extremo cuidado a fin de no lesionar la anastomosis, por lo que el estudio debe llevar un estricto control fluoroscópico de la fase de llenado y se deben tomar múltiples proyecciones con la finalidad de valorar la derivación desde todos los ángulos.

### **Cistouretrografía retrógrada**

Es el método de imagen de elección para la caracterización del lumen uretral

y vesical. Las indicaciones de la cistouretrografía son: evaluación de estenosis uretral, sospecha reflujo vesico ureteral y fístulas vesicales, aunque en estas últimas solo se observa el trayecto fistuloso en 50% de los casos. Es importante realizar el estudio con mucho cuidado a fin de evitar complicaciones como falsas vías o extravasación el medio de contraste por exceso de presión.

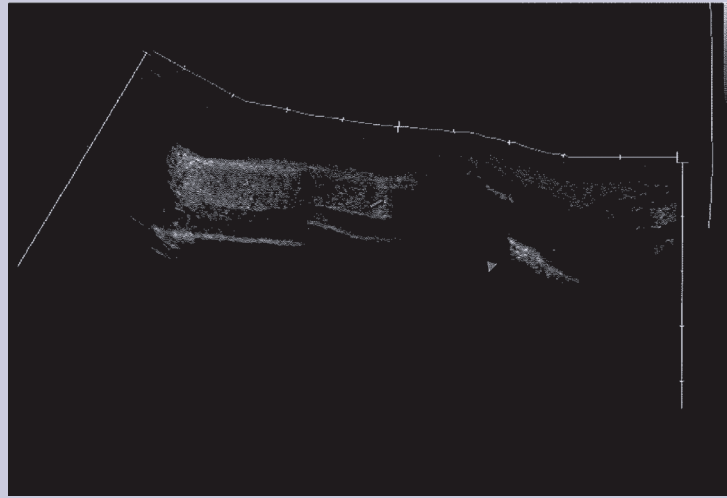
### Ultrasonido

Es el método más accesible y versátil con el que se cuenta en el diagnóstico por imagen. Su bajo costo, amplia disponibilidad, así como la fácil transportación del equipo para realizar el estudio en la cama del paciente sin reacciones adversas y sin necesidad de medios de contraste; hacen que el ultrasonido sea el estudio ideal para la valoración del adulto mayor. Otra ventaja importante del ultrasonido es que permite realizar una serie de procedimientos diagnósticos terapéuticos, como son la colocación de nefrostomías y sondas, las punciones guiadas y la toma de biopsias.

La calidad del estudio depende en gran medida de la habilidad del ultrasonografista y de su experiencia tratando con pacientes ancianos. Con frecuencia los estudios ultrasonográficos requieren que el paciente realice periodos de apnea; sin embargo, los adultos mayores generalmente presentan disminuida

esta capacidad por cambios en sus capacidades espirométricas asociadas a la edad, misma que pueda estar aún más alterada en pacientes con neumopatía crónica. Por ello, cuando el sujeto no pueda sostener los periodos de apnea, el estudio se tendrá que realizar a respiración libre. Por último, la temperatura de la habitación deberá estar regulada para mantener en condiciones óptimas el equipo y al mismo tiempo procurar que el paciente se sienta cómodo.

En gran parte de las ocasiones, las posiciones habituales para la realización de determinado estudio ultrasonográfico se verán limitada por la movilidad del paciente, por lo cual el radiólogo ultrasonografista tendrá que recurrir a distintas posiciones o abordajes a fin de garantizar las mejores imágenes diagnósticas y la menor molestia al paciente. En este sentido cuando se realiza un ultrasonido renal y el paciente no es capaz de mantenerse en decúbito lateral para la exploración, se le mantiene acostado en decúbito supino y se aplica presión sobre la mesa de exploración con una mano a fin de crear un espacio entre el paciente y la cama; mientras que con la otra se realiza el ultrasonido. En pacientes que no pueden acostarse sobre una mesa de exploración, basta ofrecerles una almohada para que se recarguen en ella mientras están sentados, con lo que logramos la suficiente exposición de la espalda y los flancos para realizar el estudio.



Ultrasonido de uretra sagital. Imagen de visión extendida que muestra una zona de estenosis compleja (flecha) con longitud aproximada de 3 cm y con porcentaje de estenosis de 95% en la zona de menor calibre. Presencia de severa espongiofibrosis que provoca sombra acústica posterior (punta de flecha)

### Indicaciones de ultrasonido en el paciente adulto mayor

Tipo de ultrasonido	Indicaciones
Renal	Hidronefrosis Daño renal
Vesical dinámico	Valoración de capacidad total residual
Prostático transrectal	Sospecha de cáncer de próstata
Testicular	Sospecha de lesión testicular
Peniano con administración de vasoactivo	Enfermedad de Peyronie
Uretral	Estenosis de uretra anterior

En el ultrasonido vesical dinámico es muy importante la disponibilidad de un sanitario cercano al equipo a fin de reducir el tiempo de traslado y obtener las mediciones más precisas. Es importante explicar al paciente el objetivo del estudio y valorar su capacidad de desplazamiento, así como tener disponible la opción de dispositivos portátiles para la micción.

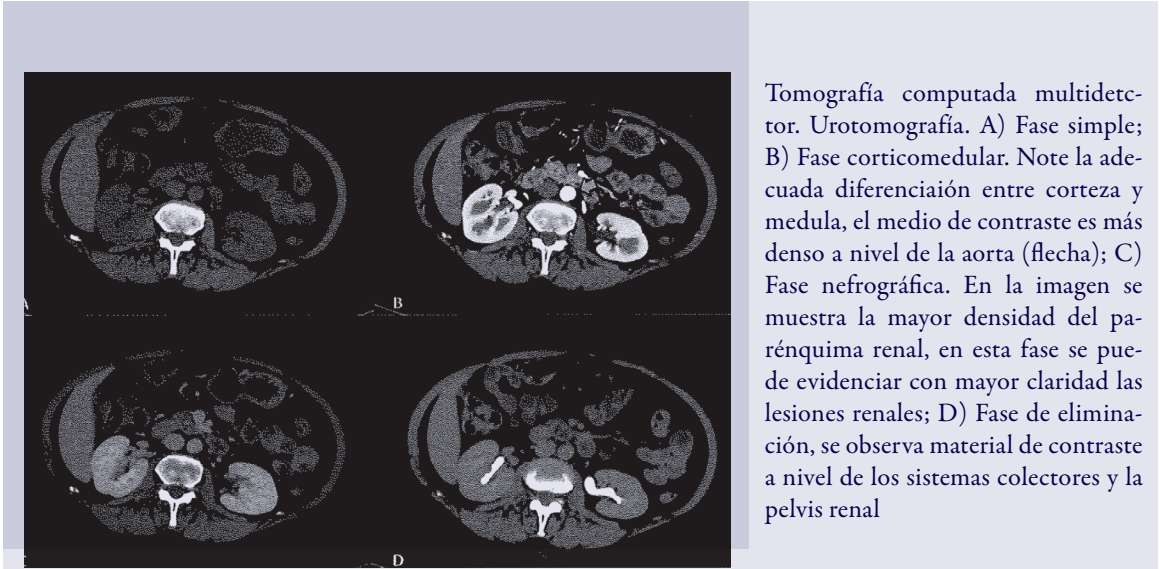
Una de las indicaciones más importantes del ultrasonido urológico en el paciente adulto mayor es como guía de biopsia en el abordaje diagnóstico del cáncer de próstata, siguiendo protocolos estandarizados de número de biopsias, ya que el ultrasonido en escala de grises posee baja sensibilidad y especificidad para reconocer zonas sospechosas de malignidad. Con el advenimiento de la elastografía, la cual es un método de cuantificación de la flexibilidad de un tejido determinado, podemos reconocer las zonas con falta de flexibilidad que se traducen en zonas sospechosas de malignidad, a fin de realizar biopsias dirigidas, incrementando con ello la eficacia diagnóstica del método. Sin embargo, no podemos dejar de enfatizar que se debe realizar por personal debidamente entrenado.

### **Tomografía axial computada multidetector**

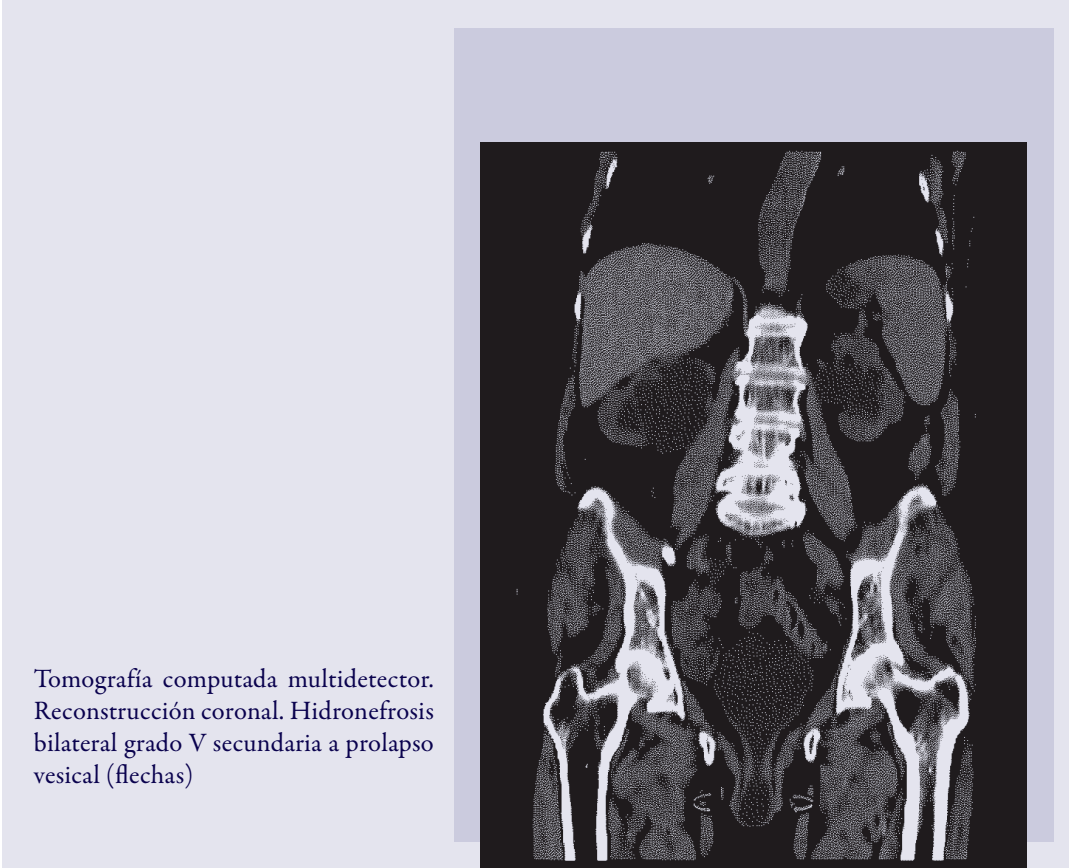
Es el estándar actual para la evaluación de hematuria. Es un estudio que ofre-

ce la valoración de toda la vía urinaria, con tiempos cortos de adquisición, gran cobertura con una sola inspiración, permite la evaluación de tejidos blandos y estructuras adyacentes con reformateos multiplanares y representaciones en 3D que ayudan al urólogo a planear el abordaje quirúrgico. Ofrece mejor resolución espacial, es decir, definir dos puntos determinados como independientes, con lo que logra gran definición en cuanto a vascularidad y planos grasos se refiere.

En cuanto a sus limitantes, es un estudio que requiere del uso de material de contraste y, por lo tanto, una función renal adecuada, misma que puede estar alterada incluso en presencia de niveles séricos normales de creatinina. Como mínimo se debe contar con una estimación de la depuración de creatinina mayor a 60 ml/min, utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault. Sin embargo, se debe precisar que esta fórmula, a pesar de ser la más indicada y mejor estudiada en ancianos, tiende a subestimar la depuración renal real. Por lo anterior, si existiera duda al respecto, se recomienda agregar una depuración de creatinina en orina de 24 horas, misma que tiende a sobreestimarla. De esta manera, se acepta que la depuración renal real estará entre el valor por Cockcroft (límite menor) y el de la orina de 24 horas (límite superior).



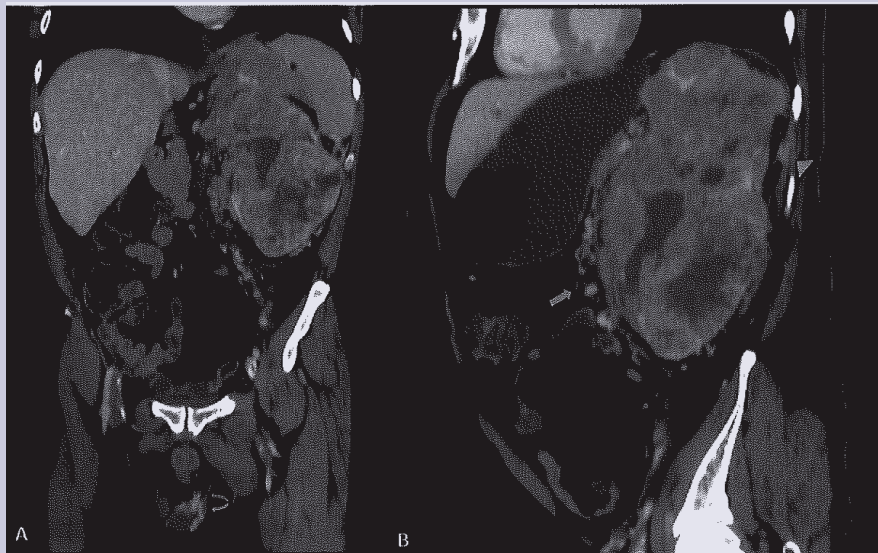
Tomografía computada multidetector. Urotomografía. A) Fase simple; B) Fase corticomedular. Note la adecuada diferenciación entre corteza y medula, el medio de contraste es más denso a nivel de la aorta (flecha); C) Fase nefrográfica. En la imagen se muestra la mayor densidad del parénquima renal, en esta fase se puede evidenciar con mayor claridad las lesiones renales; D) Fase de eliminación, se observa material de contraste a nivel de los sistemas colectores y la pelvis renal



Tomografía computada multidetector. Reconstrucción coronal. Hidronefrosis bilateral grado V secundaria a prolapso vesical (flechas)

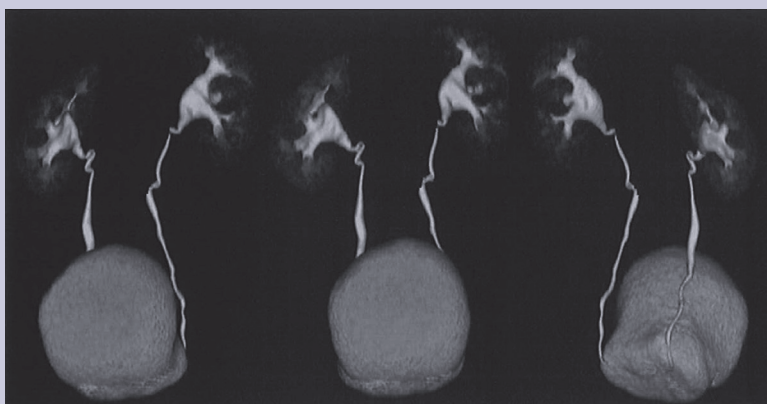
Otra limitante es el uso de radiación ionizante, donde los escaneos multifase (simple, corticomedular, negro gráfica y excretora) incrementan de forma considerable la cantidad de radiación que recibe el paciente. Existen protocolos de baja radiación y de reducción de escaneos en los que se divide el bolo de contraste para obtener dos fases en un solo escaneo, sin embargo deben ser

tomados con reserva ya que en algunas ocasiones algunos hallazgos pueden verse oscurecidos por la sobreposición de las fases. La evaluación del hueco pélvico se ve limitada por artificio de deflexión de los rayos X. Por lo que lesiones pequeñas en la pared vesical o la evaluación de pacientes con cáncer de próstata los hallazgos pueden no ser del todo valorables.



Tomografía computada multidetector. A) Reconstrucción coronal. Gran lesión de aspecto neoplásico de densidad heterogénea por presencia de zonas de necrosis, que reemplaza la totalidad del parénquima renal. Note el varicocele izquierdo (flecha curva); B) Reconstrucción oblicua, importante circulación colateral (flecha), presencia de implantes a nivel de la cápsula (punta de flecha)





Tomografía computada multidetector. Reconstrucción de volumen. Representación de volumen de la vía urinaria en múltiples proyecciones. Esta herramienta puede resultar muy importante para la evaluación preoperatoria

El protocolo de urotomografía se realiza con un escaneo precontraste desde el apéndice xifoides hasta por debajo de la sínfisis del pubis para excluir litos en el sistema urinario. La fase simple también sirve para valorar el reforzamiento de lesiones sospechosas al aplicar medio de contraste. Se realiza la infusión del material de contraste y se hace un nuevo escaneo a los 35 seg en fase arterial tardía o corticomedular, donde la corteza renal presenta su mayor atenuación y se puede diferenciar de la médula, permitiendo valorar la vascularidad de las lesiones renales, metástasis hepáticas y la evaluación arterial de ser necesario el abordaje quirúrgico. De los 80 hasta los 140 segundos se realiza la fase nefrográfica, en la que se da la mayor

concentración de material de contraste en el parénquima renal, con lo que podemos valorar a detalle las lesiones del parénquima renal. La fase de eliminación comienza a los 180 segundos. Sin embargo, la adquisición se retarda hasta los 10 minutos a fin de obtener adecuada distensión de la vejiga y de ambos uréteres.

### Artificios en tomografía multidetector

La tomografía multidetector puede ser susceptible a artificio los cuales son componentes de una imagen que no reproduce fielmente las estructuras anatómicas, ya sea por distorsión, adición o atenuación de la información, que puede crear error en el diagnóstico.

## Volumen parcial

Se puede observar en todos los estudios realizados por tomografía multi-detector y, siempre se debe considerar al momento de interpretar un estudio. La creación de una imagen bidimensional a partir de un cuerpo tridimensional; cada corte tomográfico representa un promedio de la información que se obtiene de cada corte. Es importante que al interpretar estudios tomográficos analizar los cortes por arriba y por debajo de la zona sospechosa a fin de evitar errores de interpretación.

El volumen parcial toma especial importancia en la valoración de quistes complejos, ya que puede incrementar las unidades Hounsfield en el interior de quistes menores de 1 cm.

## Beam hardening

El artificio por "endurecimiento del rayo" se trata de pequeñas líneas oscuras que atraviesan la imagen y es producido cuando los rayos X son atenuados por alguna estructura, en el caso del abdomen; los brazos, o las estructuras óseas en la pelvis.

## Artificio metálico

Los artificios secundarios a la presencia de prótesis metálicas, stents o clips vasculares se producen debido a que

existe una gran diferencia de el grado de atenuación de los rayos X que los algoritmos de reconstrucción no pueden interpretar la densidad del tejido adyacente al objeto metálico.

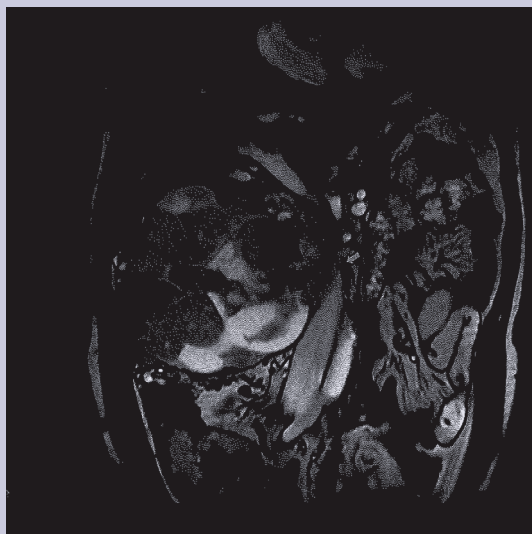
## Resonancia magnética

Es una técnica que produce imágenes tomográficas mediante un campo magnético y ondas de radiofrecuencia. Se basa en la habilidad de un pequeño número de protones de absorber y emitir una onda de radiofrecuencia dentro de un campo magnético fuerte.

Las principales indicaciones urológicas son:

- Pacientes con falla renal que no pueden ser evaluados por urotomografía.
- Evaluación de trombosis de la vena cava.
- Reforzamiento indetenninando (15-20UH).
- Evaluación de quistes complejos en los que las calcificaciones pueden crear artificio.
- Valoración de la pelvis, sobretodo para caracterización de cáncer de vejiga y próstata.

La resonancia magnética posee gran contraste tisular, lo cual permite que los tejidos blandos puedan ser valorados con gran precisión. Por otra parte, la resolución temporal de las secuencias ultra rápidas nos proporciona secuencias completas con una sola apnea en cues-



Resonancia magnética. Secuencia T2 FISTA Coronal. Gran lesión de aspecto neoplásico que reemplaza la totalidad del riñón derecho con grandes zonas de necrosis. Se observa desplazamiento y compresión de la vena cava (flecha)

tión de segundos. Esto favorece la valoración adecuada de lesiones quísticas con múltiples calcificaciones sin el artificio de volumen parcial que estas generan. De manera similar, la pelvis puede ser valorada a gran detalle sin el artificio de las estructuras óseas.

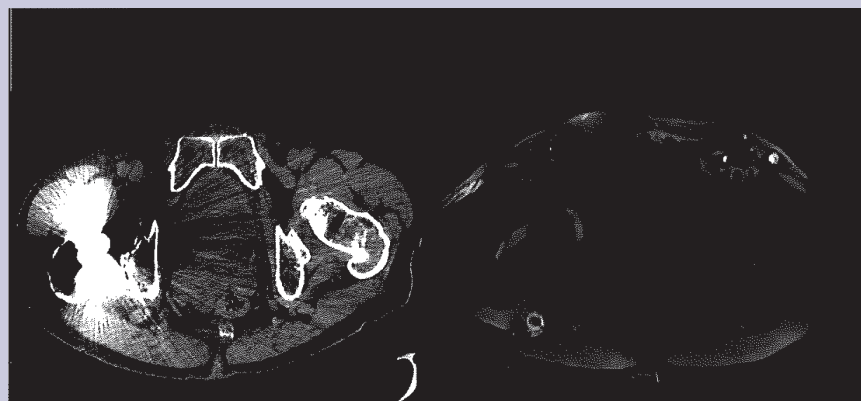
Dentro de las limitantes de la resonancia magnética, se encuentran: Menor resolución espacial cuando se compara a la tomografía; la falta de apneas prolongadas en las secuencias normales disminuye de forma importante la calidad del estudio. La duración de los estudios es prolongada y cambia dependiendo de la región evaluada, por lo que es muy probable que pacientes con intolerancia a espacios confinados o claustrofobia no puedan completar el estudio. Por último, existe gran variabi-

lidad de protocolos entre diversos centros que ofrecen resonancia magnética, lo que dificulta la comparación entre estudios.

Es importante considerar que el campo magnético fuerte que genera la resonancia magnética incrementa la temperatura del paciente así como la presión arterial, por lo que pacientes con poca adaptabilidad deben ser vigilados estrechamente.

El uso del campo magnético puede ocasionar migración de implantes metálicos o clips vasculares, así como incremento de la temperatura local; sobre todo los de modelo no reciente o hechos de materiales ferromagnéticos por lo que es importante interrogar al respecto al paciente antes de ser sometido al estudio.

Resonancia magnética secuencias LAVA. A) Fase simple; B) Fase corticomedular temprana, se observa una lesión redondeada de aspecto neoplásico dependiente de perimetro anterior del injerto renal, que presenta intenso reforzamiento a la aplicación de gadolinio, (flecha); C) Fase corticomedular tardía, se observa de nueva cuenta la lesión antes descrita con mayor definición de sus bordes; D) Fase nefrográfica, la lesión presenta bordes hipointensos al comparar con el parénquima adyacente



A) Tomografía computada multidetector, muestra artefacto secundario a la presencia de prótesis total de cadera derecha, note que el artefacto que provoca altera la definición de las estructuras del hueso pélvico. B) Resonancia magnética secuencia STIR, se define con gran contraste tisular las estructuras del hueso pélvico sin artefacto alguno

Especial atención merece la realización de estudios por resonancia magnética en pacientes con marcapasos, ya que el campo magnético puede alterar el funcionamiento del mismo. Para la American Heart Association, la presencia de marcapasos es una fuerte contraindicación para la realización de estudios por resonancia magnética; sin embargo, el riesgo beneficio se debe valorar. De ser necesario, se recomienda vigilar de forma estrecha al paciente durante el estudio y contar con monitorización de los signos vitales así como el personal y equipo específico para atender cualquier eventualidad.

### **Medios de contraste y reacciones adversas** *Extravasación de medio de contraste*

La incidencia de extravasación de medio de contraste reportada es de 0.1 a 0.9% (1/1000 pacientes a 1/106 pacientes). La extravasación ocurre durante la administración, ya sea manual o automática. No existe una velocidad determinada o un rango de flujo a partir del cual exista mayor riesgo de extravasar el contraste. Sin embargo, es más frecuente durante estudios dinámicos o con grandes volúmenes de contraste.

El paciente geriátrico es más propenso a presentar extravasación del medio de contraste por fragilidad vascular (secundario a pérdida de la elasticidad de los vasos de pequeño y mediano calibre).

La sintomatología inicial es edema y enrojecimiento de la zona afectada con sensación ardorosa. El proceso inflamatorio incrementa hasta 24 a 48 horas, posterior a las cuales debe disminuir gradualmente. La mayor parte de los pacientes se recupera sin secuelas importantes.

La secuela más severa reportada es el síndrome compartamental, el cual se produce por compresión mecánica y ocurre tras la extravasación de grandes cantidades de líquido; sin embargo, puede ocurrir en zonas con menor capacidad de distensión (región ventral o dorsal de la muñeca) con cantidades menores.

Con menor frecuencia se han reportado casos de ulceración y necrosis tisular que pueden manifestarse hasta seis horas después de que la extravasación ocurrió.

En cuanto al tratamiento, no existe consenso con respecto a la efectividad del mismo. En general se recomienda la elevación del brazo afectado por arriba del nivel del corazón para disminuir la presión hidrostática capilar y promover la reabsorción, aunque su eficacia no está comprobada. No existe evidencia que favorezca el uso de compresas calientes o frías. Sin embargo, radiólogos que usan compresas calientes reportan mejora en cuanto a la reabsorción del líquido así como mejora en el flujo sanguíneo distal. Por otra parte, los radiólogos que usan compresas frías reportan disminución del dolor en el sitio afectado.

El paciente que ha presentado extravasación de medio de contraste no debe abandonar el servicio de radiología hasta que se observe mejoría de los síntomas de forma ligera o que los síntomas no progresen. El paciente debe ser informado de forma adecuada para buscar tratamiento médico si los síntomas empeoran. En pacientes con extravasación de grandes cantidades de contraste, es aconsejable interconsultar al servicio de cirugía.

### **Efectos adversos de la administración de material de contraste**

La frecuencia de efectos adversos relacionados a la administración de material de contraste es baja y ha disminuido con el uso de material de contraste no iónico de baja osmolaridad.

La mayor parte de los efectos adversos no pone en riesgo la vida y solo requiere de observación y medidas de soporte. Sin embargo, las reacciones severas que ponen en peligro la vida se presentan de forma impredecible y de forma inmediata o en los primeros 20 minutos tras la administración de contraste. Todo personal que administra material de contraste debe tener capacitación específica para reconocer una reacción adversa severa, proveer de atención médica primaria, administrar medicamentos especializados y activar códigos de emergencia.

### **Reacciones alérgicas**

Las reacciones alérgicas al material de contraste se manifiestan de forma similar a las reacciones anafilácticas inducidas por medicamentos u otros alérgenos, y son tratadas de igual manera. No hay diferencia entre la incidencia de estas reacciones comparando adultos jóvenes con adultos mayores.

### **Reacciones fisiológicas**

Las reacciones fisiológicas derivadas de la administración de material de contraste son derivadas de osmotoxicidad (efectos adversos derivados de la exposición a hiperosmolaridad) y quimiotoxicidad. Estas reacciones son dosis y concentración dependientes.

Los efectos cardiovasculares son más frecuentes en pacientes con patología cardiológica de base. Arritmias cardíacas, depresión de contractilidad miocárdica, edema pulmonar y convulsiones son reacciones alérgicas muy raras, más frecuentes en procedimientos como la angiografía coronada.

Las reacciones vasovagales son relativamente comunes y son caracterizadas por hipotensión y bradicardia. La fisiopatología no es clara, sin embargo, se piensa que es el resultado de incremento del tono vagal a nivel del sistema nervioso central, para lo cual existe mayor sensibilidad en los adultos mayores,

además de menor efectividad de los mecanismos compensatorios.

Los efectos del incremento del tono vagal incluyen depresión sinoauricular y atrioventricular, inhibición de la conducción atrioventricular y vasodilatación periférica. Las reacciones vasovagales pueden ser relacionadas a ansiedad incluso al momento de la canalización o al momento de la aplicación del material de contraste. Por lo anterior es importante descartar hipotensión ortostática, así como antecedentes de síncope vasovagal y disautonomía en todo paciente adulto mayor que vaya a recibir contraste.

La administración de material de contraste de baja osmolaridad asociada a efectos adversos tiene una incidencia muy baja (0.2 al 0.7%) y la mortalidad relacionada con la administración de material del contraste esta documentada por la FDA como 2.1 fatalidades por un millón de estudios contrastados.

### Reacciones leves

Dentro de las reacciones adversas leves como náusea, vómito, sensación de calor y flushing, representan respuestas fisiológicas e incrementan su incidencia directamente proporcional a la osmolaridad del material de contraste y la dosis.

Las reacciones urticariales, son de tipo alérgico y por lo general siempre son leves aunque pueden acompañar otros síntomas más serios. Ligero angioedema manifestado por discre-

ta disfonía, edema lingual y facial así como estornudos en salva; deben ser considerados reacciones alérgicas moderadas que no requieren tratamiento de inmediato pero pueden presagiar una reacción más severa por lo que el paciente debe estar en observación durante 20-30 minutos o hasta que sea necesario para asegurar su recuperación.

El tratamiento antihistamínico se puede usar en estos casos aunque en general no es necesario.

### Reacciones moderadas

Las reacciones adversas de tipo moderado no ponen en riesgo la vida del paciente de forma inmediata; sin embargo, puede progresar a una forma más severa por lo que de manera general requiere tratamiento. Requieren por lo general de monitorización estrecha, mascarilla de alto flujo de oxígeno y de un acceso intravenoso para administrar medicamentos.

### Reacciones severas

De forma usual son de tipo alérgico y ponen en riesgo la vida del paciente. Aunque son raras es imperativo que el personal que administra material de contraste posea entrenamiento específico en reconocer y tratar dichas reacciones. El paciente puede experimentar una variedad de síntomas que incluyen alteración del estado de alerta, broncoespasmo

severo, edema laríngeo, eritema difuso, hipotensión severa y paro cardíaco súbito.

La mayor parte de las reacciones alérgicas severas requieren de epinefrina. En el caso de una hipotensión profunda, la resucitación con líquidos puede llegar a ser más efectiva que el tratamiento farmacológico y con menos efectos colaterales. Las reacciones severas no alérgicas pueden manifestarse como una reacción vasovagal profunda y edema pulmonar. Las crisis convulsivas pueden ocurrir como secuela de hipoxia en un episodio alérgico o no alérgico.

Existen varios factores de riesgo para presentar una reacción aguda al medio de contraste; sin embargo, el antecedente de una reacción alérgica previa es el factor más importante para una reacción alérgica adversa recurrente hasta en 35% de los casos.

Pacientes atópicos y asmáticos, tienen mayor riesgo de presentar alergia al medio de contraste así como pacientes que reciben terapia con bloqueadores beta adrenérgicos. Condiciones médicas preexistentes incrementan el riesgo de reacciones adversas como broncoespasmo en pacientes con asma o hipotensión en pacientes con estenosis aórtica severa o falla cardíaca congestiva.

### **Interacciones medicamentosas**

La interacción medicamentosa más común se da con la metformina, ya que es un hipoglucemiante oral cuyo efecto

adverso más importante es el potencial desarrollo de acidosis láctica en pacientes susceptibles. La vía de eliminación de la metformina es renal, por lo que si secundario a la aplicación de material de contraste yodado se presenta falla renal aguda o disminución de la excreción renal, la posibilidad de presentar acidosis láctica incrementa.

Se recomienda en general que antes de un estudio radiológico con uso de material de contraste, la dosis de metformina debe ser suspendida 48 horas después de la administración de material de contraste.

### **Nefrotoxicidad inducida por material de contraste**

Se define como deterioro súbito de la función renal tras la administración de material de contraste yodado en ausencia de otro evento nefrotóxico. La fisiopatología no es claramente entendida, sin embargo, sugiere que existe vasoconstricción renal con toxicidad tubular directa mediante mecanismos quimiotóxicos y osmóticos. Los factores de riesgo más conocidos incluyen: edad avanzada, diabetes mellitus, deshidratación, enfermedades cardiovasculares, uso de diuréticos, hipertensión arterial sistémica, hiperuricemia y múltiples aplicaciones de material de contraste en un intervalo corto de tiempo (<24 horas). Pacientes con falla renal crónica o lesión renal aguda deben ser



considerados en riesgo y la aplicación del material de contraste se debe evitar.

Es importante contar con niveles de creatinina basales antes de la aplicación de material de contraste con no más de 30 días de antigüedad sobretodo en el paciente anciano. No hay un corte específico y aceptado universalmente, sin embargo se considera que una depuración por arriba de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, es adecuada para la administración de material de contraste. El uso de material de contraste de baja osmolaridad disminuye el riesgo de nefrotoxicidad así como una hidratación IV adecuada (100 ml/h de solución salina 12 h antes de la aplicación de material de contraste y 4 a 12 horas después), la hidratación oral ha demostrado ser menos efectiva.

El uso de N-acetilcisteína es controversial. Múltiples estudios y meta análisis están en desacuerdo en cuanto a que la aplicación de este agente disminuye el riesgo de nefrotoxicidad por medio de contraste. Existe evidencia de que a la aplicación de N acetilcisteína, los niveles de creatinina disminuyen sin cambiar los niveles de cistatina C, que ha sido reportada como mejor marcador de filtración glomerular que creatinina. No existe suficiente evidencia en el momento actual para realizar una recomendación definitiva.

En pacientes con diálisis y en anuria, se puede aplicar material de contraste yodado ya que no existe función renal que proteger. Es importante que la cantidad de contraste que se le aplica a estos

pacientes sea la mínima indispensable ya que debido a la osmolaridad y al exceso de volumen intravascular puede ocasionar edema pulmonar y anasarca.

### **Fibrosis nefrogénica sistémica**

La fibrosis nefrogénica sistémica es una enfermedad fibrosante que afecta de forma primaria la piel y el tejido subcutáneo, así como otros órganos como los pulmones, esófago, corazón y músculos. Los síntomas iniciales incluyen engrosamiento de piel y prurito.

Los síntomas y signos suelen progresar de forma rápida, desarrollando contracturas, inmovilidad articular y en algunos casos el desenlace es fatal.

En el año 2000 se observó que era predominante en pacientes con insuficiencia crónica terminal, particularmente en diálisis. En 2006 múltiples grupos observaron la asociación entre el uso de gadolinio en pacientes con enfermedad crónica avanzada y el desarrollo de fibrosis nefrogénica sistémica. La presentación de los síntomas tras la administración de gadolinio puede ocurrir en días o meses en la mayor parte de pacientes, en casos raros se ha reportado la aparición de los síntomas después de años de la aplicación del material de contraste.

En general se considera que los pacientes en riesgo son aquellos mayores de 60 años con historia de enfermedad renal que incluye diálisis, trasplante renal, cirugía renal o pacientes

monorrenos, historia de hipertensión con tratamiento médico así como pacientes con diabetes mellitus.

El desarrollo de fibrosis nefrogénica sistémica en pacientes con filtración glomerular por arriba de 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; es raro, por lo que se toma como cifra de corte en general. En el agrupamiento de pacientes por debajo de 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, de tasa de

filtración glomerular en los que la administración de material de contraste es importante se sugiere utilizar la menor cantidad posible de material.

En el caso de pacientes con enfermedad crónica terminal, sin función renal residual, es más razonable considerar la administración de material de contraste yodado y realizar una tomografía en lugar de resonancia magnética.

## Referencias bibliográficas

- American College of Radiology. *Manual on Contrast Media*. Version 8, 2012:17-29,33-47, 63-73
- Avinash R. Kambadakone, New and Evolving Concepts in the Imaging and Management of Urolithiasis: Urologists' Perspective May 2010 RadioGraphics, 30, 603-623. Taffet GE. Physiology of aging. In: Geriatric Medicine: An Evidence-Based Approach, 4th ed, Springer, New York 2003.
- Brenner BM. "Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease". *N Eng J Med* 1982; 307(11): 652-659.
- Beck LH. "The Aging Kidney". *Geriatrics* 2000; 55(4): 31-32.
- Frassetto LA. "Effect of age on blood acid-base composition in adult humans". *Am J Physiol* 1996; 271(6 Pt2): F1114-F1122.
- Clark B. "Biology of renal aging in humans". *Adv Ren Rcplac Ther* 2000; 7( 1): 11-21.
- Ferry M. "Strategies for ensuring good hydration in the elderl". *Nutr Rev* 2005; 63(6 Pt 2): S22-S29.
- Dunnick R. *Textbook of Uroradiology Lippincott*. Williams and Wilkins 2008,42,62.
- Fukagawa NK. "Effect of age on body water and resting metabolic rate". *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996; 51(2): M71-M73.
- Malmrose LC. "Measured versus estimated creatinine clearance in a high functioning elderly sample". *J Am Geriatr Soc* 1993;41(7):715-721.
- Mentes J. "Oral hydration in older adults". *Am J Nurs* 2006; 106(6): 40-49.
- Shellock, F. Spinazzi A. "MRI Safety Update 2008: Part 1, MRI Contrast Agents and Nephrogenic Systemic Fibrosis". *AJR* 2008; 191:1129-1139.
- . "MRI Safety Update 2008: Part n, MRI Contrast Agents and Nephrogenic Systemic Fibrosis". *AJR* 2008; 191 :1140-1149.
- Timiras PS. "Physiological basis of aging and geriatrics". *Informa Healthcare*, 4th ed, New York, USA: 249-315, 355-63.
- Zikria J. Maehnicki S. "MRI of Patients With Cardiac Pacemakers: A Review of the Medical Literature". *AJR* 2011; 196:390-401.

# Utilidad del PET-CT en enfermedades genitourinarias del adulto mayor

JOSÉ ALFONSO RUMOROSO GARCÍA  
RAÚL GUILLERMO MENDOZA VÁSQUEZ

**H**emos iniciado este siglo con un avance revolucionario en técnicas de imagen oncológica, en el 2001 la FDA autorizó el uso clínico del FDG PET-CT. (Tomografía por Emisión de Positrones-Tomografía Computarizada).

Esta modalidad de imagen es la sinergia de dos métodos diagnósticos, uno anatómico, con otro funcional metabólico, lo que resulta en una mejor exactitud en la evaluación de los padecimientos oncológicos impactando la estrategia de su manejo. Su utilidad se demuestra en el incremento de indicaciones oncológicas y esto se verá multiplicado ante la creciente síntesis de nuevos radiofármacos.

Al tratarse de un estudio híbrido brinda mayor información hasta 45% más que la TC y el PET por separado, en

las neoplasias en las que ya se encuentra bien establecido su impacto en la evaluación clínica rutinaria. En estos casos ésta técnica incrementa los beneficios principalmente en la localización de lesiones y en el menor número de falsos positivos y negativos, lo que conlleva a un mayor grado de sensibilidad diagnóstica.

La evaluación de los tumores urológicos con PET-CT aún no toma un primer lugar como método de valoración inicial. El papel de esta modalidad de imagen dual en la caracterización de estas neoplasias queda como una posibilidad de ayuda diagnóstica, sin colocarse formalmente dentro del arsenal de rutina para su estudio, guarda un potencial pero aún no existe la suficiente experiencia clínica para establecer el valor exacto del PET-CT en estos casos.

## 18F-FDG

Es el radiofármaco más utilizado y con mayor tiempo de aprobación para su uso oncológico. Tiene una vida media de 109.8 minutos, decaimiento en  $\beta^+$ , emisión gamma de 511 keV.

Su mayor concentración en las zonas de actividad neoplásica (aunque no es la única causa), se debe a su captación similar a la glucosa por estas células que posteriormente es fosforilada por la hexoquinasa lo que impide continuar con el resto de los pasos metabólicos como sucedería con la glucosa, lo que implica que se acumule el 18F-FDG. Los tejidos tumorales presentan glucólisis acelerada y menor capacidad para generar energía vía glucólisis aeróbica, por lo que la captación de glucosa se incrementa de forma importante, esto debido a cambios cualitativos y cuantitativos en la expresión de algunas enzimas y transportadores de glucosa transmembrana, elevado crecimiento y desdiferenciación celular. Sin embargo, no todo foco de glucólisis corresponde a neoplasia. De igual forma si la neoplasia se manifiesta bajo consumo de glucosa no será detectable.<sup>1</sup>

## Indicaciones

### I. Cáncer de próstata

#### *FDG PET-CT*

Su valor es limitado:

- Debido a la amplia gama de actividad biológica de esta neoplasia que va desde tumores de bajo grado hasta tumores muy agresivos.
- Bajo grado de captación del radiofármaco en la mayoría de estos tumores, aproximadamente entre 60%-80%. Es más sensible ante subtipos de tumores de mayor malignidad.
- La acumulación del radiofármaco en vías urinarias y principalmente en la vejiga limita la valoración del área problema.
- Puede existir captación del radio-núcleo en otras entidades, hiperplasia, prostatitis.

Puede ser de utilidad:

- Evaluación de adenopatías pélvicas.
- En casos de recurrencia, el PET CT es más sensible que la TC sola,

cuando el APE es mayor a 4ng/ml, la sensibilidad del PET es de 35-50%, en lo que también influye el tamaño tumoral y su biología. Cuando el aumento del APE es >25%, el PET muestra mayor exactitud en el estadio clínico en 90% de los pacientes. En estudios de seguimiento un incremento en el valor estandarizado de captación (SUV) >33% ayuda a valorar pacientes resistentes al tratamiento.

- Ante la duda de enfermedad metastásica con otros métodos de estudio, ésta se ha descrito como su mejor indicación con sensibilidad de 65%.
- Puede ayudar en la evaluación de respuesta al tratamiento, principalmente en la terapia hormonal anti androgénica.
- El valor de captación SUV en esta entidad por lo general es bajo por lo que un SUV >5 se relaciona con una evolución poco favorable y con posible falta de respuesta al tratamiento hormonal.

Son superiores para la evaluación de extensión ósea el gammagrama y para la recurrencia local la RM.

En el momento actual podríamos ubicar el papel del FDG PET-CT, con sus excepciones:

- Sin demostración suficiente su utilidad en el diagnóstico inicial, estadificación y re-estadificación y seguimiento.
- Aún no aprobado pero existen indicios de potencial ayuda en la evaluación de respuesta al tratamiento antiandrogénico.
- Puede ser de mayor utilidad diagnóstica en tumores prostáticos indiferenciados, de alto grado para disminuir la infra etapificación que puede ocurrir en el 30-60% de los pacientes que se operan por enfermedad clínicamente localizada.<sup>1,2</sup>

El bajo rendimiento diagnóstico del FDG PET-CT para este tipo de neoplasia ha motivado el desarrollo de nuevos trazadores, principalmente análogos de la colina, que pueden ser utilizados en el diagnóstico precoz de la recidiva con incremento repetido de los niveles séricos de PSA, y pruebas de imagen negativas, y ante la sospecha de enfermedad diseminada. Figuras 1 y 2

Figura 1. Masculino de 65 años de edad con diagnóstico reciente de cáncer de próstata. Solicitan estudio PET/CT para etapificación.

Estudio PET/CT, donde se aprecia la modalidad de morfología y anatomía, así como el co-registro de imágenes.

- a) PET/CT corte axial, en donde se aprecia la glándula prostática de características tomográficas normales y una zona de focalización del 18F-FDG localizada en el lóbulo izquierdo.
- b) PET/CT corte coronal, no se observan otras zonas anormales de focalización

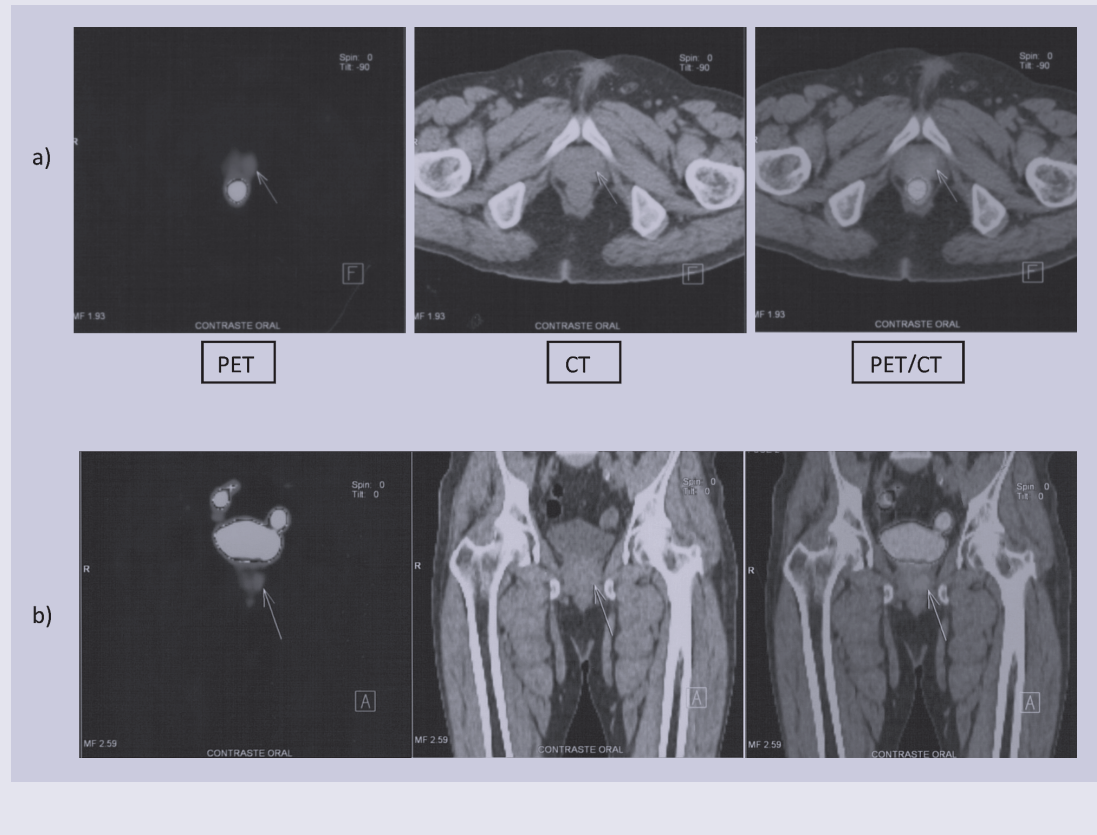
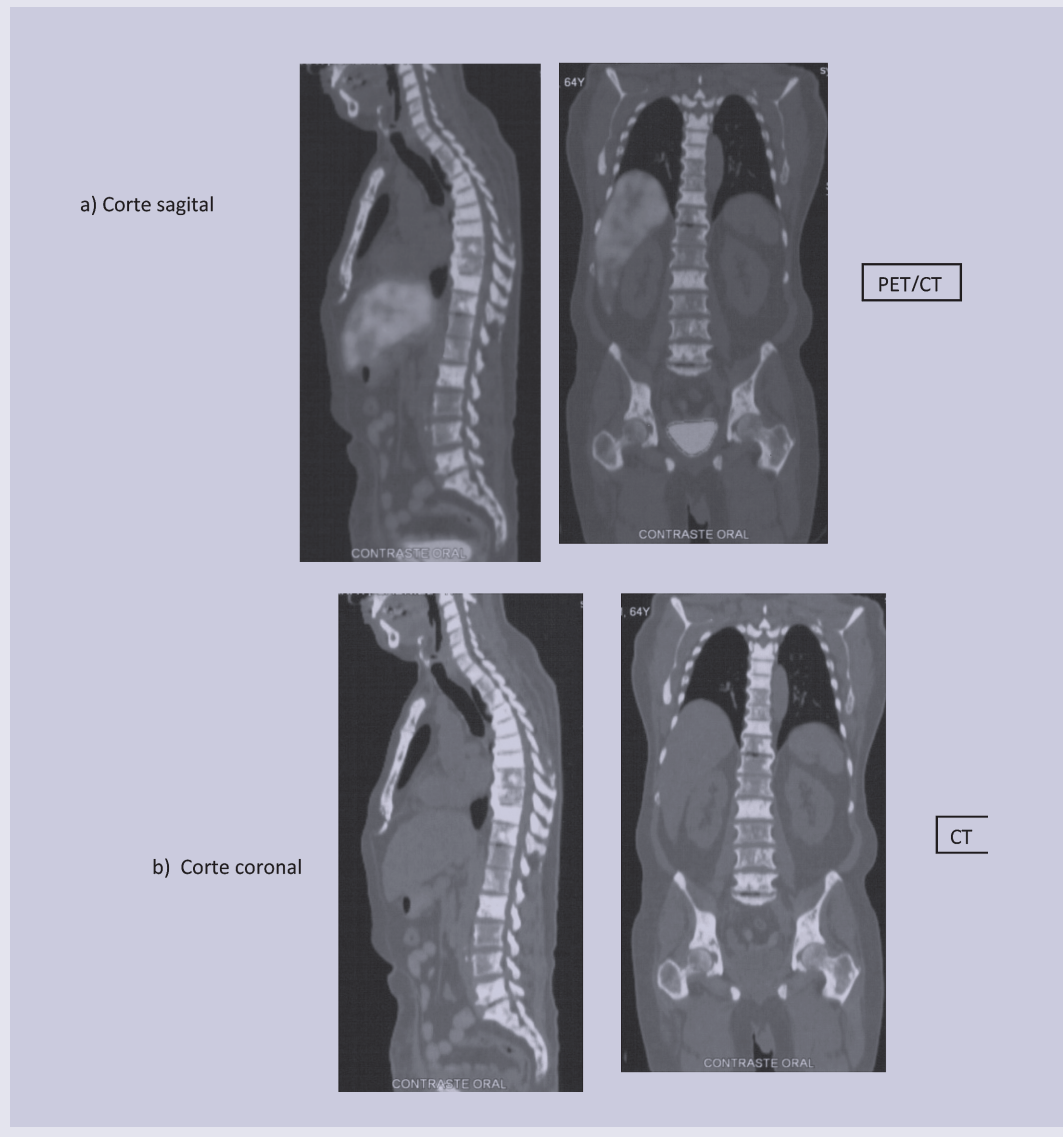


Figura 2. Masculino de 64 años de edad con diagnóstico de cáncer de próstata y metástasis óseas a nivel esternal, columna vertebral y pelvis. Solicitan estudio PET/CT para valorar respuesta al tratamiento. Estudio PET/CT, donde se aprecia la modalidad de morfología y anatomía, así como el co-registro de imágenes.

- a) PET/CT corte sagital y coronal de fusión PET/CT, en donde se aprecian a nivel de columna vertebral múltiples lesión esclerosas incluyendo lesiones esternales, sin evidencia de concentración de FDG.
- b) PET/CT corte sagital y coronal imagen CT con lesiones esclerosas óseas.



*PET-CT 11C-Colina*

La síntesis de fosfolípidos para la membrana celular se ve aumentada en algunos tejidos neoplásicos lo que se traduce en la acumulación de colina en ellos. Una de las características celulares de los tumores de próstata es su habilidad para incorporar colina para producir fosfatidilcolina como constituyente de la membrana celular y facilitar la duplicación celular.

Es una alternativa útil para la etapificación y diagnóstico precoz de recidiva, los reportes sin duda le otorgan una sensibilidad mayor en la detección de metástasis que al FDG.

- Una de sus ventajas es su baja eliminación por vías urinarias.
- Una limitante de este radiofármaco es su corta vida media de 20 minutos.
- Puede ser útil para identificar tumores residuales y en la detección de la recidiva bioquímica del cáncer de próstata con mayor sensibilidad que el 18F-FDG, su sensibilidad es proporcional a la cifra de PSA:<sup>3,4</sup>

PSA ng/ml	Detección de pacientes c/recidiva
< 1	40 %
1-4	50 %
4	80 %

- Se reporta una sensibilidad y especificidad hasta de 86.5% y 611.9% respectivamente.
- Pueden existir falsos positivos principalmente ante enfermedades granulomatosas.<sup>5</sup>
- Se reporta también un alto número de falsos negativos.

En etapa más reciente se cuenta con otro marcador 18F-colina (FC PET-CT) que promete una mayor difusión ya que cuenta con una vida media más larga de 110 minutos, otorgándole mayor disponibilidad, su inconveniente es que tiene un mayor grado de eliminación por vía urinaria que el 11C colina, lo que se ve salvado por adquisiciones previas a la excreción urinaria ya que su captación en los sitios de patología es muy temprana.

Se utiliza principalmente en pacientes con alta sospecha de metástasis regionales o a distancia con valores de PSA mayores a 20 ng/ml., en tumores poco diferenciados, y en los que a la palpación parezcan localmente avanzados.<sup>6</sup>

Los procesos inflamatorios prostáticos y extraprostáticos pueden ser causa de falsos positivos así como entidades benignas como ganglios inflamatorios, osteoartritis, actividad osteogénica.

Para mejorar su especificidad se ha propuesto realizar estudios con imágenes dinámicas de dos fases, una temprana a los siete minutos y otra a la hora posterior a la inyección del radiofármaco ya que las lesiones malignas van incrementando su captación en el tiempo (14%), a diferen-



cia de las lesiones no malignas que desciende (aproximadamente 17%).<sup>7</sup>

La captación de 18-FDG y 18F colina pueden disminuir en las lesiones metastásicas durante el tratamiento hormonal.<sup>1</sup>

### *11C acetato*

Es más sensible que la 18F-FDG en el cáncer de próstata, la incorporación del acetato a las células tumorales puede estar relacionada a la síntesis de lípidos, por aumento en la síntesis de ácidos grasos, al igual que los otros marcadores no es específico de cáncer. Aún no hay suficiente experiencia para determinar su papel en la evaluación de esta entidad, al igual que con otro trazador alternativo 11C metionina. Su utilidad se ve mejor reflejada en la detección de recurrencia, su sensibilidad se relaciona con la cifra de PSA, 59% de positividad con PSA mayor a 3ng/ml, y con cifras menores declina en forma importante.<sup>8</sup>

La adquisición de las imágenes se realiza a los 15-20 minutos.

Una limitación es su corta vida media de 20 minutos. El decaimiento radiactivo de este isótopo es 100%  $\beta^+$  y un máximo de energía de 0.96 MeV. Su ventaja es la escasa eliminación urinaria.

### *11C metionina*

Una posible explicación de su incorporación a las células tumorales es a través de la síntesis de proteínas. Su biodistribución fisiológica normal se manifiesta

por captación en páncreas e hígado, así como en intestino.

Existen reportes en la literatura donde se recomienda en pacientes con incremento en cifras de APE y biopsias negativas.<sup>9</sup>

### *18-F Fluorodihydrotestosterona (FDHT)*

Los receptores androgénicos tienen un papel importante en la proliferación del carcinoma prostático, los estudios con este trazador aún no son concluyentes sin embargo se infiere que una lesión que capte FDG y no concentra FDHT puede tener peor pronóstico ya que es sugestivo de resistencia androgénica.

## II. Cáncer Renal

El valor del FDG PET-CT es limitado:

- Las lesiones pueden ser de difícil visualización por su proximidad con las vías excretoras urinarias donde existe cúmulo del radiofármaco por su normal eliminación, y aunque la captación del FDG de la lesión tumoral es mayor esa diferencia con frecuencia es mínima con respecto al parénquima normal, debido a un bajo metabolismo tumoral de la glucosa.
- En la actualidad no existe fundamento para utilizarlo para diagnóstico de tumor primario y valoración pronóstica.

- Puede ser empleado para la etapificación ya que tiene una sensibilidad y especificidad aceptable en la detección de metástasis, con una sensibilidad más alta que el gammagrama en las metástasis óseas líticas.
- Para evaluar la respuesta al tratamiento puede ser utilizado, sin embargo aún no existe una recomendación concluyente en la literatura.
- Puede ser de utilidad en el estudio de quistes indeterminados, sin embargo un estudio negativo no descarta del todo malignidad.
- No representa gran valor para el diagnóstico diferencial entre carcinoma y otras masas renales como el oncocitoma, angiomiolipomas y pielonefritis xantogranulomatosa ya que en ocasiones el grado de captación del FDG puede ser semejante al de las neoplasias renales; en estos casos es de gran utilidad la TC.
- En cifras: sensibilidad 60% y especificidad ~ 100% en la evaluación de carcinoma de células renales;

80-100% de especificidad en detección de metástasis óseas.

### III. Cáncer testicular

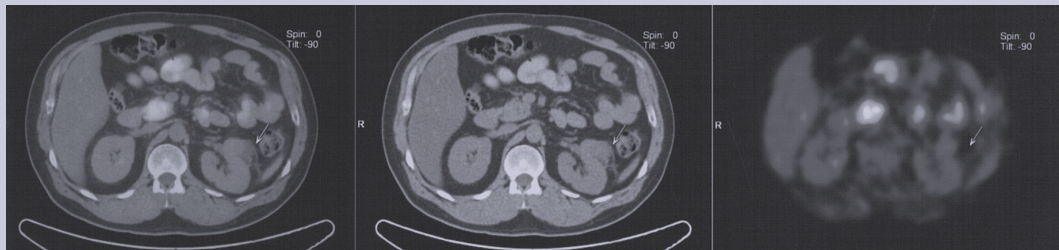
La utilidad del FDG PET-CT en general en esta entidad es limitada.

Aplicación específica:

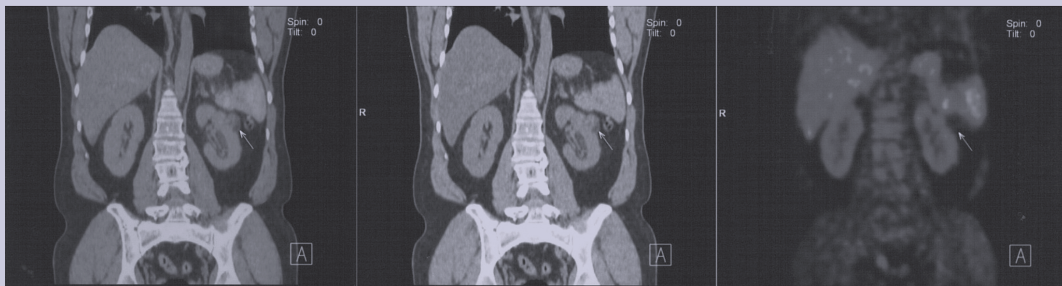
- En la evaluación de los tumores de células germinales, en concreto del seminoma en el que se reporta una sensibilidad y especificidad del 80-100% y 80-94% respectivamente. Este estudio por lo general es negativo en los teratomas o en los componentes teratomatosos en el tumor primario
- Posiblemente apropiado en la evaluación de respuesta al tratamiento, en este caso requiere un estudio basal.
- Evaluación ante recurrencia tumoral principalmente en los seminomas.
- Ante el incremento de marcadores tumorales sin traducción morfológica en TC. Figura 3

Figura 3. Masculino de 47 años con diagnóstico de carcinoma de células claras de riñón izquierdo. PET/CT con 11C-Acetato en donde se observa una lesión heterogénea e hipodensa localizada en la zona de interfase entre el parénquima renal aparentemente sano y el borde inferior y medial en la región interpolar con SUV máximo de 5.5

a) Corte axial



b) Corte coronal



c) Corte sagital



#### IV. Cáncer de urotelio

La utilidad diagnóstica es limitada debido a la acumulación del FDG en la vejiga durante su excreción en orina, por lo que no se recomienda para el diagnóstico de tumor primario.

Puede ser útil:

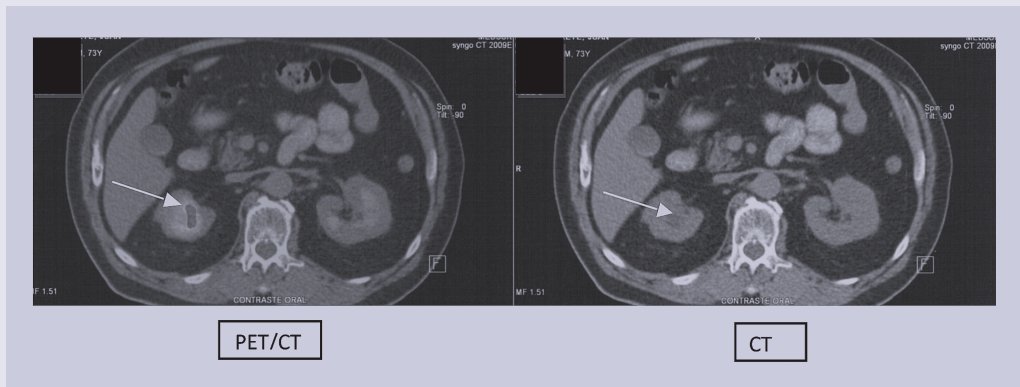
- Etapificación preoperatoria con una sensibilidad y especificidad reportada de 60% y 88% respectivamente.
- Detección de recurrencia.
- Evaluación de actividad metastásica.

Dentro del protocolo de estudio es necesaria aumentar la diuresis, ya sea con aumento de la hidratación oral o con la administración de diurético para reducir la concentración de FDG en la vejiga y en ocasiones es conveniente la adquisición de imágenes con la vejiga vacía, esto limita los falsos negativos. En caso de duda en ocasiones es necesaria la adquisición de imágenes tardías, de dos horas, previa hidratación del paciente para diluir aún más la concentración urinaria del FDG. Se encuentra en los inicios la aplicación clínica en estos tumores del PET-CT 11C-Colina para la detección de recidivas locales y principalmente adenopatías pélvicas. Figura 4

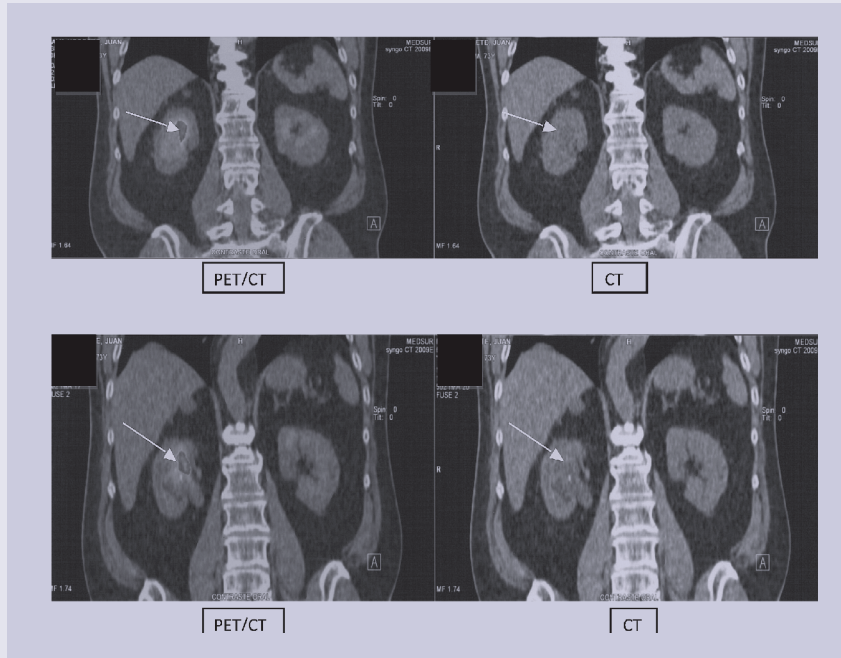
Figura 4. Masculino de 73 años de edad con diagnóstico de carcinoma uroepitelial de uréter derecho y antecedente de cáncer de vejiga. Solicitan estudio PET/CT para etapificación.

Estudio PET/CT FDG, donde se aprecia la modalidad de morfología y anatomía, así como el co-registro de imágenes.

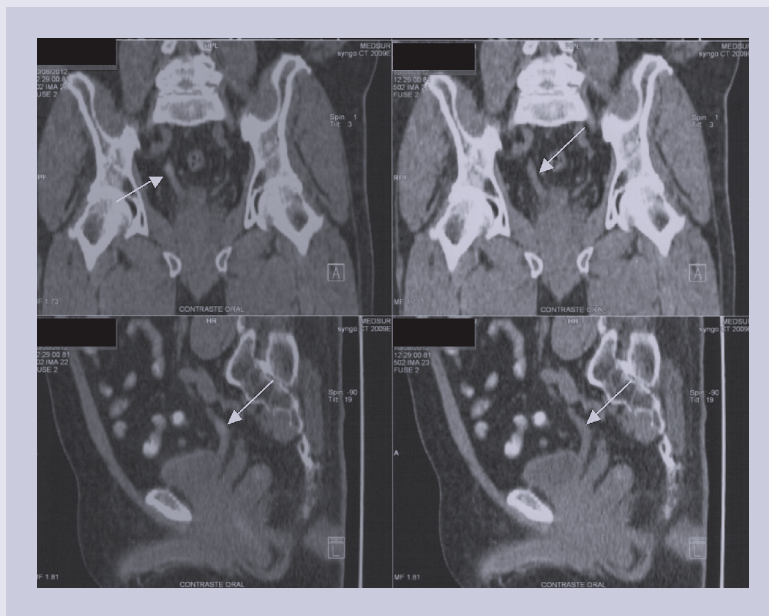
- a) PET/CT corte axial y coronal, donde se observan zonas de engrosamiento en las paredes del cáliz superior, parte de la pelvícula renal derecha y el tercio superior y distal de uretero ipsilateral. Con valor de SUV de 10.8 a nivel renal



b) Corte coronal PET/CT



c) PET/CT corte coronal en donde observamos el tercio distal del uretero derecho con una zona de focalización de SUVmáximo de 6.9.

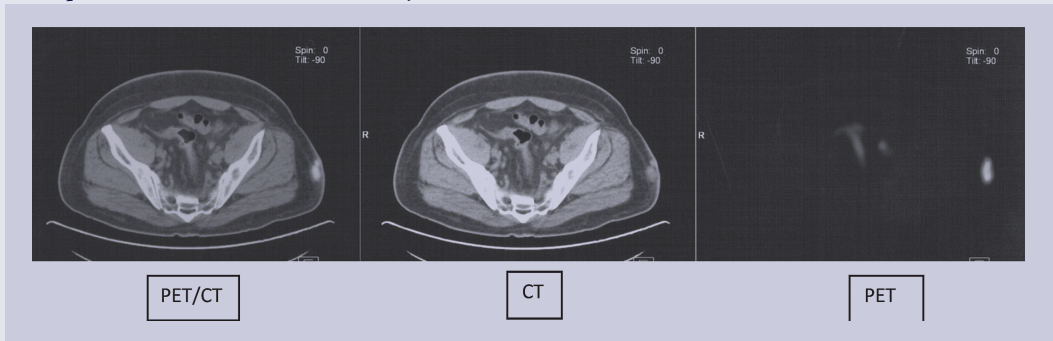


## V. Cáncer de pene

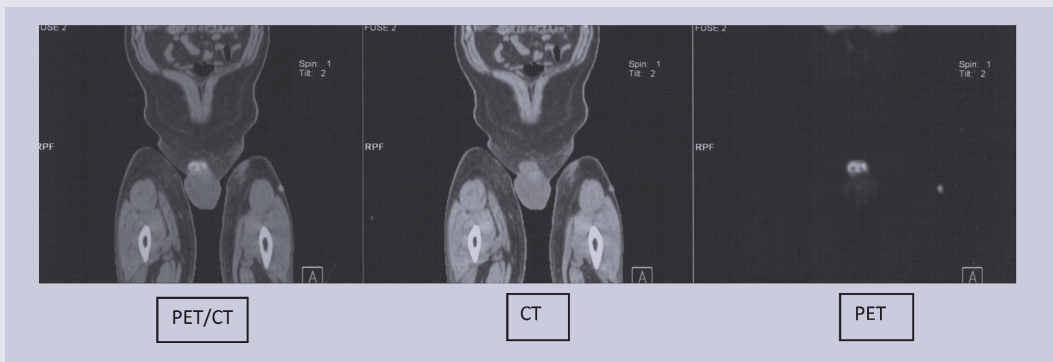
Su utilidad aún no ha sido determinada, en parte, debido a la baja frecuencia de esta entidad en occidente. Se puede emplear principalmente para su etapificación. Figura 5

Figura 5. PET/CT

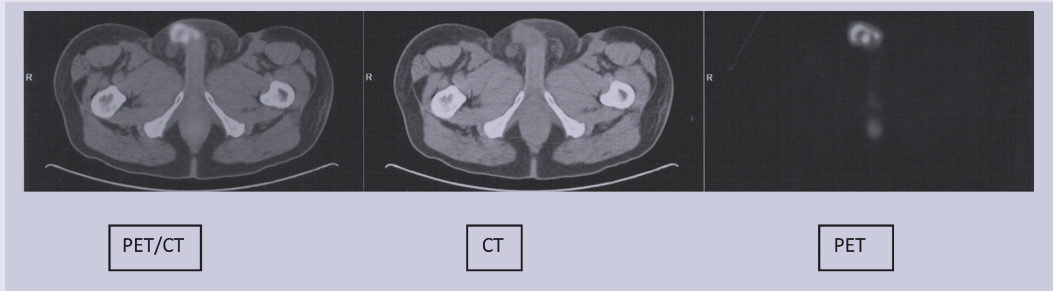
- a) Corte axial con imágenes nodulares en tejido cutáneo y subcutáneo en cara lateral de la cadera izquierda con SUV máximo de 25.2 y miden hasta 2.2 cm.



- b) Corte coronal con otra lesión nodular subcutáneo en cara anterolateral de 15 mm con SUV máximo de 5.7.



- c) Corte axial con lesión sólida por delante de la raíz del pene con SUV máximo de 5.7, extendiéndose paramedialmente derecho hacia la raíz del escroto que mide 4.7 x3.3 cm en sus ejes mayores.



## Metástasis óseas

Dentro de los tumores que con mayor frecuencia presentan actividad ósea a distancia es el cáncer de próstata, estos tumores en etapa avanzada las presentan en 70% aproximadamente, otro de los tumores urológicos que la presenta, aunque en menor grado, es el cáncer renal en 30-40% de los casos, su expresión puede ser tardía después de años de la presentación del tumor primario y puede manifestarse como lesión única y como lesiones líticas.

Las lesiones osteoblásticas son las típicas del cáncer de próstata secundario a la secreción tumoral de un factor humoral estimulador de osteoblastos y en menor incidencia las lesiones óseas mixtas (lítico-blásticas).

Las metástasis inician por lo general en el esqueleto axial y en zonas proximales óseas de las extremidades.

Las células tumorales ya en el sistema circulatorio, alcanzan los tejidos vascularizados, dentro de ellos la médula ósea donde se liberan factores de crecimiento y formación anormal de hueso.

La manifestación estructural y metabólica en los estudios de imagen es la traducción de la infiltración tumoral y la reacción ósea a ésta.

Para que las lesiones blásticas tengan traducción morfológica se calcula que deben tener un tamaño mayor a 1 cm y un incremento en la mineralización de aproximadamente 30%.

### *PET-CT*

Para este método diagnóstico se utiliza el 18F-FDG, aunque es más sensible en la valoración de metástasis líticas. Otro radiofármaco empleado cuya característica es ser específico para hueso es el 18F-Na (fluor-sodio) que refleja la presencia de remodelación ósea; es más sensible que el gammagrama óseo convencional sin embargo, no es un marcador tumoral ya que también se detecta su captación en lesiones benignas por lo que presenta falsos positivos, estos disminuyen con la correlación tomográfica en los estudios PET-CT con el cual tiene una especificidad de 97%.

En la literatura ya se establece la mayor especificidad y sensibilidad del PET CT que la gammagrafía ósea con SPECT.<sup>10</sup>

El gammagrama óseo convencional subestima el número de metástasis y no permite cuantificar la respuesta al tratamiento. La alta sensibilidad y especificidad del 18F-Na PET/CT permite la detección de metástasis óseas ocultas para el gammagrama convencional en algunos reportes hasta de 16%.<sup>11</sup>

## Referencias bibliográficas

1. Sánchez a SA, Ruibal A. "Valor Actual de la Tomografía por Emisión de Positrones durante el seguimiento de cáncer de próstata". *Arc. Esp. Urol* 2006; 59 (10):1021-1029.
2. Krause BJ, Souvatzoglou M, Treiber U. "Imaging of prostate cancer with PET/CT and radioactively labeled choline derivates". *Urol Oncol*. 2013 May;31(4):427-35.
3. García, JR; Soler, M; Blanch, MA; Ramírez, I; Riera, E; Lozano, P; Pérez, X; Delgado, E; Carrío, I; Lomeña, F. "PET/TAC con 11C-colina y 18F-FDG en pacientes con elevación de PSA tras tratamiento radical de un cáncer de próstata". *Rev Esp Med Nucl* 2009; 28(3): 95-100.
4. Giovacchini G, Breeuwsmá AJ. "Restaging prostate cancer patients with biochemical failure with PET/CT and radiolabeled choline". *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012 Aug; 56(4):364-66.
5. Liu Q, Peng ZM, Liu QW, Yao SZ, Zhang L, Meng L, et al. "The role of 11C-choline positron emission tomography-computed tomography and videomediastinoscopy in the evaluation of diseases of middle mediastinum". *Chin Med J*. 2006;119:634-9.
6. Gutman F, Aflalo H.V, Kerrou K, et al. "18F-Choline PET-CT for initial staging of advanced Prostate Cancer". *American Journal of Roentgenology* 2006; 187: W618-W621.
7. Kwee, S.A.; Wei,H.; Sesterhenn I, et al. "Localization of primary prostate cancer with dual-phase 18F-Fluorocholine PET". *J.Nucl. Med.*, 2006;47:262.
8. Oyama N, Miller TR, Dehdashti F, et al. "11C-acetate PET Imaging of prostate cancer: detection of recurrent disease at PSA relapse". *J Nucl Med*. 2003; 44:549-555.
9. Toth,G.; Lebgysel,Z.; Balkay,L.y cols.: "Detection of prostate cancer with 11C-methionine positron emission tomography". *J. Urol.*, 2005;173: 66
10. Even-Sapir, E.; Metser, U.; Mishani, E. y cols.: "The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, single- and multi-field of view SPECT, 18F-fluoride PET and 18F-fluoride PET/CT". *J. Nucl. Med.*, 2006;47: 287
11. Jadvar H. "Molecular Imaging of Prostate Cancer: PET Radiotracers". *Am J Roentgenol* 2012; 199(2):278-291



# Radiología intervencionista en el adulto mayor

MANUEL GUERRERO HERNÁNDEZ  
ALEJANDRO HERNÁNDEZ MARTÍNEZ  
LILIANA MERCEDES CORREA HERRERA

La radiología intervencionista es un conjunto de procedimientos guiados por imagen (fluoroscopia, tomografía y ultrasonido), con gran relevancia en el abordaje y manejo de múltiples condiciones en urología.

Actualmente algunos de los centros de entrenamiento en urología capacitan a estos especialistas en estas técnicas, pero el radiólogo intervencionista tiene un papel importante en la realización de los procedimientos que continuación se describen.

## Objetivos

Que el urólogo obtenga un conocimiento más profundo de las técnicas más habituales realizadas con radiología intervencionista en los adultos mayores.

## Nefrostomias

En un principio las nefrostomías percutáneas eran usadas casi exclusivamente para derivar el tracto urinario en casos de obstrucción. La posibilidad de tener acceso rápido y seguro al tracto urinario con las nefrostomías ha permitido el desarrollo de terapias urológicas mínimamente invasivas, por lo que en la actualidad las indicaciones para colocar nefrostomías percutáneas van mucho más allá que solo los casos de obstrucción.

## Indicaciones

- Cistitis hemorrágica
- Daño ureteral traumático o iatrogénico
- Fístula urinaria inflamatoria o maligna
- Obstrucción urinaria (neoplasia, litiasis)

- Para realizar procedimientos diagnósticos (Prueba de Whitaker, pielografía anterógrada, biopsia de una lesión urotelial)
- Para procedimientos endourológicos (extracción de litos, dilatación de una estenosis, colocación de stents)

### Contraindicaciones

#### *Absolutas*

- Coagulopatía severa, no corregible.
- El trayecto del acceso percutáneo para llegar al riñón pasa por colon, bazo o hígado.

#### *Relativas*

- Hiperkalemia severa u otra alteración metabólica.
- Hipertensión no controlada
- Uso de anticoagulantes o antiplaquetarios
- Expectativa de vida corta por enfermedad terminal.

*Coagulopatía.* Se recomienda un INR menor a 1.5 y una cuenta plaquetaria mayor de 50,000 para poder realizar el procedimiento. Si la nefrostomía es electiva, se deben suspender antiplaquetarios y anticoagulantes cinco días antes del procedimiento.

*Hiperkalemia severa.* Cuando el nivel de potasio es mayor a 7 mEq/L se debe corregir con diálisis antes del procedimiento.

*Hipertensión.* Se recomienda una presión sistólica menor a 180 mm Hg.

*Alergia al medio de contraste.* Los pacientes alérgicos al medio de con-

traste deben recibir premedicación con esteroides orales o intravenosos.

*Variantes anatómicas.* Algunas variantes anatómicas como el colon retrorrenal, pueden impedir un acceso percutáneo seguro.

### *Método de imagen*

El método de imagen utilizado como guía puede ser ultrasonido, tomografía, fluoroscopia o una combinación de estas.

*Ultrasonido.* Se prefiere utilizar un transductor convexo, de 3.5-5 MHz. El ultrasonido permite una imagen en tiempo real.

*Tomografía.* La tomografía brinda una imagen adecuada para encontrar el sitio de acceso apropiado. Se puede utilizar la fluoro-TC para tener una imagen en tiempo real al momento del procedimiento, sin embargo, esto conlleva mayor radiación para el operador.

*Fluoroscopia.* Si se va a utilizar únicamente fluoroscopia, se debe administrar contraste IV para opacificar el sistema colector.

Generalmente se utiliza una combinación de ultrasonido y fluoroscopia. Mediante el ultrasonido se localiza el sitio para la punción percutánea que permita el mejor acceso al sistema colector y se observa el avance de la aguja de punción. Una vez que se logra entrar al sistema colector, se inyecta material de contraste para corroborar mediante fluoroscopia la situación de nuestro acceso.

### *Equipo*

El equipo básico de nefrostomía consta de:

- Aguja con estilete 21-22 Gauge (G).
- Guía 0.018 pulgadas.
- Introdutor coaxial 6 French (Fr)
- Guía 0.038 pulgadas
- Catéter de drenaje cola de cochino

Los tubos de nefrostomía van de 6-32 Fr, generalmente se utilizan catéteres cola de cochino, multipropósito de 8-12 Fr.

### *Consideraciones anatómicas*

El lugar ideal para puncionar el riñón es la línea de Brödel, región relativamente avascular ubicada entre el territorio de la arteria segmentaria anterior (segmentos superior y medial) y el territorio de la arteria segmentaria posterior (segmento posterior).

El acceso al sistema colector se debe hacer de manera periférica, por medio de un fórnix o papila de un cáliz, de esta forma, se disminuye el riesgo de sangrado o de fuga de orina. La entrada con un cáliz posterior facilita la colocación del catéter o procedimientos endourológicos posteriores.

Se debe tomar en cuenta la situación del colon, bazo, hígado con respecto al riñón, para evitar que el trayecto utilizado los cruce.

La pleura parietal cruza oblicuamente a la 12ª costilla en su punto medio, la pleura visceral puede cruzar la 12ª costilla en el punto medio durante la inspiración forzada. Si se necesita un acceso supracostal (T11-T12), para evitar cruzar la pleura se debe mantener una posición en la mitad lateral de la 12ª costilla. Se debe evitar por completo el acceso en el espacio T10-T11.

Previo al procedimiento se deben revisar imágenes del paciente para identificar variantes anatómicas, como espina bífida, riñón en herradura, riñones ectópicos, o trasplantados.

La punción en piel se debe hacer aproximadamente 10 cm lateral a la línea media para evitar los músculos paraespinales que pueden dificultar la dilatación del tracto y aumentar el dolor. El sitio de entrada no debe estar más lateral que la línea axilar posterior, ya que esto aumenta el riesgo de una perforación colónica.

### *Posicionamiento del paciente*

El paciente se debe colocar en decúbito prono o prono oblicuo con elevación del lado ipsilateral 20-30 grados. Se puede colocar una almohada o rollo de sábana debajo del abdomen para revertir la lordosis lumbar fisiológica. Se recomienda tener un acceso venoso para administrar medicamentos, y se debe monitorizar la presión arterial, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno.

### *Medicamentos*

Generalmente se recomienda la administración de antibióticos de amplio espectro de manera profiláctica en caso de infección conocida o con alto riesgo de sepsis como son aquellos casos de litiasis, bacteriuria, pacientes con conducto ureteroentéricos, diabetes mellitus y pacientes que tengan catéteres con acceso venoso central.

Se debe administrar sedación consciente durante el procedimiento.

### *Procedimiento*

Una vez elegido el sitio de punción, se procede a introducir la aguja (21 o 22 G), se puede usar el ultrasonido para observar el acceso en tiempo real. Cuando se logra introducir la aguja al sistema colector, mediante guía fluoroscópica, se avanza una guía 0.018 pulgadas, la cual se enrollará en la pelvis renal o avanzará hacia el uréter. Cuando la guía avanza al uréter el sistema es más estable y da mayor soporte.

Antes de introducir la guía 0.018 se puede inyectar un poco de material de contraste para corroborar la situación de la aguja, logrando opacificar el sistema colector.

Después que la guía 0.018 se ha introducido, se retira la aguja y se intercambia por un sistema coaxial 6 Fr. A través de este sistema se introduce una guía 0.038. Se retira el sistema coaxial y se puede dilatar. Finalmente, se introduce el catéter de drenaje y su rectificador

sobre la guía. Se retiran la guía y el rectificador del catéter.

Si el catéter es cola de cochino se forma la cola como mecanismo de seguridad.

Se aspira para obtener orina, y se puede introducir nuevamente material de contraste para corroborar la adecuada posición del catéter.

El catéter se puede fijar a la piel con suturas o tela adhesiva.

### *Técnica de doble punción*

Se utiliza generalmente cuando se va a realizar una nefrostomía en un sistema colector no dilatado. La presencia de una fuga de orina, cistitis hemorrágica y obstrucción urinaria sin dilatación son las principales indicaciones para colocar una nefrostomía en un sistema colector no dilatado.

Primero, se administra material de contraste intravenoso para opacificar el sistema colector. Mediante guía fluoroscópica se avanza una aguja (21-22 G) hacia la pelvis renal opacificada. Esta aguja se utiliza para administrar más medio de contraste o aire y así distender mejor la pelvis renal. Posteriormente se realiza otra punción para la nefrostomía percutánea, con la técnica ya descrita.

### *Complicaciones del procedimiento*

Las complicaciones más comunes son sepsis y sangrado. La hematuria transitoria ocurre en la mayoría de los pa-

cientes. El sangrado grave que requiere transfusión o intervención ocurre en 1-3% de los pacientes.

Otras complicaciones, menos comunes son: lesión vascular que requiera nefrectomía, pleurales, perforación intestinal, daño a la pelvis renal.

### *Seguimiento y cuidados*

Posterior al procedimiento se debe vigilar al paciente durante 4-5 horas, con cuidados generales y tomar signos vitales cada 30 min.

Se debe evaluar el color de la orina que sale por la nefrostomía. En caso de ser hemático al momento del procedimiento, este se debe aclarar en las primeras horas.

Se debe educar al paciente sobre los cuidados del catéter, el cual se debe limpiar con infusión de agua dos veces al día, esto, junto con la recomendación de tomar abundante agua durante el día, evita que se tape por sedimento.

En caso de requerir una nefrostomía por mucho tiempo, el drenaje se debe cambiar cada 2-3 meses.

### *Colocación de catéter stent ureteral por medio de nefrostomía*

La extensión más común de la nefrostomía percutánea es la colocación de stent ureteral para obstrucción.

Una vez que está hecho el acceso percutáneo hacia el sistema colector, se puede llegar hasta la vejiga a través del

uréter usando un catéter 5Fr sobre una guía 0.035. La existencia de una estenosis puede dificultar el paso y a veces será necesario recurrir a la dilatación con balón. Una vez que se logra avanzar el catéter hacia la vejiga, se puede introducir el stent.

### *Colocación de catéter doble J*

Utilizando la misma técnica que para la colocación del stent, se avanza una guía hasta la vejiga, por medio de la cual se introduce un sistema "peel-away", colocando su punta en la unión pieloureteral y a través de este se introduce el catéter doble J.

La cola de cochino distal del catéter debe colocarse en la vejiga, más allá de la unión uretero-vesical. Los orificios proximales del catéter deben quedar más distales que la unión pieloureteral. Primero se debe formar la cola de cochino distal y luego la proximal.

### **Biopsia renal percutánea**

La biopsia renal percutánea guiada por imagen se ha vuelto un procedimiento seguro, mínimamente invasivo que permite obtener una muestra del parénquima renal para la evaluación de malignidad o de enfermedad renal difusa.

La biopsia renal se puede realizar en un sitio específico para establecer el diagnóstico de una lesión focal sólida o

quística, o bien, en una zona no específica del parénquima renal para evaluar alguna nefropatía o un rechazo a trasplante renal.

### Indicaciones

- Establecer Diagnóstico de una lesión focal (quística o sólida)
- Diferenciar entre enfermedad aguda y enfermedad crónica
- Determinar la terapia adecuada para cierta enfermedad
- Valorar respuesta al tratamiento.
- Identificar un rechazo a injerto renal.

### Contraindicaciones

Cuando el propósito de la biopsia es detectar enfermedad renal primaria, no se recomienda hacerla en los siguientes casos:

- Riñones pequeños (menos de 9 cm), indicativo de enfermedad renal crónica.
- Riñón nativo solitario
- Riñón poliquístico
- Diátesis hemorrágica no corregible
- Hipertensión grave no controlada
- Hidronefrosis
- Infección renal o perirrenal activa.
- Anormalidades anatómicas que pueden incrementar el riesgo.
- Infección en piel, en el sitio de la biopsia.
- Paciente no cooperador.

### Biopsia de una lesión focal

Históricamente, las masas renales sólidas no eran biopsiadas debido a que todas las lesiones que no podían caracterizarse como quísticas o angiomiolipomas, debían ir a resección quirúrgica. Sin embargo, con las nuevas mejoras en la técnica de biopsia percutánea y en el análisis histológico, el valor predictivo positivo para el diagnóstico de carcinoma de células renales es de 95-100%. El riesgo de siembra tumoral durante el procedimiento es extremadamente bajo.

Las indicaciones para biopsiar una masa renal son:

- Pacientes con una masa renal y malignidad primaria extrarrenal conocida.
- Pacientes con una masa renal y hallazgos por imagen que sugieren cáncer renal irresecable.
- Pacientes con una masa renal y riesgo quirúrgico.
- Pacientes con masa renal que puede deberse a una infección.

Se deben considerar para biopsiar otras situaciones como:

- Masa renal pequeña (menor o igual a 3 cm), que realza homogéneamente con el contraste.
- Masa renal considerada para ablación percutánea.
- Masa renal quística indeterminada.

### *Preparación*

La biopsia renal percutánea guiada por imagen puede ser manejada como un procedimiento ambulatorio.

Antes de realizar una biopsia renal percutánea se debe revisar la historia clínica y laboratorios del paciente para evaluar el estado de coagulación, filtración renal y alergias.

Se prefiere tener un INR por debajo de 1.5, y un conteo plaquetario mayor o igual a 50,000. A veces, se requiere biopsiar a pacientes que tienen disfunción plaquetaria por uremia, en estos, se puede administrar desmopresina para contrarrestar la disfunción plaquetaria.

Cuando se va a biopsiar una lesión focal, a veces es necesario administrar contraste intravenoso para localizar la lesión en tomografía, por lo que es necesario investigar la tasa de filtración glomerular del paciente.

Se recomienda que el paciente tenga ocho horas de ayuno previo al procedimiento y colocarles un acceso venoso.

### *Equipo*

Para biopsias renales focales se puede usar el aspirado con aguja fina, biopsia por punción con aguja gruesa, o una combinación de las dos. Se puede utilizar una aguja coaxial 17 G, a través de la cual se introducen agujas de 20-22 G para el aspirado y aguja de 18 G para la biopsia con aguja gruesa.

En el caso de biopsias no focales, se puede usar agujas de 15 a 18 G.

Generalmente, se realiza bajo sedación consciente o anestesia local, usando la tomografía o ultrasonido como método de imagen para guiarla.

El ultrasonido se prefiere ante la tomografía debido a que no emite radiación y a que el procedimiento puede ser observado en tiempo real. La tomografía permite una mejor resolución y mejor contraste entre estructuras, por lo que se prefiere en el caso de lesiones focales, cuando estas no se visualizan bien por ultrasonido.

### *Posición del paciente*

Para biopsia de riñones nativos se puede colocar al paciente en decúbito prono. Si el procedimiento va a ser guiado por tomografía, se puede colocar al paciente en posición lateral, con el lado ipsilateral abajo, para así disminuir el movimiento por la respiración. Cuando se va a biopsiar un injerto renal, se prefiere posición en decúbito supino.

### *Técnica*

#### *Biopsia guiada por ultrasonido*

Una vez que el paciente ha sido colocado en posición, se evalúa el riñón con ultrasonido. Si se va a biopsiar parénquima renal sin una lesión focal, se puede optar por el riñón que mejor se observe en ultrasonido y cuyo acceso sea más fácil. Se debe escoger una trayectoria

hacia el polo inferior del riñón, con lo que se disminuye el riesgo de sangrado.

Una vez elegido el sitio de punción y la trayectoria que va a seguir la aguja, se prepara la piel con técnica de asepsia y antisepsia. El transductor se debe cubrir con un campo o plástico especial para mantenerlo estéril.

Se administra anestesia local en tejido subcutáneo y posteriormente se introduce una aguja más larga hacia el trayecto elegido, observando en el ultrasonido al mismo tiempo que se administra anestesia y se va retirando la aguja. Después se introduce la aguja de biopsia seleccionada y se avanza la misma bajo guía ultrasonográfica, hasta llegar a la corteza renal y se obtiene la muestra.

### *Biopsia guiada por tomografía*

Se coloca al paciente en la posición en la que se va a realizar el procedimiento. Se hace un barrido tomográfico a nivel de los riñones. Una vez que se identifica el riñón a biopsiar o la lesión, se escoge el sitio de punción adecuado. Se debe elegir la ruta más corta para llegar al sitio de biopsia, evitando órganos adyacentes y sin alcanzar al sistema colector renal.

Se procede a limpiar el sitio en piel elegido, se cubre con campos y se administra anestesia local subcutánea y en el trayecto elegido hasta la corteza renal. Posteriormente se introduce la aguja elegida para la toma de muestra y se inserta en piel. Se puede utilizar fluoroscopia para observar el trayecto de la aguja

mientras ésta se avanza hacia el riñón, o bien, se puede avanzar unos centímetros y hacer barridos para ir observando el trayecto de la aguja y hacer modificaciones de posición en caso de requerirlo. Una vez corroborado que la punta de la aguja está en el sitio elegido para la muestra, se puede tomar la biopsia.

### *Complicaciones*

A pesar de que las biopsias renales son procedimientos mínimamente invasivos, en algunos pacientes se pueden presentar complicaciones como hemorragia, infección, neumotórax o daño a órgano adyacente. Ha habido reportes de casos de implantación tumoral en el trayecto de la aguja, pero es extremadamente raro.

La hemorragia puede ser perirrenal o en el sistema colector. La neovascularidad en una lesión focal generalmente causa hemorragia perirrenal. En la mayoría de los casos se observa una hemorragia mínima, que no representa riesgo al paciente. Si el hematoma es grande, se debe monitorizar al paciente para poder detectar inestabilidad hemodinámica en caso de producirse.

Si se observa sangrado durante la biopsia se puede introducir partículas de gelatina (gelfoam) en el trayecto y sitio de biopsia. Si la hemorragia persiste, se puede trasladar al paciente para realizar angiografía diagnóstica y embolización del sangrado o pseudoaneurisma en caso de existir.



## Biopsia percutánea del trasplante renal

La biopsia con aguja gruesa es considerada la técnica estándar de oro para diagnosticar disfunción del trasplante renal. El ultrasonido es el método preferido para guiar estas biopsias, debido a que permite la localización precisa del injerto y de la corteza renal. Se puede realizar la biopsia en el polo superior o en el inferior, tratando de abarcar solo corteza renal. Se debe evaluar con Doppler color para evitar atravesar vasos principales. Generalmente se utilizan agujas de 16 a 18 G, automáticas o semiautomáticas.

## Ablación por radiofrecuencia

El CCR es el tumor maligno más frecuente de riñón, es responsable de 3% de los tumores malignos en adultos. La incidencia del CCR ha incrementado en las últimas décadas en parte por el mayor uso de técnicas de imagen encontrando tumores incidentales en etapas más tempranas.

Actualmente el consenso general es que los tumores pequeños (menores de 4 cm) deben ser tratados con técnicas menos invasivas para preservar la función renal y evitar nefrectomías totales. La nefrectomía parcial se ha convertido en el estándar de oro para el tratamiento de tumores pequeños, sin embargo algunos pacientes se presentan con edad avanzada y comorbilidades y no son candidatos para tratamientos quirúrgicos.

La ablación percutánea de tumores renales ha demostrado ser un tratamiento efectivo para tumores pequeños, con buenos resultados oncológicos. Las ventajas de los tratamientos percutáneos incluyen menor morbilidad, manejo ambulatorio de los pacientes y la habilidad de tratar a los no candidatos a cirugía.

Otras indicaciones para ARF son en pacientes con múltiples carcinomas bilaterales o con predisposición a formar múltiples CCR como pacientes con síndrome de Von Hippel Lindau.

La ARF utiliza corriente alterna de alta frecuencia (460 a 500 kHz) para agitar iones, generar calor por fricción y aumentar la temperatura por arriba de 60° C obteniendo destrucción de células cancerosas.

Los mejores resultados de la ARF se obtienen en tumores menores de 3 cm y en localizaciones periféricas.

Recientemente Wha y cols., reportaron en una serie de 200 pacientes éxito técnico primario en 95.5% de ellos y éxito total en 98.5% siendo las complicaciones mayores más frecuentes: estenosis ureteral (3.5%), necrosis tubular aguda asociada al tratamiento (0.5%), fístula cutánea (0.5%) y absceso renal (1%). No encontraron hemorragias que requirieran transfusiones sanguíneas. Las complicaciones menores incluyeron lesión de nervio cutáneo, quemaduras de piel y hematomas subcapsulares. También encontraron deterioro de la tasa de filtración glomerular post ARF

de 3.5% al comparar con la TFG pre tratamiento ( $p < 0.0001$ ) con preservación de la función renal en 98% de los pacientes. Los resultados oncológicos demostraron sobre vida total, sobre vida a cinco años cáncer específica, sobre vida libre de recurrencia y sobre vida libre de metástasis de 75.8%, 97.9%, 93.5% y 87.7% respectivamente.

Las contraindicaciones para el tratamiento son expectativa de vida menor de un año, múltiples metástasis, o dificultad para alcanzar un tratamiento exitoso debido al tamaño del tumor o la localización.

#### *Agujas para ARF*

La energía de radiofrecuencia se entrega por sondas que funcionan mediante temperatura o impedancia. Los sistemas basados en temperatura (RITA 1500 X, Angiodynamics, Queensbury, NY) entrega energía hasta alcanzar una temperatura específica por un periodo de tiempo determinado. Los límites de temperatura son de 100 a 105° C para evitar carbonización de tejido y ablación incompleta. Los sistemas basados en impedancia (RF 3000, Boston Scientific, Natick, MA, y Cool Tip, ValleyLab, Boulder, CO) concluyen el tratamiento cuando el tejido periférico alcanza una impedancia pre-determinada que traduce disecación del tejido ya que el paso de la corriente eléctrica se encuentra disminuida.

Se cuenta con muchos tipos de sondas, de aguja única (para lesiones

pequeñas) o con múltiples puntas y la selección depende del abordaje, tamaño de la lesión, localización y el sistema de imagen utilizado.

#### **Crioablación**

Usa enfriamiento rápido para causar muerte celular mediante dos mecanismos: los cristales de hielo intra y extracelulares son directamente citotóxicos y conducen a deshidratación celular y ruptura; y al descongelarse el tejido hay oclusión microvascular con hipoxia celular y daño isquémico.

La crioablación permite tratamiento de tumores centrales cercanos al uréter y sistemas colectores debido a que hay menos riesgo de daño térmico y estenosis ureteral que al utilizar ARF y es menos dolorosa que la ARF, sin embargo hay mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas ya que los vasos no se cauterizan como en la ARF.

Un metanálisis de 47 estudios que compararon ARF vs crioablación encontró mayor tasa de reintervención en ARF (8.5 vs 1.4) y que la progresión local del tumor fue más frecuente en pacientes que recibieron ARF (12.9 vs 5.2%). La enfermedad metastásica fue también más frecuente en los pacientes con ARF.

#### *Material*

Los dispositivos modernos utilizan el rápido enfriamiento del argón en gas cuando

pasa a través de las sondas. Las sondas son capaces de crear bolas de hielo de diferentes tamaños (31X36 mm a 45X64 mm). Los diámetros de las sondas varían de 1.2 a 3.8 mm y están disponibles en diferentes tamaños, configuraciones y algunas son compatibles con RM.

### *Técnica*

Obtener imagen pre procedimiento con medio de contraste para planear y llevar a cabo la ablación.

Posicionar al paciente de manera que permita fácil acceso al tumor.

Se pueden utilizar agua, CO<sub>2</sub> o balones para desplazar órganos vitales que impidan el acceso al tumor.

Se puede utilizar guía mediante US, TC o RM para colocar la sonda, siendo superior la guía mediante TC o MR. La ventaja del uso de la RM es que se pueden identificar tumores no observados por US o por TC; sin embargo, su disponibilidad es limitada y son necesarias sondas compatibles con RM.

La sonda generalmente con eje de metal se inserta directamente en el tejido blanco y un gas líquido se usa para enfriar rápidamente la sonda. Se forma una bola de hielo alrededor de la sonda que va creciendo con el tiempo. La muerte celular depende del tiempo y la temperatura con un rango de -19.4 a -40°C y la sonda alcanza hasta -190°C. La bola de hielo debe extenderse cuando menos 3 mm del margen del tumor para alcanzar una temperatura de -20°C

en el margen del tumor y la meta es alcanzar un margen de 5 mm para evitar tumor residual. Algunos autores han sugerido que realizar doble ciclo de congelando primero por 8 a 15 minutos después descongelando y volviendo a congelar por 5 a 20 minutos alcanza mayor necrosis y mejora la eficacia del tratamiento.

Al finalizar el procedimiento la sonda se calienta con helio y se extrae al alcanzar la temperatura corporal.

El nervio genitofemoral desciende lateralmente al músculo psoas y su daño puede resultar en dolor post procedimiento.

Algunos autores sugieren anestesia general para controlar la respiración y mejorar la tolerancia del paciente, otros sugieren el uso de sedación consciente para minimizar el riesgo de la anestesia general y preservar el concepto de procedimiento mínimamente invasivo.

### **Angioplastia de arterias renales**

La estenosis de la arteria renal (EAR) es la causa más frecuente de hipertensión arterial secundaria y afecta de 1 a 5% de los pacientes hipertensos. Las causas más comunes de EAR son por aterosclerosis (90% de los casos) y la displasia fibromuscular. Otras causas incluyen la vasculitis, neurofibromatosis, bandas congénitas, compresión extrínseca y radiación.

La EAR por aterosclerosis resulta en pérdida progresiva de la masa y función

renal. No todos los pacientes con EAR por aterosclerosis son candidatos para revascularización, pero debe considerarse en pacientes con angina inestable, edema pulmonar no explicable y en pacientes con estenosis hemodinámicamente significativas con deterioro de la función renal o dificultad para controlar la hipertensión (mientras toman, cuando menos, tres medicamentos y, al menos, uno de ellos es diurético). Las indicaciones de revascularización se enumeran en la tabla 1.

La definición de estenosis hemodinámicamente significativa según la ACC/AHA es:

- 1) estenosis de 50 a 70% del diámetro estimado visualmente con un gradiente de pico sistólico de al menos 20 mmHg o un gradiente promedio de al menos 10 mmHg a través de la lesión (medidas con un catéter 5 Fr o más pequeño).
- 2) Una estenosis angiográfica de al menos 70% del diámetro.
- 3) Estenosis mayor del 70% medido por ultrasonido intravascular.

Al comparar angioplastia con balón vs colocación de stent esta último tiene mayor tasa de éxito técnico (98 vs 77%) y menor tasa de reestenosis (17 vs 26%) respectivamente, así como mayor tasa de curación de la hipertensión.

Recomendaciones de la American Heart Association  
para revascularización de estenosis de arterias renales por aterosclerosis

<p><b>Estenosis asintomáticas</b></p> <p>Se puede considerar en pacientes con EAR hemodinámicamente significativas asintomáticas en riñones viables únicos o bilaterales (clase II, nivel de evidencia C).</p> <p>No se recomienda en EAR hemodinámicamente significativas asintomáticas unilaterales ya que no hay evidencia de su utilidad.</p>
<p><b>Hipertensión</b></p> <p>Es razonable en pacientes con EAR hemodinámicamente significativas e hipertensión acelerada, hipertensión resistente, hipertensión maligna, hipertensión con riñón unilateral pequeño inexplicable, e hipertensión con intolerancia al tratamiento médico (clase IIa, nivel de evidencia B).</p>
<p><b>Preservación de la función renal</b></p> <p>Es razonable en pacientes con enfermedad renal crónica progresiva con EAR bilateral o EAR de un riñón solitario funcionante (clase IIa, nivel de evidencia B).</p> <p>Se puede considerar en pacientes con insuficiencia renal crónica con EAR unilateral (clase IIb, nivel de evidencia C).</p>
<p><b>Efecto de EAR por aterosclerosis en angina inestable e insuficiencia cardiaca congestiva.</b></p> <p>Está indicado en pacientes con EAR hemodinámicamente significativa e insuficiencia cardiaca congestiva recurrente inexplicable o edema pulmonar súbito inexplicable (clase I, nivel de evidencia B).</p> <p>Es razonable en pacientes con EAR hemodinámicamente significativa y angina inestable (clase IIa, nivel de evidencia B).</p>

## Stents para angioplastia de arterias renales

Los stents utilizados para plastia de arterias renales incluyen sistemas 0.035 montadas en balón o autoexpandibles y sistemas 0.014/0.018 montados en balón y sistemas con balones complacientes o no complacientes. Solo tres stents han sido aprobados para angioplastia de arterias renales: el stent Palmaz (Cordis Endovascular, Warrenton, NJ), el stent AVE (Medtronic, Minneapolis, MN) y el stent Express SD (Boston Scientific, Natick, MA).

### *Técnica*

La mayoría de las lesiones renales se pueden tratar mediante un abordaje femoral común. Menos de 10% de los casos requieren abordaje radial o braquial.

Se deben analizar los métodos de imagen seccionales (angioTC o RM) para definir el número y orientación de las arterias renales y caracterizar las lesiones. Si la anatomía aórtica está bien definida no es necesario hacer aortograma, de otra manera se debe hacer disparo en la aorta con catéter multifenestrado con un flujo de inyección de 20 cc /s con un volumen total de 30 cc obteniendo imágenes con 2-4 cuadros/s. Si el paciente es insuficiente renal se puede inyectar un volumen de 10 cc con un caudal de 15 cc/s y 4-6 cuadros/s. También se puede utilizar el CO2 en pacientes con insuficiencia renal.

Existen dos técnicas para canular la arteria renal: la primera es la convencional en donde se avanza un catéter con curva reversa y se retrae hasta canular el ostium de la arteria renal, posteriormente se cruza la estenosis con una guía 0.035 atraumática o convencional y con el catéter se recambia la guía por un sistema 0.014. La segunda es de "no tocar" en donde se avanza una guía 0.035 en la aorta 5 a 10 cm superior a la arteria renal y al catéter guía y posteriormente se canula la arteria renal con una guía 0.014, una vez canulada se retira la guía 0.035 y se avanza el catéter guía hasta el ostium y se corrobora la posición con disparo angiográfico.

Se pueden utilizar sistemas 0.035 o sistemas 0.014/0.018 para la liberación del stent. Las ventajas del sistema 0.035 están relacionadas con mayor fuerza del stent, mejor visibilidad del stent y la utilización de balones menos complacientes. La desventaja es el perfil grande del stent, la rigidez y la poca capacidad de atravesar lesiones muy estrechas además de que no se cuenta con sistemas 0.035 con protección embólica.

El tamaño del stent depende del calibre de la arteria renal y la longitud de la lesión, el calibre debe ser 20% más grande que el diámetro de la arteria renal normal y la longitud debe cubrir 1 a 2 mm proximal y distal a la lesión. En las lesiones ostiales se debe abrir el stent en la porción proximal con un balón 1 mm más grande que el stent o sobreinflando un balón más complaciente.

Los sistemas 0.014/0.018 utilizan introductores 6 Fr o catéteres guía 5Fr. Los catéteres guía con forma renal pueden ser útiles facilitando el procedimiento. Si se cuenta con sistema de protección de émbolos se necesitan catéteres guía más grandes 7 u 8 Fr. El sistema de liberación del stent es igual a los sistemas 0.035.

La eficacia en la utilización de sistemas protectores de émbolos no está claramente comprobada y supone confiarse protección contra la liberación de émbolos durante la revascularización que podrían comprometer los beneficios de la revascularización con stent.(6)

### Displasia fibromuscular

El tratamiento de elección en los pacientes con displasia fibromuscular en la angioplastia percutánea con balón que alcanza éxito técnico hasta en 100% de los casos con excelentes tasas de mejoría y curación de la hipertensión.

Las indicaciones para el tratamiento endovascular incluyen hipertensión resistente, intolerancia a medicamentos antihipertensivos y pérdida del parénquima renal por isquemia.

Generalmente el abordaje es femoral y se debe realizar un aortograma. Hasta 33% de los pacientes con displasia fibromuscular tienen lesiones bilaterales por lo que se deben caracterizar con cuidado las arterias renales. Se debe pasar una guía 0.035 y una vez atravesada la lesión se puede cambiar

la guía por una con mayor rigidez, esto permite avanzar introductores o catéteres guía más fácilmente hasta el ostium. Se pueden utilizar varios tipos de balones, los sistemas 0.035 tienen la ventaja de poder emplear balones menos complacientes. Los sistemas 0.014/0.018 tienen la ventaja de poder usar catéteres preformados 6 Fr, contar con mejor perfil lo que disminuye la posibilidad de vasoespasmo, además de que se pueden utilizar en arterias anguladas. El calibre del balón debe ser 10 a 20% mayor que el diámetro de la arteria. También se pueden utilizar sistemas como balón de corte que contiene hojas longitudinales que cortan la pared del vaso, en este caso se debe estimar el diámetro del balón 1 mm menor que el del vaso para evitar ruptura del vaso.

El paciente debe estar heparinizado previo a la angioplastia generalmente con 50 a 70 UI/kg de peso de heparina no fraccionada IV y el vasoespasmo puede tratarse con medicamentos directamente en la arteria renal como nitroglicerina o bloqueadores de los canales de calcio.

Las tasas de permeabilidad son tan altas como 87% a 10 años.

### Conclusiones y recomendaciones

Son múltiples las condiciones y procedimientos en los que se utiliza a la radiología intervencionista en el manejo de pacientes urológicos.

Debido a la complejidad de los procedimientos y el manejo de innumerables materiales que se renuevan y actualizan día con día, recomendamos interconsultar al radiólogo intervencio-

nista para el abordaje y manejo multidisciplinario en los casos que requiera de estas técnicas, esto con el fin de obtener el mejor resultado de los abordajes de mínima invasión guiados por imagen.

## Referencias bibliográficas

- Abe M, Sayito M. "Selective renal tumour biopsy under ultrasonic guidance". *Br J Urol* 1992; 70:7-11.
- Allen B, Remer E. "Percutaneous Cryoablation of Renal Tumors: Patient Selection, Technique, and Postprocedural Imaging". *RadioGraphics* 2010; 30 (4):887-900". *Am J Roentgenol*, 2000. 175(4): p. 945-55.
- Beland MD, Mayo Smith WW, Dupuy DE, Cronan JJ, DeLellis RA. "Diagnostic yield of 58 consecutive imaging-guided biopsies of solid renal masses: should we biopsy all that are indeterminate?" *AJR* 2007; 188:792-797.
- Bosniak MA. "The small (3.0 cm) renal parenchymal tumor; detection, diagnosis, and controversies". *Radiology* 1991; 179: 307-317.
- Carr T, Sabri S, Turba U, et al. "Stenting for Atherosclerotic Renal Artery Stenosis". *Tech Vasc Interv Radiol*. 2010 Jun;13(2):134-45.
- Dubel GJ, Murphy TP. "The role of percutaneous revascularization for renal artery stenosis". *Vasc Med*. 2008;13(2):141-156.
- Duffey B, Anderson J, "Indian" *J Urol*. 2010 Jul-Sep; 26(3): 410-417.
- Dyer RB, Regan JD, Kavanagh PV, Khatod EG, Chen MY, Zagoria RJ. "Percutaneous Nephrotomy with Extensions of the Technique; Step by Step". *RadioGraphics* 202; 22:503-525.
- Eshed I, Elias S, Sidi AA. "Diagnostic value of CT-guided biopsy of indeterminate renal masses". *Clin Radiol* 2004; 59:262-267.
- Farrell TA, Hicks ME. "A review of radiologically guided percutaneous nephrostomies in 303 patients". *J Vasc Inter. Radiol* 1997; 8:769-774.
- Gage AA, Baust J. "Mechanisms of tissue injury in cryosurgery". *Cryobiology* 1998;37(3): 171-186.
- Gibbons RP, Bush WH Jr, Burnett LL. "Leedle tract seeding following aspiration of renal cell carcinoma". *J Urol* 1977; 118:865-867.
- Hines Peralta A. et al. "Review of Radiofrequency Ablation for Renal Cell Carcinoma". *Clin Cancer Res*. 2004;10:6328S-6334S.
- Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. "ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interven-



- tional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease)". *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(6):1239-1312.
- Holden A, Hill A. "Renal artery angioplasty and stenting with distal protection of the main renal artery in ischemic nephropathy: Early experience". *J Vasc Surg* 38:962-968, 2003.
- Jemal, A., et al. "Cancer statistics, 2004". *CA Cancer J Clin*, 2004. 54(1): p. 8- 29.
- Kobayashi K, Censillo ML, Rossman LL, Kyriakides PN, Kahan BD, Cohen AM. "Interventional Radiology Management of Renal Trasplant Dysfunction: Indications, Limitations, and Thecnical Considerations". *Radiographics* 2007; 27:1109-1130.
- Kunle DA, Uzzo RG. "Cryoablation or radiofrecuency ablation of the small renal mass: a meta-analysis". *Cancer* 2008; 113(10):2671-2680.
- Lao D, et al. "Atherosclerotic Renal Artery Stenosis- Diagnosis and treatment". *Mayo Clin Proced*. 2011; 86(7): 649-657.
- Leertouwer TC, Gussenhoven EJ, Bosch JL, et al. "Stent placement for renal arterial stenosis: where do we stand? A meta-analysis". *Radiology*. 2000;216(1):78-85.
- Mauro MA, Murphy K, Thomson K, Venbrux A, Morgan RA, Zollikofer CL. *Image-Guided Interventions*. Saunders Elsevier, 1 ed. Philadelphia, Pennsylvania.,2008. Chapter 144. p1533-1546.
- Silverman SG, UnnGan Y, Morteale KJ, Tuncali K, Cibas ES. "Renal Masses in the Adult Patient: The Role of Percutaneous Biopsy". *Radiology*: volume 240: number 1 - July 2006.
- Smith EH. "Complications of percutaneous abdominal fine needle biopsy". *Radiology* 1991; 178: 253-258.
- Tracy, C.R., et al. "Durable oncologic outcomes after radiofrequency ablation: experience from treating 243 small renal masses over 7.5 years". *Cancer*, 2010. 116(13): p. 3135-42.
- Uppot RN, Harisinghani MG, Gervais DA. "Imaging-Guided Percutaneous Renal Biopsy: Rationale and Approach". *AJR*: 194, June 2010.
- Wha T., et al. "Radiofrequency Ablation (RFA) of Renal Cell Carcinoma (RCC): Experience in 200 Tumours". *BJU Int*. 2013 Jul 2. doi: 10.1111/bju.12349.
- Wolf JS Jr. "Evaluation and management of solid and cystic renal masses". *J Urol* 1998; 159: 1120-1133.
- Zagoria, R.J., et al. "Long-term outcomes after percutaneous radiofrequency ablation for renal cell carcinoma". *Urology*, 2011. 77(6): p. 1393-7.



# Tratamientos especiales



# Cirugía laparoscópica asistida con robot en urología

CHRISTIAN ISAAC VILLEDA SANDOVAL  
BERNARDO GABILONDO PLIEGO

**E**l avance tecnológico ha provocado la migración de las técnicas quirúrgicas a procedimientos menos invasivos. En urología desde hace más de dos décadas se practica comúnmente la cirugía laparoscópica pura, la asistida con la mano y más recientemente ha tomado auge la laparoscópica asistida por robot. Hasta el momento sus resultados son prometedores en cuanto a variables transoperatorias y en recuperación postoperatoria, aunque queda pendiente demostrar su equivalencia a las técnicas convencionales, principalmente, en resultados oncológicos. Prácticamente todos los órganos tratados en urología son operados en gran número con técnicas de cirugía laparoscópica. Los padecimientos que involucran a la próstata, riñón y el tracto urinario inferior y superior afec-

tan mayormente a pacientes en edad avanzada y son candidatos ideales para recibir los beneficios que ofrecen estas técnicas. Hasta el momento, los resultados presentados en este grupo etario (adultos mayores de 60 años) son escasos, pero promisorios, y los mayores beneficios incluyen menor requerimiento analgésico, menor estancia hospitalaria y menor tiempo de recuperación para reasumir las actividades cotidianas a comparación de las técnicas convencionales abiertas.

La evidencia recabada sobre el comportamiento de los adultos mayores en cirugía laparoscópica es escasa e incluye principalmente estudios retrospectivos con los sesgos que ello implica. De manera importante se debe decir que el sesgo de selección es el más importante ya que existe una tendencia franca

a someter a estos procedimientos a pacientes con menores comorbilidades, así como enfermedad en estadios menores. Se pide tener en mente lo anterior a lo largo de este artículo y tomar con cautela las conclusiones presentadas.

En México se espera que para 2050, la esperanza de vida llegue a 81 años y los adultos mayores de 60 años lleguen a un total de casi 37 millones de habitantes (Tepach). En Estados Unidos, se espera que 20% de la población tenga más de 65 años en el año 2030 (Bureau). Por ello, una revisión del empleo de las técnicas de cirugía laparoscópica en urología para pacientes adultos mayores debe estar disponible para el médico de hoy.

La cirugía laparoscópica se convertirá probablemente en el estándar de tratamiento quirúrgico en urología y un mayor número de pacientes mayores de 60 años demandarán su uso ya que muchas patologías urológicas, principalmente neoplasias, aparecen en sujetos de este grupo etario. El robot Da Vinci, tiene una gran ventaja para los cirujanos expertos en cirugía abierta, no precisan aprendizaje previo ya que los conocimientos en cirugía abierta son fielmente imitados. Los movimientos de los dedos del cirujano son reproducidos a la perfección por los instrumentos miniaturizados y articulados de los brazos del robot. Para efectuar cirugía robótica en pacientes, solo se requieren intervenciones previas en cadáveres y supervisión de las primeras intervenciones por un experto. Las cirugías

abiertas serán paulatinamente sustituidas por la laparoscopia convencional y esta tecnología se convertirá en un proceso de transición hacia la cirugía robótica. Con la robótica se optimiza la ergonomía del cirujano, se disminuye drásticamente el estrés y el cansancio gracias a la calidad de la imagen tridimensional, la perfecta sincronización manos-ojos, la precisión de sus instrumentos articulados, la exactitud de sus suturas y la falta de temblor del cirujano y la excelente percepción de profundidad, hacen que los pacientes tengan unas cirugías más precisas y perfectas.

### **Prostatectomía radical**

La resección radical de próstata está indicada, principalmente, en pacientes con un tumor localizado. Se considera que los pacientes son candidatos cuando tengan una esperanza de vida superior a 10 años, porque de lo contrario la morbilidad causada por la cirugía no estaría justificada porque la causa de muerte estaría relacionada a otras patologías diferentes al cáncer de próstata. El cáncer de próstata es una enfermedad que aumenta su prevalencia con la edad y actualmente, la esperanza de vida en países como México o los Estados Unidos ha aumentado, llegando a 75 u 80 años, respectivamente. Por ello, cada vez más pacientes mayores a 60 años se presentarán como candidatos a cirugía radical prostática.



### Prostatectomía radical laparoscópica

En el reporte de Poulakis y cols. se describe un estudio retrospectivo que incluyó 72 pacientes mayores a 70 años, que fueron comparados a 132 pacientes menores de 60 años, todos operados de prostatectomía radical laparoscópica (PRL). A su vez, este grupo de adultos mayores se comparó a 70 pacientes mayores de 70 años operados con la técnica convencional abierta. Se describe que los pacientes mayores de 70 años presentan con enfermedad más avanzada caracterizada por Gleason más alto, antígeno prostático específico (APE) mayor y estadio clínico y patológico más avanzado. Esto se relaciona a una probabilidad menor de neuropreservación y a una tasa mayor de bordes positivos. Sin embargo, no existe diferencia significativa en variables operatorias como sangrado, transfusiones, estancia

hospitalaria o requerimiento analgésico contra los pacientes menores. Se identifica una diferencia significativa en tiempo requerido para asumir actividades normales, así como mayor frecuencia de incontinencia transitoria durante los primeros seis meses postquirúrgicos. En comparación del grupo de pacientes mayores operados con técnica abierta, la PRL ofrece a los enfermos de este grupo etario menor sangrado, transfusiones, requerimiento de analgésicos, estancia hospitalaria y tiempo para asumir actividades normales.

En conclusión, parecería que la prostatectomía radical laparoscópica ofrece una menor morbilidad y una convalecencia más corta a los pacientes mayores de 70 años en comparación a la técnica abierta convencional. El pronóstico de los pacientes está ligado a los predictores patológicos y clínicos usuales, pero no a la edad. Ser un adulto

mayor no es una contraindicación para una PRL, aunque sus comorbilidades deben ser tomadas en cuenta al momento de elegir la técnica quirúrgica (Poulakis V).

### **Prostatectomía radical laparoscópica asistida con Robot**

En el reporte de Greco y cols. se realiza una revisión de 23 pacientes mayores a 70 años sometidos a una prostatectomía radical laparoscópica asistida por robot (PRLAR) y se comparan a 180 pacientes menores de esa edad. Los pacientes mayores presentaron un Gleason significativamente mayor y una tendencia a un estadio patológico y clínico mayor. En esta comparación no hubo diferencias significativas en APE. A pesar de la diferencia en grupos de riesgo, no se identificaron diferencias significativas en márgenes quirúrgicos positivos y no hubo diferencia en variables intraoperatorias como sangrado, tiempo quirúrgico, estancia hospitalaria y complicaciones postoperatorias. Se identificó una diferencia transitoria en el uso de protectores por incontinencia urinaria a los seis meses, que se igualó después de un año. La única diferencia identificada en la evolución de los pacientes fue un tiempo mayor para regresar a sus actividades normales. De nueva cuenta se argumenta que la edad no es un factor que evite utilizar la PRLAR, pero hay que considerar sus comorbilidades. La evolución en cuanto a convalecencia y

continencia urinaria está ligado al estado previo del paciente y no a la edad per se (Greco KA).

### **Cirugía renal laparoscópica asistida con robot**

Probablemente, la cirugía renal laparoscópica sea la que tenga más evidencia de uso en adultos mayores. Actualmente este abordaje es el estándar de tratamiento en muchos centros especializados del mundo e incluye la nefrectomía simple (donador renal, riñones excluidos) y la nefrectomía radical, la nefroureterectomía radical o la nefrectomía parcial (lesiones benignas o malignas en parénquima renal).

### **Nefrectomía simple laparoscópica**

Existe un reporte de 11 pacientes mayores de 65 años sometidos a nefrectomía simple laparoscópica (NSL) para enfermedad benigna, que fueron comparados con 42 pacientes del mismo grupo etario sometidos a nefrectomía abierta. Se identificó una diferencia significativa en sangrado operatorio y paquetes globulares transfundidos para la NSL. Igualmente se identificaron beneficios en el consumo de analgésicos, estancia hospitalaria y periodo de convalecencia (Fornara P).

Están, además, reportes de nefrectomía laparoscópica de donador renal



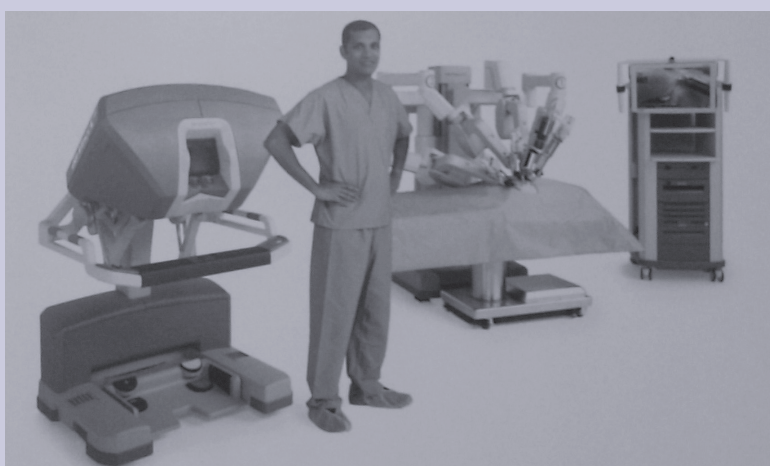
(NLDR) en pacientes mayores de 65 años con menos de 20 pacientes. En realidad, no se demuestran beneficios directos, pero se muestra la técnica como una opción realizable en este grupo etario, sin efectos adversos graves (Hsu TH). Sin embargo, en uno de los reportes con NLDR retroperitoneal se identificó una tendencia a mayor pérdida de injertos, aunque los autores no lo relacionan a la técnica quirúrgica (Tsouchiya N).

### Nefrectomía radical laparoscópica

Los reportes existentes incluyen en su mayoría tumores localizados  $\leq T2$ . Varkarakis y cols. reportaron su experiencia con 28 pacientes mayores de 75 años, que incluían a 14 mayores de 80. En

comparación a un grupo de pacientes menores de 75 años, la única variable significativa diferente fue la clasificación del riesgo quirúrgico de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA), que fue mayor debido a la presencia de uno o más comorbilidades en los pacientes. Las comorbilidades más frecuentes fueron cardíacas, vasculares o pulmonares. No hubo diferencias significativas en la tasa de complicaciones y el resto de variables intra y postoperatorias (Varkarakis I).

En un trabajo similar de Harano y cols., se describieron a 34 pacientes mayores de 40 años. Tampoco encontraron diferencias significativas en variables intra o postoperatorias, así como en tasa de complicaciones. Destaca un análisis de supervivencia cáncer específica, donde no se identificó



©[2013] Intuitive Surgical, Inc.

Sistema completo Robot Davinci



©[2013] Intuitive Surgical, Inc.

Consola de Robot

diferencia significativa en la supervivencia a cinco años a comparación de un grupo de pacientes jóvenes con un seguimiento promedio de 30 meses (Harano M).

En la discusión de ambos artículos destaca que los autores tenían la expectativa de que los pacientes mayores tuvieran, por sus comorbilidades, mayor riesgo quirúrgico por el neumoperitoneo. Teorizaban que podía causar un aumento en la resistencia vascular pulmonar y sistémica que disminuyera el gasto cardiaco. Sin embargo, con la información disponible y con los posibles sesgos de selección en mente, la cirugía laparoscópica no causó mayores complicaciones en este grupo etario a comparación de pacientes jóvenes. Sin embargo, en un artículo de Guzzo y cols. se realizó un análisis del impacto de las

comorbilidades medidas con el Índice de Charlson (ICh). Se identificó que un ICh mayor a dos puede relacionarse a un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias (Guzzo TJ).

### **Nefrectomía parcial laparoscópica asistida con robot**

En el reporte de Hillyer y cols. se muestra la experiencia con 37 pacientes mayores de 70 años sometidos a nefrectomía parcial laparoscópica asistida por robot (NPLAR). Cabe destacar que la mayoría de tumores cayeron en la clasificación T1 y tenían en promedio 2.6 cm de diámetro. En este grupo no se identificaron diferencias significativas en variables intra o postoperatorias, o complicaciones quirúrgicas (Hillyer SP).

En este contexto vale la pena comentar sobre la opción terapéutica de la vigilancia, donde lesiones pequeñas, menores a 3 cm pueden ser vigiladas estrechamente debido a su bajo potencial metastásico y de afección a la supervivencia. En el grupo etario de adultos mayores de 70 años es importante considerar esta opción y discutirla con el paciente dependiendo de sus comorbilidades y expectativa de vida. Se ha descrito una supervivencia libre de metástasis de al menos 40 meses (Smaldone MC).

### Carcinoma urotelial

En el reporte de Coward y cols. se describe una muestra de 38 pacientes mayores de 70 años que fueron sometidos a una cistectomía radical laparoscópica asistida por robot (CRLAR). Cuando fueron comparados con un grupo de pacientes menores, no se identificaron diferencias significativas en variables perioperatorias, clínicas o patológicas entre los dos grupos. Sin embargo, destaca que el grupo de pacientes mayores tuvo una derivación urinaria tipo conducto ileal en su mayoría, a diferencia del grupo de pacientes menores donde una neovejiga fue la principal opción (Coward RM).

### Conclusiones

La mayoría de estudios identificados muestra que la cirugía laparoscópica

uroológica es un procedimiento que puede realizarse en pacientes mayores de 70 años. Sin embargo, se debe tomar en cuenta el sesgo de selección de las muestras analizadas, tanto en comorbilidades, como en tipo de enfermedad. Definitivamente, la cirugía laparoscópica ofrece ventajas atractivas para el adulto mayor. Hasta el momento, la elección de utilizar esta técnica en adultos mayores es justificable en centros de referencia y por cirujanos experimentados. La cirugía robótica es un avance técnico mínimamente invasivo que está fascinando a los cirujanos. El uso de robots como el Da Vinci indudablemente ha colocado al futuro de la cirugía urológica en situación de velocidad multiplicada, ha eliminado los principales inconvenientes de la laparoscopia convencional: la visualización, la coordinación manos-ojos y las limitaciones del movimiento manual. Estos avances han hecho disminuir la curva de aprendizaje y el tiempo operatorio y la convierten en un procedimiento quirúrgico atractivo e inimaginable para los cirujanos.

De momento, el paciente está recibiendo los mismos beneficios de la prostatectomía abierta y de la laparoscópica, comparables en eficacia en cuanto a parámetros clínicos y oncológicos pero optimizados en confort para los cirujanos y precisión en las cirugías para los pacientes con incisiones mínimas, menos anestesia, menor pérdida de sangre, hospitalizaciones más cortas y, como consecuencia, retorno más rápido a las

actividades laborales, lo que traduce un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes. Es de esperar que las mejoras tecnológicas den otro paso de gigan-

te en el futuro y desarrollen una nueva generación de robots y de instrumentos que probablemente por su perfección puedan sustituir a los cirujanos actuales.

## Referencias bibliográficas

- Coward RM, Smith A, Raynor M, Nielsen M, Wallen EM, Pruthi RS. "Feasibility and Outcomes of Robotic-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy for Bladder Cancer in Older Patients". *Urology* 77 (2011): 1111-1115.
- Fornara P, Doehn C, Frese R, Jochan D. "Laparoscopic Nephrectomy in Young-Old, Old-Old, and Oldest-Old Adults". *J Gerontol* 56A.5 (2001): M287-M291.
- Gabilondo Pliego Bernardo, Rodríguez Covarrubias Francisco. *Clínicas quirúrgicas*. "El impacto de la tecnología en el diagnóstico y tratamiento en la urología actual". *Academia Mexicana de Cirugía*. 2012: 79-90.
- Greco KA, Meeks JJ, Wu S, Nadler R. "Robot-assisted radical prostatectomy in men aged >70 years." *BJU Int* 104 (2009): 1492-1495.
- Guzzo TJ, Allaf ME, Pierorazio PM, Miller D, McNell BK, Kavoussi LR, Pavlovich CP, Shaeffer EM. "Perioperative Outcomes of Elderly Patients Undergoing Laparoscopic Renal Procedures". *Urology* 73 (2009): 572-576.
- Harano M, Eto M, Yokomizo A, Tatsugami K, Hamaguchi M, Naito S. "The efficacy of laparoscopic radical nephrectomy for renal cell cancer in the elderly: An oncological outcome analysis". *Int J Urol* 15 (2008): 577-581.
- Hillyer SP, Autorino R, Spana G, Guillotreau J, Stein RJ, Haber GP, Kaouk JH. "Perioperative Outcomes of Robotic-assisted Partial Nephrectomy in Elderly Patients: A Matched-cohort Study". *Urology* 79 (2012): 1063-1067.
- Hsu TH, Su L, Ratner LE, Kavoussi LR. "Laparoscopic Donor Nephrectomy in the Elderly Patient." *Urology* 60 (2002): 398-401.
- Poulakis V, Witzsch U, de Vries R, Dillenburg W, Becht E. "Laparoscopic Radical Prostatectomy in Men Older than 70 Years of Age with Localized Prostate Cancer: Comparison of Morbidity, Reconvalescence, and Short-Term Clinical Outcomes between Younger and Older Men." *Eur Urol* 51 (2007): 1341-1349.
- Tepach, Reyes. Análisis demográfico y socioeconómico de la población de Adultos Mayores de México, 2006-2050. 2006. 19 marzo 2013. <<http://www.diputados.gob.mx/cedia/sia/se/SE-ISS-09-06.pdf>>.
- Tsouchiya N, Satoh S, Sato K, Iinuma M, Narita S, Inoue T, Matsuura S, Habuchi T. "Hand Assisted Retroperitoneoscopic Living Donor Nephrectomy in Elderly Donors". *J Urol* 175 (2006): 230-234.
- Varkarakis I, Neururer R, Harabayashi T, Bartsch G, Peschel R. "Laparoscopic radical nephrectomy in the elderly". *BJU Int* 94 (2004): 517-520.

# Uso de fármacos en el adulto mayor con enfermedades urológicas

ALEJANDRO ACUÑA ARELLANO  
JUAN MIGUEL ANTONIO GARCÍA LARA

**E**l envejecimiento de la población representa un reto en el trabajo clínico cotidiano de los médicos de cualquier especialidad. Por un lado, la reserva fisiológica de los adultos mayores no es homogénea y la respuesta a los estímulos exógenos y endógenos es también variable. Por otro lado, los ancianos en general son más susceptibles de presentar efectos secundarios asociados al uso de medicamentos, fenómeno que depende tanto del efecto acumulativo de exposiciones ambientales, como de cambios propios del envejecimiento y aspectos farmacogenéticos. La farmacología geriátrica ha permitido determinar los factores que condicionan las respuestas modificadas de la población de ancianos a los medicamentos. Se trata de una disciplina emergente, cuyo estudio se ha visto li-

mitado históricamente por la no inclusión de sujetos ancianos en los ensayos clínicos que evalúan la seguridad y eficacia de los medicamentos.<sup>1</sup> De hecho, en ocasiones resulta difícil predecir las respuestas de los ancianos a los fármacos solo en función de los estudios realizados en pacientes más jóvenes.

Asimismo, es evidente que algunas enfermedades urológicas son más prevalentes con la edad. Ciertas neoplasias, por ejemplo, se presentan con mayor frecuencia después de las sexta y séptima décadas de la vida. Tal es el caso del carcinoma de células renales, el cáncer de próstata y los tumores uroteliales.<sup>2</sup> Asimismo, condiciones como incontinencia urinaria, insuficiencia renal crónica y alteraciones del funcionamiento sexual son frecuentes entre los pacientes ancianos. En la mayoría

de los casos, los tratamientos para estas enfermedades no son diferenciados por la edad; sin embargo, es útil considerar los fenómenos asociados al envejecimiento y la comorbilidad, que modifican la respuesta clínica y pueden favorecer la aparición de efectos secundarios.

Discutiremos las implicaciones que tiene el tratamiento farmacológico del paciente adulto mayor con enfermedades urológicas. Inicialmente, se describirán los cambios en la farmacocinética y farmacodinamia que tienen lugar en el envejecimiento. Para ello, se considerarán los cambios fisiológicos que obligan a modificar las conductas de prescripción en los pacientes ancianos. Posteriormente, abordaremos el fenómeno de la polifarmacia y deslindaremos los factores que pueden afectar la adherencia de los pacientes a los tratamientos farmacológicos. Finalmente, enlistaremos una serie de principios para la prescripción de medicamentos en urología geriátrica.

### Los cambios en la farmacocinética y farmacodinamia asociados con la edad

La farmacocinética es la rama de la Farmacología que estudia el paso de los fármacos a través del organismo en función del tiempo y la dosis; comprende los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. Para el caso de un medicamento con vía de administración oral, la biodisponibilidad

depende de la dosis y las propiedades físico-químicas del mismo, así como de los procesos fisiológicos implicados en la absorción. La secreción ácida a nivel gástrico no se modifica con la edad; no obstante, los ancianos tienen una mayor susceptibilidad de hipoclorhidria por el uso de inhibidores de bomba de protones o antagonistas  $H_2$  así como por infección por *Helicobacter pylori*.<sup>3</sup> Una causa patológica de disminución de la secreción ácida es la gastritis atrófica que se evidencia hasta en 5% de la población general de ancianos.<sup>4</sup> Algunos ejemplos de medicamentos cuya biodisponibilidad varía en función del pH gástrico son la clortalidona y el dutasteride. No obstante, estas variaciones no tienen un efecto clínico significativo.<sup>5-6</sup> Con la edad, ocurre un retardo en el vaciamiento gástrico.<sup>7</sup> También tiene lugar una reducción en la altura de las vellosidades intestinales que condiciona una disminución en la superficie de absorción; la peristalsis se hace menos activa y el tránsito colónico se enlentece, lo mismo que el transporte activo a nivel intestinal.<sup>8-12 9</sup>

Si bien estos cambios fisiológicos asociados con la edad pueden afectar la absorción de los fármacos, aparentemente no tienen un significado clínico importante.

Una vez que los fármacos han sido absorbidos, la concentración depende de la distribución del medicamento en el sistema, su metabolismo y excreción. El envejecimiento involucra múl-

tiples cambios fisiológicos que alteran la distribución de los medicamentos. Una amplia proporción de pacientes ancianos presentan una reducción en el agua corporal total asociada a un incremento del tejido adiposo.<sup>10</sup> Por lo tanto, los medicamentos lipofílicos, por ejemplo los antiandrógenos no esteroideos flutamida y bicalutamida, tendrán una vida media más prolongada en ciertos pacientes ancianos.<sup>11</sup> La consecuencia será que los efectos secundarios que dichos medicamentos pueden tener son de mayor severidad y de mayor duración.<sup>12</sup> De ahí que los ajustes en las dosis de los medicamentos empleados en pacientes ancianos deben ser graduales en comparación con los adultos más jóvenes. Otra consideración importante es la unión de los medicamentos a la albúmina, la cual modifica la fracción activa del medicamento.

El envejecimiento no condiciona cambios en los niveles circulantes de la proteína; sin embargo, los pacientes desnutridos son más susceptibles de presentar toxicidad por el empleo de estos fármacos.<sup>13</sup> Finalmente, los niveles séricos de otras proteínas de transporte, como la globulina transportadora de hormonas sexuales se incrementan con la edad, lo que condiciona una disminución de la biodisponibilidad de hormonas como la dihidrotestosterona, testosterona y estradiol,<sup>14</sup> aunque sin importancia clínica aparente.<sup>15</sup> Estas circunstancias deben considerarse al determinar la dosis de los medicamentos

con el fin de optimizar la terapia farmacológica del adulto mayor.

La depuración de los fármacos a nivel hepático se divide en reacciones de dos tipos. Las reacciones de fase I comprenden oxidación, hidroxilación, reducción y alquilación.<sup>16</sup> Estas reacciones facilitan la eliminación de las moléculas lipofílicas mediante la adición de dominios polares. Las reacciones de fase I mejor conocidas son las vías del citocromo P<sub>450</sub> (CYP), xantina oxido-reductasa y alcohol-deshidrogenasa. La vía del citocromo P<sub>450</sub> metaboliza cerca del 80% de los medicamentos, dejando metabolitos que mantienen actividad farmacológica.<sup>17</sup> Aunque limitada, existe evidencia de estudios transversales de que con el envejecimiento disminuye la actividad de las enzimas del citocromo P<sub>450</sub> en relación a una disminución del flujo y volumen hepáticos. En la tabla 1 se enlistan algunos de los medicamentos de uso común en Urología que pueden inducir o inhibir las enzimas del citocromo P<sub>450</sub> y originar modificaciones en el metabolismo de otros medicamentos comúnmente utilizados en pacientes ancianos. El tamaño del hígado disminuye después de la edad de 50 años entre 20 y 30%. Si bien existe una disminución en la cuenta de hepatocitos, también tiene lugar un aumento en el volumen celular. El aumento en el espacio hepático extra celular y la formación de pseudocapilares limitan la translocación de los sustratos de la sangre sinusoidal al hepatocito.<sup>18</sup> Asimismo, los factores

genéticos condicionan las respuestas diferenciadas en el metabolismo de los medicamentos a nivel de las reacciones de fase I.<sup>3</sup> Por otro lado, las reacciones de fase II son la glucuronidación, conjugación y acetilación. Los sustratos de éstas son los metabolitos derivados de las reacciones de fase I y el fármaco original. Las reacciones de fase II no parecen estar alteradas por el envejecimiento.<sup>19</sup>

Los cambios dependientes de la edad en la función renal condicionan modificaciones en la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos que se eliminan por la orina. Después de los 50 años de edad, el peso de los riñones disminuye entre 20 y 30%. Dichos cambios en el tamaño renal tienen lugar a nivel del tejido cortical en relación con glomeruloesclerosis. Después de los 40 años, el aporte arterial a los riñones disminuye en razón de 1% por año y la tasa de filtrado glomerular se reduce en 0.75 ml/min por año.<sup>19</sup> La reducción en la tasa de filtrado glomerular es el cambio farmacocinético más importante en la función renal asociado con la edad. Sin embargo, su modificación por el envejecimiento realmente es mínima en comparación con la reducción que confieren enfermedades con alta prevalencia en la población de ancianos como hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad arterial periférica.<sup>20</sup> La disminución de la función renal tiene un efecto importante en la depuración de los fármacos con eliminación renal, por lo que puede resultar

necesario ajustar la dosis de los medicamentos para evitar efectos secundarios. Asimismo, entre los efectos adversos asociados a medicamentos en ancianos, la toxicidad renal es un fenómeno cotidiano. Los pacientes con riesgo aumentado son aquellos con uso crónico de anti-inflamatorios no esteroideos y comorbilidades tales como diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica.<sup>21</sup> La tabla 1 consigna los fármacos de empleo común en Urología cuya dosis debe ajustarse a la función renal. Para la estimación de la depuración de creatinina se ha sugerido el empleo de la ecuación de Crockcroft- Gault en pacientes ancianos.<sup>22</sup>

La farmacodinamia comprende el estudio de los mecanismos de acción de los fármacos y de los efectos bioquímicos y fisiológicos que resultan de ellos. Los procesos farmacodinámicos son variables en función de la edad, sexo, grupo étnico, genética, comorbilidad y exposición previa o actual al fármaco.<sup>23</sup> En los ancianos, tienen lugar algunos cambios en la farmacodinamia de ciertos medicamentos que consisten en alteraciones en el número y afinidad de los receptores en el órgano blanco, la respuesta celular a la interacción del fármaco con su receptor y los mecanismos de homeostasis.<sup>24</sup> Los cambios farmacodinámicos relacionados con la edad pueden resultar en un aumento o disminución de la sensibilidad al efecto de algunos medicamentos a una concentración plasmática dada.



Tabla 1. Fármacos de uso común en Urología que requieren ajuste de dosis de acuerdo a la función renal o hepática, que presentan interacciones farmacológicas importantes o que tienen un riesgo significativo de efectos adversos en ancianos

Agonistas de GnRH		
Goserelina	Eliminación renal que no requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.	Potencial reducción de la mineralización ósea. Debe monitorizarse el calcio sérico y el perfil de lípidos. El leuprolide puede disminuir el efecto de las sulfonilureas.
Leuprolide		
Antibióticos		
Ciprofloxacino	Metabolismo hepático y eliminación renal, inhibidor potente de <i>CYP1A2</i> . Incrementa los niveles/ efecto de metotrexate, pentoxifilina, teofilina, esteroides y cafeína. Debe ajustarse la dosis a la función renal.	Potencial de prolongar el intervalo QTc, desencadenar delirium y favorecer toxicidad por teofilina o cafeína. No debe emplearse en ancianos como terapia de primera línea, salvo de existir resistencia documentada a otros antibióticos.
Anticolinérgicos		
Darifenacina	Metabolismo hepático vía: <i>CYP3A4</i> (inhibidor moderado de <i>CYP2D6</i> ) <i>CYP3A4</i> (inhibidor débil de <i>CYP2C8</i> , <i>2D6</i> y <i>3A4</i> ). <i>CYP3A4</i> <i>CYP2D6</i> y <i>3A4</i> Estos fármacos pueden incrementar los niveles/ efecto de los anticolinérgicos, nebivolol (darifenacina), warfarina (tolterodina) y disminuir los niveles/ efecto de los inhibidores de acetilcolinesterasa.	El efecto anticolinérgico puede producir confusión, delirium, constipación, visión borrosa y taquicardia. Se ha descrito deterioro cognitivo con el uso de estos medicamentos. Darifenacina y Solifenacina se han asociado a menores efectos anticolinérgicos.
Oxibutinina		
Solifenacina		
Tolterodina		
Inhibidores de 5 $\alpha$ reductasa y bloqueador $\alpha_1$		
Dutasteride	Absorción transdérmica con la manipulación de cápsulas, metabolismo hepático y eliminación fecal.	Potencial de incrementar los niveles circulantes de TSH.
Finasteride	Metabolismo hepático vía <i>CYP3A4</i> . Eliminación en heces y orina (no requiere ajuste para función renal).	Potencial de causar disfunción eréctil e hipotensión ortostática.

Tamsulosina	Metabolismo hepático vía <i>CYP2D6</i> y <i>3A4</i> . Incrementa los niveles/ efecto de los bloqueadores de canales de calcio. Eliminación renal.	Potencial de causar hipotensión ortostática en ancianos, especialmente en pacientes en tratamiento con inhibidores de fosfodiesterasa 5 y vasodilatadores.
Inhibidores de fosfodiesterasa 5 y prostaglandina E <sub>1</sub>		
Sildenafil	Metabolismo hepático vía: <i>CYP3A4</i> (inhibidor potencial de <i>CYP1A2</i> , <i>2C9</i> , <i>2C19</i> y <i>2D6</i> ).	Algunos pacientes ancianos tienen comorbilidades que contraindican el uso de los inhibidores de fosfodiesterasa 5, debe considerarse el riesgo cardiovascular asociado a la actividad sexual. Potencial riesgo de hipotensión en combinación con nitratos y bloqueadores $\alpha_1$ .
Tadalafil	<i>CYP3A4</i> Ajuste de la dosis para la función renal.	
Vardenafil	<i>CYP3A4</i> Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 están contraindicados en combinación con nitratos orgánicos por el riesgo de hipotensión refractaria. Los niveles del fármaco se incrementan con el uso concomitante de azoles e inhibidores de proteasa.	
Alprostadil	Metabolismo por oxidación de primer paso en pulmón.	Debe considerarse la comorbilidad del paciente (enfermedades respiratorias o cardiovasculares) que pueden contraindicar el uso del medicamento.

### La polifarmacia y sus consecuencias en pacientes ancianos

El término *polifarmacia* se utiliza para referir múltiples situaciones asociadas con la prescripción de medicamentos en los ancianos. Entre ellas, el empleo cotidiano de tres o más medicamentos por un paciente, el uso de fármacos potencialmente inapropiados, la subutilización de medicamentos necesarios y la duplicación de medicamentos que comparten el mismo mecanismo de acción.<sup>25-26</sup> Los adultos mayores repre-

sentan el grupo de mayor consumo de medicamentos debido a la frecuencia de enfermedades crónico degenerativas asociada con la edad.

En Norteamérica, 12% de la población general está constituida por ancianos y este grupo consume 25% de los medicamentos empleados en ese país.<sup>27</sup> Se ha demostrado que 95% de los pacientes de 80 años y más emplean al menos un medicamento y que la fre-

cuencia de polifarmacia, definida por el uso de cuatro o más medicamentos asciende a 51% entre los pacientes de 65 años y más.<sup>28</sup>

Los factores que predisponen a la polifarmacia son el estado global de salud, la coexistencia de múltiples enfermedades crónicas, la atención por múltiples especialistas que atienden al paciente y prescriben los distintos medicamentos, las expectativas del paciente, su nivel educativo y la dificultad para retirar los medicamentos que previamente utilizaba. La polifarmacia es un síndrome geriátrico que incrementa el riesgo de uso de medicamentos inapropiados,<sup>29-34</sup> mina la adherencia del paciente a los tratamientos<sup>26</sup> y aumenta su morbilidad, mortalidad y el riesgo de efectos adversos asociados a medicamentos.<sup>31</sup>

El concepto de prescripción inapropiada en Geriátrica es un problema de salud emergente que incluye el uso de dosis, formulación, duración y vía de administración inapropiadas en ancianos. Este problema, también, consiste en el empleo de fármacos innecesarios y la omisión de medicamentos necesarios. Hoy en día, contamos con herramientas para identificar los medicamentos potencialmente inapropiados que auxilian en la calidad y seguridad de las prescripciones en el trabajo clínico cotidiano. Estas herramientas son los Criterios de Beers,<sup>32</sup> la herramienta de prescripción inapropiada en ancianos (IPET por sus siglas en inglés),<sup>33</sup> el índice de uso

apropiado de medicamentos,<sup>34</sup> la herramienta de escrutinio para la prescripción inapropiada en personas mayores (STOPP) y la herramienta de escrutinio para alertar a los médicos del tratamiento correcto (START).<sup>35</sup> El empleo de estos instrumentos facilita la identificación de los medicamentos que son inapropiados en los adultos mayores.

Los criterios de Beers constituyen una herramienta ampliamente utilizada para valorar la pertinencia (o la impertinencia) de las prescripciones. El documento incluye un listado de los medicamentos que deben evitarse en los pacientes ancianos. Dicho listado inicialmente se realizó para señalar los fármacos potencialmente inapropiados en residentes de unidades de cuidados crónicos, pero en la actualidad su aplicación puede generalizarse a otros contextos clínicos. Se incluyen los fármacos asociados con efectos secundarios importantes y desenlaces indeseables en adultos mayores como deterioro cognitivo, delirium, hemorragia intestinal, caídas, fracturas y mortalidad, así como aquellos que tienen una alternativa farmacológica de mejor perfil de seguridad para el paciente. Los criterios de Beers han sido recientemente actualizados por la American Geriatrics Society.<sup>36</sup> La tabla 2 resume los medicamentos comúnmente utilizados para el tratamiento de enfermedades urológicas que están incluidos en el listado de Beers.

Tabla 2. Medicamentos de uso común en Urología que se enlistan en los criterios de Beers (2012) y son potencialmente inapropiados en pacientes ancianos

Fármaco	Recomendación
<b>Antibióticos</b>	
Nitrofurantoína	Debe evitarse en pacientes con inmunosupresión y depuración de creatinina < 60 mL/min. Puede causar toxicidad pulmonar y es considerablemente menos eficaz en pacientes con depuración de creatinina < 60 mL/min por concentración insuficiente en la orina.
<b>Antidepresivos tricíclicos</b>	
Amitriptilina Imipramina	Evitarlos solos o en combinación. Tienen un efecto altamente anticolinérgico, producen sedación y pueden causar hipotensión ortostática.
<b>Andrógenos</b>	
Metiltestosterona Testosterona	Sólo indicados en hipogonadismo moderado o severo. Producen alteraciones a nivel cardiaco. Contraindicados en pacientes con cáncer de próstata.
<b>Antiheméticos</b>	
Metoclopramida	Sólo indicada en gastroparesia. Puede causar efectos extrapiramidales incluyendo discinesia tardía; el riesgo es mayor en ancianos frágiles.
<b>AINEs</b>	
<b>No selectivos (orales)</b> Aspirina (> 325 mg/día) Diclofenaco Diflunisal Ibuprofeno Ketoprofeno Acido menfenámico Meloxicam Naproxeno Piroxicam Sulindaco Tolmetina	Debe evitarse su uso crónico; su empleo se limita en el caso en que otras alternativas no sean efectivas siempre y cuando el paciente reciba un medicamento gastroprotector (inhibidor de bomba de protones o misoprostol) de forma concomitante. Estos medicamentos aumentan el riesgo de sangrado gastrointestinal y de úlcera péptica en pacientes >75 años o que emplean corticoesteroides, anticoagulantes y/o antiagregantes plaquetarios. El uso de un inhibidor de bomba de protones o de misoprostol disminuye, pero no elimina el riesgo. Alrededor de 1% de los pacientes tratados con AINEs entre tres y seis meses y 2-4% de los pacientes que los utilizaron por un año presentan al menos un episodio de úlcera péptica, sangrado o perforación; el riesgo aumenta a mayor duración del tratamiento.
<b>(oral y parenteral)</b> Indometacina Ketorolaco	Deberá evitarse su uso. Aumentan el riesgo de sangrado gastrointestinal /úlcera péptica en grupos de alto riesgo. La indometacina es el AINE mayormente asociado a efectos adversos.

Medicamentos con efecto anticolinérgico	
Benzodiacepinas	Su uso deberá evitarse.
Clorpromazina	No deben emplearse en pacientes ancianos con delirium o en riesgo de presentarlo dado que pueden inducir o empeorar el cuadro. Si se intenta suspender el uso crónico de estos fármacos se sugiere hacerlo de manera gradual para evitar datos de supresión.
Corticoesteroides	
Antagonistas de receptores H <sub>2</sub>	
Hipnóticos y sedantes	

Por otra parte, el IPET consiste en una lista de 37 medicamentos contraindicados o con un riesgo elevado de interacciones entre fármacos o fármaco-enfermedad, así como una lista de 14 prescripciones inapropiadas frecuentes. No obstante, esta herramienta se enfoca principalmente en el empleo de fármacos con actividad en el sistema cardiovascular, psicotrópicos y antiinflamatorios. Por su parte, los criterios de STOPP y START pueden detectar el empleo de fármacos inapropiados incluyendo las interacciones entre fármacos y del fármaco con la enfermedad, así como la omisión de los fármacos indicados, respectivamente. Estas dos últimas herramientas han demostrado una mejor sensibilidad que los criterios de Beers para identificar problemas de prescripción.<sup>39</sup> Todas estas herramientas de tamizaje ayudan a prevenir la prescripción inapropiada en ancianos, además auxilian en la reducción del riesgo de efectos adversos asociados a medicamentos, disminuyen los costos de prescripción, mejoran el apego al tratamiento y el problema de la polifarmacia.

Otro problema asociado a la prescripción de medicamentos en pacientes

ancianos es la adherencia al tratamiento. Se han descrito distintos condicionantes de esta conducta. Entre ellos, la complejidad del esquema de administración de medicamentos, cambios frecuentes en la medicación, múltiples medicamentos, efectos secundarios, costo del tratamiento, dificultades para abrir los contenedores y blisters, problemas cognitivos, déficit visual y limitación física.<sup>37</sup> Por otro lado, los pacientes ancianos son más susceptibles de presentar efectos secundarios y generalmente dichos efectos son más severos que en personas jóvenes. La ocurrencia de dichos efectos está facilitada por las alteraciones en los mecanismos homeostáticos y la comorbilidad.<sup>38</sup> Los efectos adversos asociados a medicamentos son una causa frecuente de hospitalización, mortalidad, caídas, fracturas e hipoglucemia.<sup>39-41</sup> Se ha estimado que hasta 30% de las hospitalizaciones en ancianos son asociadas a efectos adversos de medicamentos y 20% de las readmisiones en la población geriátrica guardan alguna relación con el uso de medicamentos.<sup>40</sup> Como medida general, prescribir la dosis mínima

efectiva a los pacientes de mayor edad puede ayudar a disminuir el riesgo de efectos adversos y mejorar las tasas de adherencia.<sup>41</sup>

### **Conclusiones y recomendaciones para la prescripción de medicamentos en Urología geriátrica**

Como se ha comentado en líneas anteriores, el manejo médico farmacológico en los ancianos obliga al conocimiento de los cambios relacionados con la edad en la farmacocinética y la farmacodinamia, así como de la valoración de la comorbilidad del paciente y uso simultáneo de otros medicamentos para reducir el riesgo de efectos adversos. De forma práctica podemos enlistar cinco estrategias para la prescripción apropiada de medicamentos en pacientes ancianos:

- 1) Prescribir los medicamentos que son necesarios y evitar los fármacos potencialmente inapropiados para este grupo de edad.
- 2) Decidir adecuadamente la dosis, fórmula y ruta de administración de los medicamentos. En general iniciar en dosis bajas y aumentarla progresivamente de forma lenta.
- 3) Conocer las interacciones más frecuentes entre medicamentos. Evaluar la posibilidad de efectos secundarios de los mismos.
- 4) Identificar y abordar las barreras para la adherencia del paciente a un determinado esquema de medicamentos.
- 5) Vigilar al paciente de forma estrecha y valorar periódicamente la pertinencia de los medicamentos en su conjunto.

Finalmente, el envejecimiento modifica de forma variable el escenario terapéutico de un paciente. La prescripción en los pacientes ancianos requiere de la consideración de diversos elementos, entre los que destacan: farmacocinética, farmacodinamia, polifarmacia, comorbilidad, efectos secundarios asociados al medicamento, interacciones entre fármacos, vía de administración y los factores sociales y económicos que afectan la nutrición y la adherencia al manejo médico. Todos los factores enlistados tienen un impacto en los desenlaces del tratamiento. Por ello, el manejo de fármacos en este grupo de pacientes puede considerarse un arte en el que el clínico avezado pondera los distintos elementos involucrados en el proceso biológico y social del encuentro clínico.

## Referencias bibliográficas

1. Zulman DM SJ. "Examining the evidence: a systematic review of the inclusion and analysis of older adults in randomized controlled trials". *J Gen Intern Med* 2011;26:783-790.
2. Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C, editores. Wein: *Campbell-Walsh Urology*. St. Louis, Missouri, EUA: W.B. Saunders; 2011.
3. McLean A, Le Couteur D. "Aging biology and geriatric clinical pharmacology". *Pharmacol Rev* 2004;56:163-184.
4. Feldman M. "The mature stomach. Still pumping out acid?" *JAMA* 1997;278:681-682.
5. Beak I, Kim M. "Improved supersaturation and oral absorption of dutasteride by amorphous solid dispersions". *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2012; 60:1468-1473.
6. Sica D, Carter B, Cushman W, et al. "Thiazide and loop diuretics". *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13:639-643.
7. Orr W, Chen C. "Aging and neural control of the GI tract: IV. Clinical and physiological aspects of gastrointestinal motility and aging". *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;283:G1226-31.
8. Bhutto A, Morley J. "The clinical significance of gastrointestinal changes with aging". *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:651-660.
9. Morley J. "The aging gut: physiology". *Clin Geriatr Med* 2007;23(4):757-67.
10. Hutchison L, Sleeper R. *Fundamentals of geriatric pharmacotherapy: an evidence-based approach*. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010.
11. Zuo Z, Kwon G, Stevenson B, et al. "Flutamide-hydroxypropyl-beta-chyclodextrin complex: formulation, physical characterization, and absorption studies using the Caco-2 in vitro model". *J Pharm Pharm Sci* 2000;3:220-227.
12. Beaufrere B, Morio B. "Fat and protein redistribution with aging: metabolic considerations". *Eur J Clin Nutr* 2000;54(S3):S48-S53.
13. Verbeeck R, Cardinal J, Wallace S. Effect of age and sex on the plasma binding of acidic and basic drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;27:91-97.
14. Caldwell JD, Jirikowski GF. "Sex hormone binding globulin and aging". *Horm Metab Res* 2009;41:173-182.
15. Benet L, Hoener B. "Changes in plasma protein binding have little clinical relevance". *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:115-121.
16. Endo J, Wong J, Norman R, et al. "Geriatric dermatology: Part I. Geriatric pharmacology for the dermatologist". *J Am Acad Dermatol* 2013;68:521.e1-10.
17. Seripa D, Pilotto A, Panza F, et al. "Pharmacogenetics of cytochrome P450 (CYP) in the elderly". *Ageing Res Rev* 2010;9:457-474.
18. Le Couteur D, McLean A. "The aging liver. Drug clearance and an oxygen diffusion barrier hypothesis". *Clin Pharmacokinet* 1998; 34:359-373.
19. Beck L. "Changes in renal function with aging". *Clin Geriatr Med* 1998;14:199-209.
20. Lindeman R. "Changes in renal function with aging. Implications for treatment". *Drugs Aging* 1992;2:423-431.
21. Muhlberg W, Platt D. "Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications". *Gerontology* 1999;45:243-253.
22. Dowling TC, Wang ES, Ferrucci L., et al. "Glomerular Filtration Rate Equations Over-

- estimate Creatinine Clearance in Older Individuals Enrolled in the Baltimore Longitudinal Study on Aging: Impact on Renal Drug Dosing". *Pharmacotherapy* 2013.
23. Bowie M, Slattum P. "Pharmacodynamics in older adults: a review". *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5:263-303.
  24. Shi S, Morike K, Klotz U. "The clinical implications of ageing for rational drug therapy". *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:183-199.
  25. Hajjar E, Cafiero A, Hanlon J. "Polypharmacy in elderly patients". *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5:345-351.
  26. Hanlon J, Schmader K, Ruby C, et al. "Suboptimal prescribing in older inpatients and outpatients". *J Am Geriatr Soc* 2001;49:200-209.
  27. Schwartz J. "The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology". *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:87-96.
  28. AdHOC Project Research Group. "Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe". *JAMA* 2005;293:1348-1358.
  29. Steinman M, Landefeld C, Rosenthal G., et al. "Polypharmacy and prescribing quality in older people". *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1516-1523.
  30. Onder G, Landi F, Cesari M., et al. "Inappropriate medication use among hospitalized older adults in Italy: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly". *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:157-162.
  31. Sorensen L, Stokes J, Purdie D., et al. "Medication management at home: medication-related risk factors associated with poor health outcomes". *Age Ageing* 2005;34:626-632.
  32. Beers M, Ouslander J, Rollinger I, et al. "Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents". *Arch Intern Med* 1991;151:1825-1832.
  33. Naugler C, Brymer C, Stolee P., et al. "Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool". *Can J Clin Pharmacol* 2000;7:103-107.
  34. Hanlon J, Schmader K, Samsa G, et al. "A method for assessing drug therapy appropriateness". *J Clin Epidemiol* 1992;45:1045-1051.
  35. Gallagher P, O'Mahony D. "STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria". *Age Ageing* 2008;37:673-679.
  36. American Geriatrics Society 2012, "Beers Criteria Update Expert Panel. "American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults". *J Am Geriatr Soc* 2012;60:616-631.
  37. Vestal R. "Aging and pharmacology". *Cancer* 1997;80:1302-1310.
  38. Mallet L, Spinewine A, Huang A. "The challenge of managing drug interactions in elderly people". *Lancet* 2007;370:185-191.
  39. Mjörndal T, Boman M, Hägg S., et al. "Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine". *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001;11:65-72.
  40. Bero L, Lipton H, Bird J. "Characterization of geriatric drug-related hospital readmissions". *Med Care* 1991;29:989-1003.
  41. Cohen J. "Avoiding adverse reactions. Effective lower-dose drug therapies for older patients". *Geriatrics* 2000;55:54-64.



# Trasplante renal en pacientes de la tercera edad

BERNARDO GABILONDO PLIEGO  
JOSEFINA ALBERÚ GÓMEZ

**E**n México, como en otros países, está teniendo lugar una transformación epidemiológica, en medio de la cual, ciertas enfermedades crónico-degenerativas como la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, han desplazado a las enfermedades infecciosas como principales causas de muerte. Una complicación frecuente de finalizar dos enfermedades y algunas otras como las infecciones y los cálculos de las vías urinarias, es la insuficiencia renal crónica (IRC), misma que por su naturaleza invalidante y progresiva puede conducir a la muerte en poco tiempo cuando se alcanza el estadio terminal (IRCT) por lo que debe recibir un tratamiento efectivo. En el año 2005, las estadísticas de mortalidad mostraron la IRCT fue, por si misma, la décima causa de muerte a nivel nacional, dando ori-

gen a más de 10 mil fallecimientos. Se puede decir el problema de la IRCT ha alcanzado ya dimensiones alarmantes y las proyecciones elaboradas por la UNAM muestran el número de casos de IRC continuará en aumento y que, si las condiciones actuales persistieran, para el año 2025 habrá cerca de 212 mil casos y se registrarán casi 160 mil muertes relacionadas. La terapia de sustitución renal incluye a la diálisis peritoneal, la hemodiálisis y el trasplante renal.

La mayoría de los grupos apoyan el trasplante renal en pacientes mayores de 65 años con insuficiencia renal crónica terminal. Las directrices de la Asociación Renal del Reino Unido mencionan que la edad no es una contraindicación para el trasplante pero las comorbilidades pueden llegar a ser un factor importante relacionado con la edad.

Las directrices de evaluación de la Sociedad Americana de Trasplantes no dice que debe haber un límite de edad superior absoluto para excluir a los pacientes cuya situación de salud y vida en general sugieren el trasplante. Estas directrices también recomiendan a los pacientes ancianos con IRCT deben ser evaluados más agresivamente para descartar alguna malignidad y/o enfermedad cardiovascular. Aunque no existe ninguna pauta o informes de un límite de edad superior para el trasplante, el tema constante es la edad cronológica que es menos importante que la edad fisiológica.

En un paciente comatoso que podría ser un donante de órganos fallecido, se exige un diagnóstico de muerte cerebral. En el posible donante ha de evaluarse la presencia de enfermedades transmisibles y la calidad de los posibles órganos a trasplantar. Los resultados a corto plazo, de los trasplantes de riñón procedentes de donantes mayores de 65 años son prácticamente idénticos a los de órganos más jóvenes. Sin embargo, la supervivencia a largo plazo del injerto es menor. Además, el principal factor de riesgo fisiológico en los riñones antiguos es un tiempo de isquemia fría prolongada. En concordancia con estas observaciones, la definición moderna de un donante apropiado hace menos hincapié en la edad y más en el estado físico del donante, especialmente del órgano que va a donarse. El objetivo es reducir la posibilidad de

desechar órganos utilizables. Así pues, actualmente no hay límites absolutos de edad para la donación. Sin embargo, resulta imprescindible un tiempo breve de isquemia, así como una selección cuidadosa del donante, especialmente porque los donantes de edad más avanzada padecen más enfermedades concomitantes. Hay una tendencia similar a ampliar el límite superior de edad para la donación en vida hasta por encima de los 65 años.

Cada riñón trasplantado a un paciente con enfermedad renal en etapa final se estima que podrá proporcionar una sobrevida adicional de 2-3.5 años ajustados por calidad, atención médica directa, con un ahorro de \$ 100,000 y el valor económico de aproximadamente \$ 300,000, por año.

Los datos disponibles más recientes, 21% de los pacientes de edad, 18-39 y 16% de los 40-59 años fueron catalogados para trasplante de riñón. En contraste, sólo 3,4% de los pacientes de 70 años y mayor y 0,5% de 80 años fueron listados para el trasplante.

Wolfe y col., demostró que los receptores de trasplante tenían 68% de disminución de la mortalidad en comparación con los que se quedaron en lista de espera. Esta ventaja de supervivencia también fue vista en individuos de edad avanzada. Los pacientes de 60-74 años de edad tenían 61% menor mortalidad en comparación con pacientes similares en la espera ésta, ventaja de supervivencia traducida en un

aumento de cuatro años de esperanza de vida.

Se sabe que el trasplante renal es el mejor tratamiento posible para los pacientes con enfermedad renal crónica terminal. De cualquier manera, para muchos pacientes con IRCT en nuestro país el trasplante no es una solución viable debido a la falta de donaciones, los altos costos iniciales y el nivel de deterioro orgánico les han producido las enfermedades iniciales. En el año 2005 se realizaron 2,079 trasplantes renales, beneficiaron únicamente a 1,6% de los pacientes afectados según las estimaciones.

El uso de riñones procedentes de donante de edad avanzada (>60 años) está en aumento. En países como España representa 40% del total de trasplantes de riñón. La supervivencia a largo plazo de los riñones es similar a la de trasplantes realizados con donantes con criterios extendidos. Seis meses después del trasplante, los pacientes que han sido trasplantados tienen una mayor supervivencia que los que siguen en diálisis. Los trasplantes de riñón de donantes mayores de 70 años conllevan un mayor riesgo de pérdida del injerto y mortalidad, especialmente cuando se trasplantan a receptores menores de 60 años. Se ha demostrado un descenso de la mortalidad en los pacientes mayores de 65 años trasplantados en comparación con los están en lista de espera y se han comunicado resultados razonables en los receptores de trasplantes de edad avanzada.

La función renal del donante ha de evaluarse en el momento de ingreso mediante el aclaramiento de creatinina (fórmula de Cockcroft Gault), corrige el valor de creatinina sérica respecto a edad, peso y sexo. Las vías urinarias también pueden evaluarse mediante la proteinuria de 24 horas y una ecografía renal, sobre todo en los donantes de edad avanzada. En muchos centros de trasplante, un aclaramiento de creatinina calculado de 50 ml/min se encuentra en el límite bajo para utilizar los riñones en dos receptores, independientemente de la histología de los órganos, pero con arreglo a los antecedentes del donante, mientras en otros centros se pedirán la esclerosis glomerular y la esclerosis arteriolar a partir de una biopsia renal.

La insuficiencia renal aguda no constituye, por sí sola, una contraindicación.

En órganos marginales han de tomarse en cuenta los criterios siguientes: Edad superior a 70 años con otros factores de riesgo; edad de entre 60 y 70 años, con antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión arterial, proteinuria clínica de hasta 1 g/24 h o alteraciones vasculares retinianas; depuración de creatinina calculado de >50 ml/min: los órganos siguen siendo útiles para un injerto único; depuración de creatinina calculado < 50 ml/min; los órganos deben utilizarse como injerto doble o descartarse en caso de ser histológicamente anormales. Aproximadamente 5-20% de glomérulo-esclerosis en la biopsia con al menos 25 glomérulos

obtenidos de ambos riñones: los órganos siguen siendo útiles para un injerto único o doble, más de 20% de glomérulo-esclerosis: deberá de tomarse una decisión individual en base a la función renal.

Se desconoce el significado clínico verdadero de cada criterio porque ninguno de ellos se ha validado rigurosamente y hay opiniones diferentes en cuanto a su valor individual, como, por ejemplo, en relación con la biopsia renal antes del trasplante.

Podría parecer que estos conceptos indican que los riñones se consideran poco apropiados a pesar de su función o histología para trasplantarse ambos a un único receptor o bien desecharse ambos. Sin embargo, en un estudio multi-céntrico prospectivo se llegó a la conclusión de que el doble trasplante renal es seguro, bien tolerado y no provoca más complicaciones quirúrgicas que el implante de un solo injerto. El aumento de la esperanza de vida ha incrementado el número de gente mayor con enfermedades crónicas, tales como diabetes, hipertensión, insuficiencia renal terminal y aterosclerosis. Muchos de estos pacientes son evaluados para TR, casos complejos con importante aterosclerosis asociada requieren una evaluación exhaustiva pre-trasplante. Así mismo es frecuente que un paciente pueda recibir a lo largo de su vida dos, tres o más injertos renales por lo que deberíamos considerar el trasplante renal ortotópico (TRO) en todos estos casos.

La función renal del donante ha de evaluarse en el momento de ingreso mediante el aclaramiento de creatinina (fórmula de Cockcroft Gault), que corrige el valor de creatinina sérica respecto a edad, peso y sexo. Las vías urinarias también pueden evaluarse mediante la proteinuria de 24 horas y una ecografía renal, sobre todo, en los donantes de edad avanzada. En muchos centros de trasplante, un aclaramiento de creatinina calculado de 50 ml/min se encuentra en el límite bajo para utilizar los riñones en dos receptores, independientemente de la histología de los órganos, pero con arreglo a los antecedentes del donante, mientras que en otros centros se evalúa la esclerosis glomerular y la esclerosis arteriolar a partir de una biopsia renal.

La insuficiencia renal aguda no constituye, por sí sola, una contraindicación.

La justificación del doble trasplante de riñones marginales se basa en dos conceptos contradictorios. En primer lugar, los riñones con una masa de nefronas pequeña presentan hiperfiltración e hipertensión glomerular, lo que ocasiona una glomérulo-esclerosis progresiva. Un solo riñón marginal presenta una masa renal reducida y un número subóptimo de nefronas, que disminuyen aún más como consecuencia del tiempo de isquemia fría, el traumatismo del trasplante y la posible nefrotoxicidad del tratamiento inmunosupresor. El trasplante simultáneo de ambos riñones al mismo receptor puede aumentar la masa de nefronas y evitar la lesión renal.

En segundo lugar, los riñones marginales tienen una reserva funcional que solo es verificable después del trasplante. Además, la filtración glomerular

de un riñón trasplantado suele aumentar después del trasplante. El trasplante doble es redundante porque reduce el banco de órganos.

### Contraindicaciones absolutas

- Edad < 18 años
- Hipertensión arterial no controlada
- Diabetes mellitus
- Proteinuria (> 300 mg/24 h)
- FG anormal para la edad
- Hematuria microscópica
- Riesgo alto de tromboembolia
- Enfermedad importante (enfermedad pulmonar crónica, tumor maligno reciente, cardiopatía)
- Antecedentes de cálculos renales bilaterales
- Infección por VIH

### Contraindicaciones relativas

- Infección activa crónica (por ejemplo, tuberculosis, hepatitis B/C o parásitos)
- Obesidad
- Trastornos psiquiátricos

FG = filtración glomerular; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

Estimaciones de la mortalidad con Insuficiencia Renal Crónica  
para el periodo 2005-2025 en México

Grupo de Edad		AÑO									
		2005		2010		2015		2020		2025	
		Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
0-19	Mujer	1,189	1.6	940	1.01	777	0.74	640	0.49	539	0.34
	Hombre	1,406	1.9	1,125	1.3	941	0.89	784	0.61	669	0.42
20-44	Mujer	2,680	3.62	2,586	2.99	2,585	2.45	2,543	1.97	2,444	1.54
	Hombre	3,112	4.2	2,986	3.45	3,092	2.93	3,159	2.45	3,168	2.0
45-64	Mujer	11,797	15.9	14,354	16.58	17,403	16.5	20,585	15.94	23,422	14.75
	Hombre	11,717	15.8	14,160	16.36	17,498	16.6	20,977	16.25	24,098	15.18
65-74	Mujer	9,559	12.9	11,584	13.38	14,562	13.8	18,674	14.46	24,470	15.41
	Hombre	8,738	11.8	10,468	12.09	13,260	12.6	17,152	13.28	22,724	14.31
75 y +	Mujer	12,331	16.7	14,570	16.83	17,915	16.9	22,339	17.3	28,397	17.89
	Hombre	11,431	15.5	13,795	15.93	17,467	16.6	22,269	17.25	28,823	18.16
<b>Total</b>		73960	100	86,586	100	105,500	100	129,122	100	158,754	100

Prevalencia actual de la Insuficiencia Renal Crónica Terminal  
y proyecciones al año 2025, en México

Grupo de Edad		AÑO									
		2005		2010		2015		2020		2025	
		# de casos	Tasa	# de casos	Tasa	# de casos	Tasa	# de casos	Tasa	# de casos	Tasa
0-19	Hombre	13,055	0.59	10,446	0.50	8,737	0.45	7,280	0.39	6,212	0.35
	Mujer	11,040	0.52	8,728	0.43	7,215	0.38	5,942	0.33	5,005	0.29
20-44	Hombre	14,351	0.68	13,770	0.66	14,259	0.67	14,568	0.67	14,610	0.67
	Mujer	12,359	0.58	11,926	0.54	11,921	0.52	11,727	0.51	11,271	0.49
45-64	Hombre	22,516	3.08	21,227	3.11	33,646	3.23	40,335	3.36	46,336	3.51
	Mujer	22,684	2.88	27,600	2.90	33,463	2.95	39,581	3.01	45,037	3.08
65-74	Hombre	8,345	5.26	9,997	5.47	12,663	5.78	16,380	6.10	21,702	6.45
	Mujer	9,129	4.94	11,063	5.17	13,907	5.42	17,834	5.67	23,369	5.94
75+	Hombre	7,694	8.54	9,285	8.72	11,756	9.24	14,988	9.80	19,399	10.39
	Mujer	8,299	7.12	9,806	7.09	12,058	7.36	15,035	7.65	19,112	7.96

## Recomendaciones

A todo paciente comatoso en situación de muerte cerebral se le debe considerar un posible donante de órganos, sin límites de edad.

Ha de obtenerse el consenso de los familiares u otras personas importantes acerca de la obtención de órganos con arreglo a la legislación y la normativa local. Siempre se recomienda la autorización del explante por los familiares inmediatos del donante, aun cuando la legislación local sobre la donación de órganos presuponga el consentimiento: El contacto entre los familiares y un profesional sensible y bien formado es muy importante para establecer una opinión pública favorable acerca de la donación de órganos.

Se excluirán, siempre, a los pacientes que hayan manifestado en vida su oposición a la donación. Todos los órganos de donantes afectados por una enfermedad potencialmente transmisible (infecciones, neoplasias) deben valorarse cuidadosamente teniendo en cuenta la relación entre beneficios y riesgos para el receptor. Hay que garantizar un órgano de buena calidad al receptor y cada centro de trasplante debe elaborar sus propias directrices acerca de la aceptabilidad de los órganos. Los órganos procedentes de donantes marginales solo pueden utilizarse tras una evaluación minuciosa. Los receptores deben ser informados y deben confirmar su aceptación.

## Referencias bibliográficas

1. Amato D, Alvarez. Aguilar C, Castañeda, Limones R, Rodríguez E. Avila, Díaz M, Arreola F, et al. "Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population". *Kidney Int Suppl* 2005; 97:S11-17.
2. Atkins RC. "The epidemiology of chronic kidney disease". *Kidney Int Suppl*. 2005;94:S14-8.
3. Abboud H, Henrich WL. "Clinical practice. Stage IV chronic kidney disease". *N Engl J Med*. 2010;362:56-65.
4. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, et al. "Excerpts from the United States Renal Data System 2003 Annual Data Report: atlas of end-End Stage Renal Disease in the United States". *Am J Kidney Dis* 2003 Dec;42(6 Suppl 5): A5-7, S1-230.
5. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Kaplan B, Port FK. "Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates". *J Am Soc Nephrol*. 2001 Mar; 12(3):589-97.
6. Rao PS, Schaubel DE, Jia X, Li S, Port FK, Saran R. "Survival on dialysis post-kidney transplant failure: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients". *Am J Kidney Dis* 2007 Feb;49(2):294-300.
7. Huang E, Segev DL, Rabb H. "Kidney Transplantation in the elderly". *Semin Nephrol* 2009 November;29(6):621-635.

# Radioterapia y cáncer genitourinario en el adulto mayor

CHRISTIAN HAYDEÉ FLORES BALCÁZAR  
SAMUEL ROSALES PÉREZ

Ofrecer radioterapia al adulto mayor con cáncer no es una decisión que se deba tomar solo por la edad, sino también por la estimación del beneficio clínico (supervivencia global y libre de eventos, y calidad de vida), a expensas de la toxicidad ocasionada por el tratamiento. En ese contexto, se debe evaluar la agresividad de la neoplasia y la esperanza de vida, en función de la severidad de sus comorbilidades asociadas. Existen recomendaciones generales propuestas por la Sociedad Internacional de Geriátrica Oncológica (SIGO) aplicables al ofrecer radioterapia al adulto mayor.

La longevidad de la población mundial ha adquirido importancia entre las naciones debido a la repercusión que éste fenómeno tiene en la dinámica social y económica. Un factor adicional

al envejecimiento es el aumento en la prevalencia de enfermedades degenerativas, incluyendo a las neoplasias. Además, se sabe que, por lo menos, la mitad de la población de pacientes con cáncer recibirá radioterapia, en alguna fase de la enfermedad, y que sus características individuales influyen la indicación y la dosis a prescribir, así como el pronóstico. En este contexto, la atención médica del adulto mayor con cáncer debe ser una prioridad para los sistemas de salud por dos razones: 1) el aumento en la demanda de servicios médicos en términos cuantitativos y 2) las características fisiológicas únicas de la población que pueden influenciar las decisiones terapéuticas.

La radioterapia, combinada o no con la quimioterapia, ha comprobado su seguridad y eficacia como tratamiento



estándar en una amplia variedad de tumores; sin embargo, no existe evidencia clara del empleo de estas modalidades terapéuticas en el adulto mayor, debido a que las características de los estudios varían en la literatura e incluyen, individuos con un desempeño funcional adecuado o dependientes de un cuidador debido a sus comorbilidades.

Aunque 60% de los pacientes con cáncer en Europa y el continente americano tienen más de 65 años de edad,<sup>1</sup> este grupo representa tan solo 25% de los sujetos reclutados en ensayos clínicos aleatorizados,<sup>2</sup> lo que explica la carencia de estudios que evalúen la tolerancia al tratamiento y resultados clínicos en estos pacientes y, la falta de información para justificar la toxicidad ocasionada por la radioterapia en función de la prolongación de la supervivencia. Además no se ha establecido aún hasta qué punto las comorbilidades influyen la toxicidad aguda y tardía en el adulto mayor.

Una razón que marca la diferencia en el manejo de los pacientes, mayores de 65 años que padecen cáncer, es el temor a la edad avanzada que se asocia con la reducción en la tolerancia al tratamiento. No obstante, los pacientes que alcanzan los 80 años tienen, en promedio, una expectativa de vida adicional de siete años para los hombres y nueve para las mujeres.<sup>3</sup> Por lo anterior, se deduce que la edad no es razón suficiente para omitir un tratamiento adyuvante, neoadyuvante, radical o paliativo

o incluso con quicio-radioterapia en un adulto mayor, siempre y cuando, el paciente tenga, de manera adecuada, desempeño físico y mental.

Los principios fundamentales de radioterapia concernientes a la prescripción de dosis, fraccionamiento, blanco tumoral a irradiar y su integración con tratamiento sistémico son similares entre pacientes jóvenes y mayores. Adicionalmente, el objetivo primario de la radioterapia (obtener un control loco-regional adecuado con morbilidad aceptable), es el mismo para todos los grupos de edad. No obstante, la edad como factor asociado al comportamiento tumoral, respuesta al tratamiento y tolerancia al mismo, es críticamente importante para asegurar que los adultos mayores reciban un tratamiento óptimo que logre un adecuado balance entre el control loco-regional y la toxicidad. Otro factor adicional que se debe evaluar es la red de apoyo familiar y la incapacidad física del paciente que, en ocasiones, puede colocarlo en dificultades para acudir al hospital todos los días a recibir un curso convencional de radioterapia. Es por eso que, recientemente, se han publicado estudios que evalúan la posibilidad de minimizar el tiempo total de tratamiento en esta población.

Aquí se analizarán los aspectos relevantes de la fisiología del adulto mayor que influyen la tolerancia a la radioterapia, así como los avances técnicos en la radio-oncología que benefician a los pacientes ofreciendo, por ejemplo,

menor toxicidad y mayor efectividad y velocidad en los tratamientos. Además se analiza la aplicación de técnicas modernas en las enfermedades neoplásicas genitourinarias y los resultados sobre toxicidad, control local y supervivencia existentes en la literatura científica hasta el momento.

### Consideraciones generales

Al considerar el uso de la radioterapia en un adulto mayor es necesario concientizar el beneficio estimado de esta modalidad terapéutica para elegirla como una alternativa factible en el contexto de otras intervenciones aceptadas para tratamiento del cáncer en este grupo de pacientes. Un concepto particularmente útil es el número necesario a tratar (NNT), que refiere el número de pacientes que requerirán una intervención para prevenir un evento.<sup>4</sup> Una segunda consideración es el balance entre el beneficio que se obtiene con la radioterapia en prolongación de supervivencia y la posibilidad de muerte no asociada al cáncer. La mayoría de los pacientes en este grupo de edad tienen comorbilidades que los predisponen a morir por causas no relacionadas al tumor que padecen, por lo que la radioterapia administrada, en el contexto adyuvante para prevenir una futura recurrencia, puede no ser de utilidad dado el riesgo de muerte previo a que suceda esta recurrencia.

### Aspectos fisiológicos que influyen en el resultado

La edad se asocia con la declinación en el funcionamiento de los órganos y la velocidad con que esto ocurre es única para cada individuo. A mayor edad, existe una disminución en la masa cerebral<sup>5-7</sup> y los cambios neurológicos relacionados con ella conllevan disminución en la capacidad de reacción a los estímulos externos y en la habilidad para aprender nueva información.<sup>8-10</sup> De igual forma, los cambios cardiovasculares incluyen el endurecimiento de las paredes arteriales con un aumento en la presión sistólica. Además, mientras la frecuencia cardíaca en reposo se conserva, ocurre una reducción en la frecuencia cardíaca máxima en respuesta al estrés y disminuye la fracción de eyección.<sup>11</sup> También, la edad se asocia con cambios en la fisiología pulmonar que incluyen una reducción en el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV<sup>1</sup>), capacidad vital y capacidad de difusión.<sup>12</sup> También ocurre un cambio en la composición de las masas muscular y ósea.<sup>13</sup> Las masas renal y hepática, así como su flujo sanguíneo, se reducen y las biopsias hepáticas demuestran una reducción en los niveles de citocromo P450, sin alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático.<sup>14</sup> De manera similar, los cambios asociados con el envejecimiento en el sistema genitourinario no son tan evidentes cuando se analiza una determinación de creatinina

sérica. La medición de la tasa de filtración glomerular proporciona un estimado más preciso de la función renal.<sup>15,16</sup> La disminución en la tasa de filtración glomerular se estima en 0.75ml/minuto/año; sin embargo, un tercio de los adultos mayores no llega a presentar esta disminución con la edad.<sup>17</sup>

### **Técnicas novedosas de radioterapia y sus aplicaciones**

El desarrollo de nuevas técnicas de radioterapia ha beneficiado a la oncología geriátrica con recursos terapéuticos más precisos contra el cáncer y mecanismos que permiten a los médicos mitigar el desequilibrio biológico en este grupo de pacientes evitando una toxicidad excesiva.<sup>18,19</sup> La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es ampliamente utilizada en todo el mundo por que ofrece, como ventaja, la reducción en la toxicidad inherente a los campos habituales de irradiación, sin el riesgo de reducir la

dosis al tumor y las regiones ganglionares (figura 1). Para los adultos mayores el beneficio es la menor toxicidad y, en consecuencia, la factibilidad de otorgar dosis mayores a las áreas tumorales respetando tejidos sanos.<sup>20-22</sup> Los tratamientos hipofraccionados, es decir, con técnicas que se aplican en cinco o seis sesiones y que utilizan herramientas de precisión milimétrica, son excelentes alternativas para pacientes que requieren paliación o tratamiento radical para algunos tipos de tumores cerebrales, en pulmón o en hígado. Estas técnicas conocidas como radiocirugía, radioterapia fraccionada estereotáxica y, más recientemente, radioterapia estereotáxica extracraneal, son alternativas para los adultos mayores que enfrentan dificultades para acudir a los centros hospitalarios a recibir un curso convencional de radioterapia o incluso para aquellos con déficit cognitivo o psicosocial que no puedan cooperar durante los largos tratamientos convencionales que se administran diariamente por más de cuatro semanas.<sup>21,23</sup>

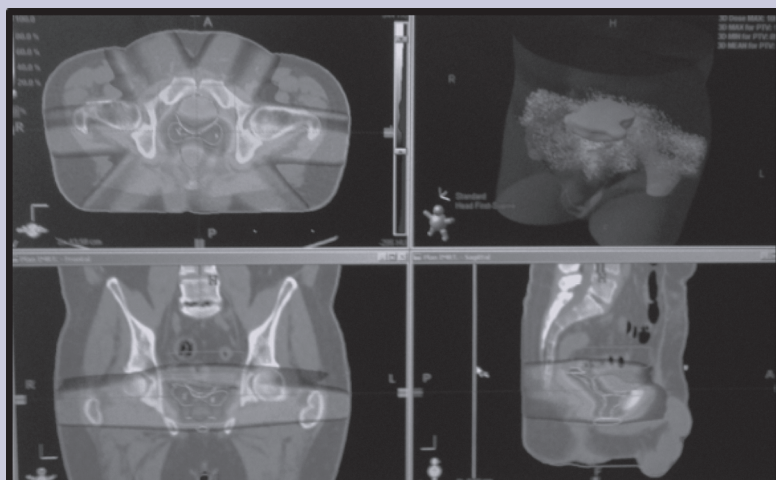


Figura 1. Radioterapia de intensidad modulada en lecho prostático para tratamiento de un paciente de 75 años de edad con recurrencia bioquímica por cáncer de próstata. Se esquematiza la distribución de la dosis en pelvis de acuerdo a la colocación de los campos.

## Radioterapia en el adulto mayor con cáncer de próstata

El cáncer de próstata representa la neoplasia más común en hombres, 70% de los casos se diagnostican en pacientes mayores de 65 años de edad. Los pacientes con enfermedad no metastásica típicamente se estratifican en tres categorías de riesgo de acuerdo a la determinación de antígeno prostático específico (APE), clasificación patológica de Gleason y etapa clínica. En la categoría de bajo riesgo se incluyen a los pacientes con Gleason  $<6$ , APE  $< 10$  ng/mL y etapa clínica T1-T2a. La categoría de riesgo intermedio incluye pacientes con Gleason  $<7$ , APE 10-20 ng/mL y/o etapa clínica T2b. La categoría de alto riesgo incluye pacientes con Gleason  $>8$ , APE  $>20$  ng/mL y/o etapa clínica T2c o mayor.<sup>24</sup> La agrupación por categorías

de riesgo se correlaciona fuertemente con los resultados posteriores a un tratamiento local definitivo como prostatectomía radical, radioterapia externa o braquiterapia intersticial.

### *La esperanza de vida como parámetro de selección*

La esperanza de vida mayor a 10 años ha sido adoptada en las guías de manejo de varias sociedades médicas del mundo para ofrecer tratamiento definitivo a pacientes con cáncer de próstata localizado, con la finalidad de estratificar mejor a este grupo y así evitar la toxicidad temprana o tardía asociada al tratamiento. La precisión para predecir la supervivencia global en tablas,

ha sido analizada por Walz y colaboradores en una serie de 3,176 pacientes tratados con radioterapia que habían tenido evidencia de recurrencia de la enfermedad.<sup>25</sup> En esta serie, la tabla de supervivencia resultó ser un predictor significativo de mortalidad global pero con una habilidad limitada para predecir la esperanza de vida en pacientes con cáncer tratados con radioterapia.

#### *Efectividad de la radioterapia entre adultos jóvenes y adultos mayores*

Respecto a los resultados de una cohorte de pacientes con cáncer de próstata localizado, la efectividad de la radioterapia externa, en comparación con la observación, en términos de supervivencia específica para cáncer, ha sido demostrada en adultos mayores.<sup>26</sup> Resultados similares han sido publicados por Fiorica, *et al.* y Geinitz, *et al.*<sup>27,28</sup> En la serie de Fiorica, que incluyó 107 pacientes >75 años, no se detectó diferencia significativa para las distintas edades.<sup>27</sup> Geinitz, *et al.*, reportaron su experiencia con el uso de radioterapia conformal en tercera dimensión en 80 pacientes >75 años comparados contra 221 pacientes jóvenes tratados durante el mismo periodo (sin diferencias significativas entre las características de los pacientes).

En esta serie no aleatorizada los pacientes mayores tuvieron una mejor supervivencia libre de enfermedad biológica a cuatro años, que los pacientes jóvenes (76% contra 61%,  $p$ :

0.042).<sup>28</sup> La eficacia de la braquiterapia (exclusiva o con radioterapia externa y/o bloqueo androgénico) fue evaluada recientemente en 145 pacientes >75 años (en promedio 76 años).<sup>29</sup> Con un seguimiento promedio de 5.8 años, la supervivencia causa específica a nueve años, supervivencia libre de progresión bioquímica y las tasas de supervivencia global para la cohorte entera fueron 99.3%, 97.1% y 64.5%, respectivamente. La supervivencia global y las muertes no asociadas a cáncer fueron causadas por enfermedades cardiovasculares (22 pacientes) o segundas neoplasias (89 pacientes).

#### *Categorías de riesgo bajo e intermedio*

Los cánceres de próstata clasificados en estas categorías tienen una biología de progresión lenta con un bajo riesgo de muerte durante los primeros cinco años del diagnóstico.<sup>30</sup> De acuerdo a las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) se considera un tratamiento local definitivo solo para aquellos pacientes con una esperanza de vida menor a 10 años.<sup>31</sup> Sin embargo, aunque la esperanza de vida puede estimarse, de manera precisa, en los adultos mayores, es difícil estimar de manera exacta la expectativa de vida individual.<sup>32</sup>

Existen pocos estudios aleatorizados que permitan guiar las decisiones de tratamiento local para hombres de cualquier edad con cáncer de próstata de riesgo bajo e intermedio. Los datos

duros se encuentran en el estudio número cuatro publicado por el Grupo Escandinavo de Cáncer de Próstata (GECF) que reclutó 699 pacientes con cáncer de bajo riesgo o intermedio que se aleatorizaron a vigilancia expectante o prostatectomía radical.<sup>33</sup>

A 10 años de seguimiento, 15% de los hombres, en el grupo de vigilancia expectante, habían muerto por cáncer de próstata, comparados con 10% de los que habían sido sometidos a prostatectomía radical. Éste procedimiento quirúrgico también mejoró significativamente la supervivencia global y disminuyó el riesgo de progresión local y metástasis a distancia. Con respecto a la edad, solo incluyó hombres menores de 75 años y en el subanálisis, el beneficio de la prostatectomía radical, se limitó a pacientes >65 años, sugiriendo que este procedimiento puede no ser benéfico para pacientes entre 65 y 75 años.

Debido a que la mayoría de los pacientes del GECF habían tenido cáncer prostático localizado, no está claro si el beneficio de la prostatectomía radical u otros tratamientos locales como la radioterapia se extienden a pacientes diagnosticados con cáncer de próstata en el contexto de una determinación elevada de APE para tamizaje. Algunos médicos ahora realizan una vigilancia expectante con intervención selectiva retardada (VEISR) para la población de adultos mayores con cáncer de próstata de bajo riesgo detectado por tamizaje.<sup>34</sup>

La VEISR difiere de la vigilancia activa en donde, los pacientes que se someten a un curso de vigilancia expectante, escogen eventualmente cualquier tipo de tratamiento local como manejo paliativo, mientras que los pacientes en vigilancia activa escogen retrasar la terapia local hasta que exista evidencia clínica de progresión tumoral. Así la vigilancia activa típicamente incluye determinación cuatrimestral de APE y examen clínico con biopsia prostática 1-2 años posterior al diagnóstico y, de nuevo, 5 y 10 años después. El tratamiento local se indica si el tiempo de doblaje del APE disminuye a <3 años, el Gleason resulta ser mayor que los previos o si existe evidencia clínica o patológica que sugiera un aumento en el volumen de la enfermedad.

Actualmente se llevan a cabo estudios aleatorizados para definir el papel del tratamiento local en adultos mayores con cáncer de próstata con riesgo bajo e intermedio. Mientras estos resultados salen a la luz, existen estudios poblacionales que han explorado los beneficios potenciales del tratamiento local en pacientes de edad avanzada. Por ejemplo, un estudio de cohorte de casi 45 mil hombres de entre 65 y 80 años concluyó que los adultos mayores que recibieron tratamiento local, experimentaron mejoría en la supervivencia específica para cáncer de próstata y supervivencia global al ajustar los datos de acuerdo a características clínico-patológicas incluyendo edad y comorbilidades.<sup>35</sup>

No obstante, la diferencia en la supervivencia específica para cáncer de próstata fue pequeña, con 2.5% de los pacientes en el grupo de observación que murió por cáncer de próstata, comparado con 1.9% de los hombres en el grupo de tratamiento, resultando en un número necesario a tratar de 167. Esta cifra sugiere que el impacto potencial del tratamiento local para los pacientes de edad avanzada con cáncer de próstata de riesgo bajo e intermedio es pequeño.

#### *Categoría de riesgo alto*

Los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo, aún con enfermedad clínicamente localizada, experimentan un riesgo sustancial de muerte por cáncer si este no se trata. Un estudio poblacional de 767 individuos, con enfermedad órgano confinada, que no se sometieron a cirugía, radioterapia o tratamiento hormonal al diagnóstico, detectó una mortalidad específica por cáncer de próstata para aquellos con Gleason 8-10 de 40% a cinco años y 80% a 10 años.<sup>36</sup> Como resultado, el tratamiento del cáncer de próstata se recomienda en todos los pacientes con enfermedad de alto riesgo, independientemente de la edad, con excepción de aquellos con comorbilidades severas que confieran un riesgo alto de muerte no debida a cáncer. El tratamiento estándar en este tipo de pacientes típicamente incluye hormonoterapia y/o radioterapia.

#### *Hormonoterapia como modalidad única contra hormonoterapia y radioterapia*

El estudio número siete del GECIP aleatorizó una muestra de pacientes a bloqueo androgénico, por tiempo indefinido, contra bloqueo androgénico con radioterapia concomitante (50Gy a las vesículas seminales y 70Gy a la próstata).<sup>37</sup> En él la radioterapia confirió una mejoría en la supervivencia de 10% a 10 años, indicando un número necesario a tratar de 10.

El beneficio de la radioterapia en supervivencia fue mayor durante los primeros cinco y 10 años de seguimiento sugiriendo que el bloqueo androgénico, como modalidad única, es una alternativa razonable para los pacientes mayores con comorbilidades severas en quienes se prevé una esperanza de vida menor a cinco años.

#### *Radioterapia como modalidad única contra radioterapia más hormonoterapia*

La Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC, por sus siglas en inglés) condujo un estudio clínico aleatorizado (EORTC 22863) en 415 hombres con cáncer de próstata de riesgo alto, definido como etapa clínica T3-4 de cualquier grado o etapa clínica T1-2 con Gleason 8-10.<sup>38,39</sup>

Los pacientes se aleatorizaron a radioterapia sola (50Gy a la pelvis y 70Gy a la próstata) o radioterapia con bloqueo androgénico consistente en

un antiandrógeno esteroideo (acetato de ciproterona) por vía oral durante un mes, iniciando una semana previa a la radioterapia, además de la inyección subcutánea de un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (Acetato de goserelina), comenzando el primer día de la radioterapia con una duración de tres años. El seguimiento promedio de este estudio es de nueve años con resultados sólidos que confirman que la adición de terapia antiandrogénica confiere una mejoría de 67% en la supervivencia global a 10 años a diferencia de 40% en pacientes tratados con radioterapia únicamente y 58% en pacientes que reciben hormonoterapia concomitante (NNT=6). La edad promedio de los pacientes incluidos en este estudio fue de 70 años, excluyendo a los mayores de 80, y la investigación provee evidencia sólida del beneficio de la adición de la hormonoterapia a la radioterapia en adultos menores de 80 años de edad. En un estudio de seguimiento, el EORTC trató de determinar la duración apropiada de la terapia androgénica para los hombres con cáncer de próstata localmente avanzado (EORTC 22961). Este estudio demostró que seis meses de bloqueo androgénico total eran inferiores a tres años de la misma, con una supervivencia global a cinco años de 80% para el brazo de tratamiento durante seis meses, comparado con 85% de los que recibieron el procedimiento por tres años.<sup>40</sup>

### *Escalamiento de dosis y edad*

Aunque la adición de terapia antiandrogénica a la radioterapia externa representa el avance más significativo en el tratamiento del cáncer de próstata, la literatura sugiere que el escalamiento de la dosis de radiación a 75-80Gy confiere una mejoría modesta en la supervivencia libre de recaída bioquímica y puede también prevenir el desarrollo de metástasis a distancia.<sup>41-43</sup> Tres estudios han demostrado una mejoría absoluta en la supervivencia libre de recaída bioquímica de 10-19% con el escalamiento de la dosis. Con respecto a los pacientes de mayor edad, la edad promedio de los sujetos reclutados oscila entre 67-69 años<sup>41-43</sup> y el estudio multicéntrico holandés adicionalmente estratificó a los pacientes por edad.<sup>42</sup> Aunque estos estudios no reportaron la toxicidad por grupos de edad, se asume que el beneficio del escalamiento de dosis incluyó adultos mayores; sin embargo, aún se desconoce si el escalamiento de dosis es benéfico en el grupo que recibió bloqueo androgénico concomitante.

### *Toxicidad de la radioterapia pélvica en pacientes con cáncer prostático*

De manera general, la radioterapia prostática es bien tolerada, con un riesgo de toxicidad gastrointestinal tardía grado dos o mayor de 5% y 12% en toxicidad genitourinaria tardía en pacientes



que se tratan con radioterapia de intensidad modulada <80Gy.<sup>44</sup> Debido a que el estudio RTOG 94-13 no demostró un beneficio claro en la supervivencia derivado de la radioterapia pélvica,<sup>45</sup> algunos autores recomiendan la omisión de la irradiación de los ganglios pélvicos en adultos mayores, a excepción de aquellos con enfermedad ganglionar comprobada, en un esfuerzo por minimizar la toxicidad intestinal y rectal (figura 2).<sup>46</sup> La tolerancia de los adultos mayores de la radioterapia (pacientes >75 años) ha sido analizada en una cohorte que incluyó 322 pacientes con un seguimiento de 24 meses (radioterapia

externa en 289 pacientes y braquiterapia en 33) comparado con un grupo control de 1,353 pacientes menores de 75 años (radioterapia externa en 941 pacientes y braquiterapia en 412).<sup>46</sup> No hubo diferencias significativas entre los dos grupos tratados con radioterapia externa; sin embargo, los pacientes mayores de 75 años de edad experimentaron mayor toxicidad gastrointestinal grado tres comparado con los pacientes jóvenes en las series de braquiterapia (3% contra 0.2%,  $p= 0.02$ ). Sin embargo la edad no fue una variable predictora de toxicidad cuando otros factores fueron controlados.

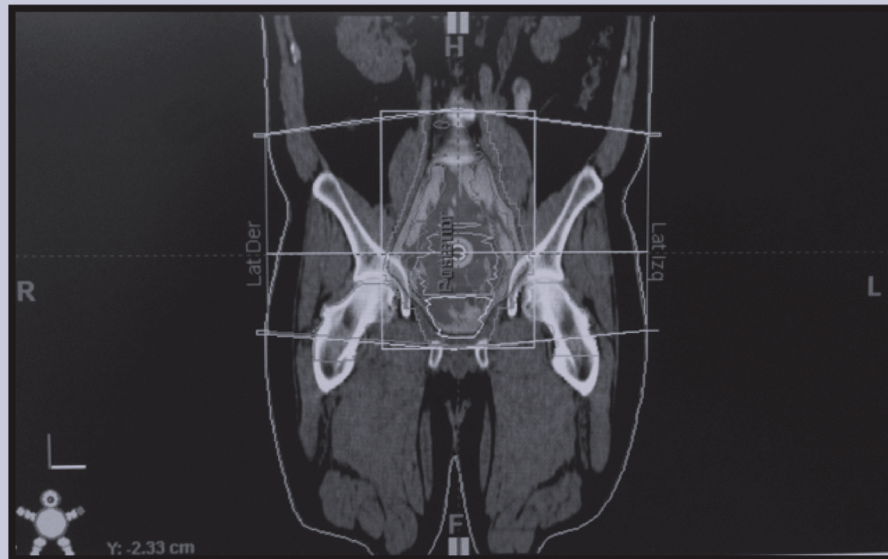


Figura 2. Distribución de dosis de radiación en un paciente con cáncer prostático localmente avanzado en quien se irradiaron ganglios pélvicos

### *Nuevas tecnologías en radioterapia*

Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT). Permite obtener un volumen de irradiación, más preciso que la radioterapia en tercera dimensión estándar. Este beneficio en el tratamiento de los adultos mayores fue analizado en pacientes de más de 75 años de edad en un estudio observacional del SEER que incluyó pacientes con cáncer de próstata no metastásico tratado con IMRT (5,845 pacientes) o RT3D (6,753 pacientes).<sup>47</sup>

Hipofraccionamiento. Ha probado ser una alternativa al fraccionamiento convencional en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo con porcentajes similares de toxicidad aguda y tardía, y una supervivencia libre de recurrencia bioquímica a tres años de 87% y 79% en favor del hipofraccionamiento.<sup>48,49</sup> Este estudio reclutó pacientes con una edad promedio de 75 años (rango 54-82), por lo que este fraccionamiento es aplicable en adultos mayores; sin embargo, hasta el momento no existe algún análisis reportado específicamente por grupos de edad.

### **Radioterapia en el adulto mayor con cáncer de vejiga**

Las neoplasias genitourinarias que incluyen al cáncer de vejiga constituyen aproximadamente un tercio de los cánceres en hombres y típicamente ocurren en adultos mayores.<sup>50</sup> El manejo multimodal con resección transuretral de

vejiga (RTUV), quimioterapia y radioterapia se utiliza, cada vez con mayor frecuencia, en adultos mayores con comorbilidades significativas. En este contexto, la radioterapia radical se considera una opción para los pacientes con contraindicaciones mayores para cirugía. La supervivencia a cinco años posterior a la cistectomía radical, para un paciente con cáncer vesical invasor de músculo, es desalentadora. Ésta varía entre 40-60% para los pacientes en etapa clínica pT2N0M0 a 15% para pacientes con enfermedad pT4. La supervivencia para los pacientes con enfermedad ganglionar al momento de cirugía suele ser de seis a 24 meses.<sup>51</sup>

### *Manejo conservador de vejiga*

Las estrategias para conservación de este órgano consisten en tratamientos trimodales (RTUV/quimioterapia/radioterapia). La RTUV de las lesiones resecables suele seguirse de radioterapia externa con dosis pequeñas de fármacos radiosensibilizadores. Los pacientes que logran respuesta completa al tratamiento inicial deben completar la quimioradioterapia. Por el contrario, los pacientes con respuesta parcial o recurrencia posterior al manejo trimodal deben someterse a cistectomía radical.

La supervivencia específica para enfermedad a cinco años conservando la vejiga se reporta en un rango similar a la cistectomía radical. La literatura al respecto es limitada, la vejiga se conserva

en 40% de los pacientes manejados de forma conservadora.<sup>51</sup> La quimioterapia se utiliza como sensibilizador para la radiación con diferentes fármacos, dosis y esquemas de administración. El cisplatino es el fármaco más utilizado para radiosensibilizar la neoplasia y puede utilizarse solo o en asociación con otros fármacos (cinco fluorouracilo, por ejemplo).

Adicionalmente, puede utilizarse carboplatino en pacientes con alteraciones de la función renal. Las dosis de radiación y técnicas utilizadas también demuestran variabilidad entre la literatura publicada. Las técnicas modernas de conservación de vejiga, en pacientes debidamente seleccionados, pueden lograr un porcentaje de preservación de órgano de hasta 65%, con supervivencia a largo plazo comparable a la de los pacientes tratados con cistectomía radical.<sup>51</sup>

## Conclusión

El empleo de la radioterapia para tumores genitourinarios de adultos mayores representa un reto para el radio-oncólogo debido a la carencia de estudios enfocados en este grupo de edad, las comorbilidades asociadas y las limitaciones funcionales propias de esta etapa de la vida.

Hasta la fecha, los pacientes >75 años de edad suelen estar subrepresentados o incluso se excluyen de los ensayos clínicos a pesar de que representan

un subgrupo de pacientes con una tendencia mayor a padecer neoplasias. Debido a que los avances en la ciencia moderna han logrado aumento en la esperanza de vida, es esencial la generación de evidencia que guíe las decisiones de manejo en adultos mayores.

La SIGO publicó en el 2010 las guías que proveen, hasta el momento, el estándar de manejo de los adultos mayores con cáncer de próstata localizado y avanzado basándose en una revisión sistemática de la literatura.<sup>52</sup> El consenso menciona que los adultos mayores con cáncer de próstata deben ser tratados de acuerdo a su estado individual de salud dictado por la severidad de sus comorbilidades y no de acuerdo a su edad cronológica. La toma de decisiones se debe basar en una evaluación integral de su estado nutricional, comorbilidades, desempeño físico y una intervención geriátrica, en caso de detectar a un paciente como "frágil" o "vulnerable" y dependiendo de la evaluación, clasificar a los pacientes dentro de cuatro grupos pronósticos (tabla 1).

Hasta el momento no se ha publicado estudio aleatorizado para pacientes con cáncer de vejiga que compare el manejo trimodal con la cistectomía radical; sin embargo, la preservación del órgano representa una alternativa adecuada en pacientes mayores seleccionados de manera adecuada (pacientes con lesión única, tumor confinado a vejiga, RTUV radical, respuesta completa a la quimioterapia de inducción, etcétera).

Tabla 1  
Categorías de pronóstico de los adultos mayores de acuerdo a la SIGO<sup>52</sup>

Grupo		
1	"Saludable"	Deberá recibir el mismo tratamiento estándar que recibiría un paciente joven con fines curativos
2	"Vulnerable" (Impedimento físico reversible)	Deberá recibir tratamiento estándar posterior a la resolución de su impedimento físico y recibir intervención geriátrica
3	"Frágil" (Impedimento físico irreversible)	Deberá recibir un tratamiento adaptado
4	"Enfermo"(Enfermedad Terminal)	Deberá recibir solo tratamiento paliativo

## Referencias bibliográficas

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. "Global cancer statistics". *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90.
- Talarico L, Chen G, Pazdur R. "Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7 year experience by the US Food and Drug Administration". *J Clin Oncol* 2004; 22: 4626-4631.
- Lichtman SM. "Management of advanced colorectal cancer in older patients". *Oncology (Williston Park)* 2005; 19: 597-602.
- Wong ND, Thakral G, Franklin SS, et al. "Preventing heart disease by controlling hypertension: impact of hypertensive subtype, stage, age, and sex". *Am Heart J*. 2003; 145(5):888-895.
- Larsson A, Skoog I, Aevarsson AA, et al. "Regional cerebral blood flow in normal individuals aged 40, and 88 years studied by 99Tc(m)-d,l-HMPAO SPET". *Nucl Med Commun*. 2001; 22(7):741-746.
- Ito H, Kanno I, Ibaraki M, et al. "Effect of aging on cerebral vascular response to Paco<sub>2</sub> changes in humans as measured by positron emission tomography". *J Cereb Blood Flow-Metab*. 2002; 22(8):997-1003.
- Meier-Ruge W, Ulrich J, Bruhlmann M, et al. "Age-related white matter atrophy in the human brain". *Ann N Y Acad Sci*. 1992; 673:260-269.
- Fozard JL, Vercrijssen M, Reynolds SL, et al. "Age differences and changes in reaction time: the Baltimore Longitudinal Study of Aging". *J Gerontol*. 1994; 49(4):P179-189.
- Petersen RC, Smith G, Kokmen E, et al. "Memory function in normal aging". *Neurology*. 1992; 42(2):396-401.

10. Small SA, Stern Y, Tang M, et al. "Selective decline in memory function among healthy elderly". *Neurology*. 1999;52(7):1392-1396.
11. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. "Age-predicted maximal heart rate revisited". *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1):153-156.
12. Sawhney R, Sehl M, Naeim A. "Physiologic aspects of aging: impact on cancer management and decision making, part I". *Cancer J*. 2005;11(6):449-460.
13. Short KR, Nair KS. "Mechanisms of sarcopenia of aging". *J Endocrinol Invest*. 1999;22(suppl 5):95-105.
14. Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, et al. "Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions". *Clin Pharmacol Ther*. 1997;61(3):331-339.
15. Fehrman-Ekholm I, Skeppholm L. "Renal function in the elderly (>70 years old) measured by means of iohexol clearance, serum creatinine, serum urea and estimated clearance". *Scand J Urol Nephrol*. 2004;38(1):73-77.
16. Rimon E, Kagansky N, Cojocar L, et al. "Can creatinine clearance be accurately predicted by formulae in octogenarian in-patients?" *Q J Med*. 2004;97(5):281-287.
17. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. "Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age". *J Am Geriatr Soc*. 1985;33(4):278-285.
18. Carbone PP. "Advances in the systemic treatment of cancers in the elderly". *Crit Rev Oncol Hematol*. 2000;35:201-18.
19. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. "High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53:1111-6.
20. Chao KS, Ozyigit G, Thorsdad WL. "Toxicity profile of intensity-modulated radiation therapy for head and neck carcinoma and potential role of amifostine". *Semin Oncol*. 2003;30(6 Suppl 18):101-8.
21. Mell LK, Mundt AJ. "Radiation therapy in the elderly". *Cancer J*. 2005;11:495-505.
22. Sawaya R. "Considerations in the diagnosis and management of brain metastases". *Oncology (Williston Park)*. 2001;15:1144-54, 1157-8.
23. Sawaya R. "Considerations in the diagnosis and management of brain metastases". *Oncology (Williston Park)*. 2001;15:1144-54, 1157-8.
24. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. "Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era". *J Urol*. 2001;166(6):2185-2188.
25. Walz J, Gallina A, Perrotte P, Jeldres C, Trinh QD, Hutterer GC, Traumann M, Ramirez A, Shariat SF, McCormack M, Perreault JP, Bernard F, Valiquette L, Saad F, Karakiewicz PI. "Clinicians are poor raters of life-expectancy before radical prostatectomy or definitive radiotherapy for localized prostate cancer". *BJU Int*. 2007;100(6):1254-8.
26. Abdollah F, Sun M, Schmitges J, Thuret R, Tian Z, Shariat SF, Briganti A, Jeldres C, Perrotte P, Montorsi F, Karakiewicz PI. "Competing-risks mortality after radiotherapy vs. observation for localized prostate cancer: a population-based study". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(1):95-103.
27. Fiorica F, Berretta M, Colosimo C, Berretta S, Ristagno M, Palmucci T, Palmucci S, Lleshi A, Ursino S, Fisichella R, Spartà D, Stefanelli

- A, Cappellani A, Tirelli U, Cartei F. "Safety and efficacy of radiotherapy treatment in elderly patients with localized prostate cancer: a retrospective analysis". *Arch Gerontol Geriatr.* 2010;51(3):277-82.
28. Geinitz H, Zimmermann FB, Thamm R, Schumertl A, Busch R, Molls M. "3D conformal radiation therapy for prostate cancer in elderly patients". *Radiother Oncol.* 2005;76(1):27-34.
  29. Merrick GS, Wallner KE, Galbreath RW, Butler WM, Brammer SG, Allen ZA, Adamovich E. "Prostate brachytherapy in men > or =75 years of age". *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(2):415-20.
  30. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. "Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer". *N Engl J Med.* 2005;352(19):1977-1984.
  31. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, et al. "Prostate cancer, Version 3.2012: featured updates to the NCCN guidelines". *J Natl Compr Canc Netw.* 2012 Sep;10(9):1081-7.
  32. McCloskey SA, Kuettel MR. "Counterpoint: prostate cancer life expectancy can not be accurately predicted from currently available tools". *J Natl ComprCanc Netw.* 2007; 5(7):709-713.
  33. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. "Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer". *N Engl J Med.* 2005;352(19):1977-1984.
  34. Klotz L. "Active surveillance for prostate cancer: for whom?" *J Clin Oncol.* 2005;23(32): 8165-8169.
  35. Wong YN, Mitra N, Hudes G, et al. "Survival associated with treatment vs observation of localized prostate cancer in elderly men". *J Am Med Assoc.* 2006;296(22):2683-2693.
  36. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer". *J AmMed Assoc.* 2005;293(17):2095-2101.
  37. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. "Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial". *Lancet.* 2009; 373(9660):301-308.
  38. Bolla M, Collette L, Van Tienhoven G, et al. "Ten year results of long term adjuvant androgen deprivation with goserelin in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a phase III EORTC study [abstract]". *Int J RadiatOncol Biol Phys.* 2008;72(suppl 1):A65,S30.
  39. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. "Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial". *Lancet.* 82 2002;360(9327):103-106.
  40. Bolla M, van Tienhoven G, de Reijke TM, et al. "Concomitant and adjuvant androgen deprivation (ADT) with external beam irradiation (RT) for locally advanced prostate cancer: 6 months versus 3 years ADT-results of the randomized EORTC phase III trial 22961 [abstract]". *J Clin Oncol.* 2007;25(suppl 18):5238s.
  41. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. "Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer". *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(1):67-74.
  42. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al. "Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial com-

- paring 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy". *J Clin Oncol*. 2006;24(13):1990-1996.
43. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. "Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial". *J Am Med Assoc*. 2005;294(10):1233-1239.
  44. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. "Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(4):1124-1129.
  45. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M III, et al. "An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(3):646-655.
  46. Liu M, Pickles T, Keyes M, Moravan V, Agronovich A, Morris J. "Tolerance of elderly patients (>75 years) to prostate external beam radiotherapy or brachytherapy". *Eur J Cancer*. 2005;3:S233-4.
  47. Bekelman JE, Mitra N, Efstathiou J, Liao K, Sunderland R, Yeboa DN, Armstrong K. "Outcomes after intensity-modulated versus conformal radiotherapy in older men with non metastatic prostate cancer". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(4):325-34.
  48. Arcangeli G, Saracino B, Gomellini S, Petrongari MG, Arcangeli S, Sentinelli S, Marzi S, Landoni V, Fowler J, Strigari L. "A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(1):11-8.
  49. Huria Arti, Jay Cohen Harvey. *Practical Geriatric Oncology*. Cambridge University Press. 2010.
  50. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. "Cancer statistics, 2013", *CA Cancer J Clin*. 2013 Jan;63(1):11-30. Epub 2013 Jan 17.
  51. Khosravi-Shahi P, Cabezon-Gutierrez L. "Selective organ preservation in muscle-invasive bladder cancer: review of the literature". *Surg Oncol*. 2012;21:e17-22.
  52. Droz JP, Balducci L, Bolla M, Emberton M, Fitzpatrick JM, Joniau S, Kattan MW, Monfardini S, Moul JW, Naeim A, van Poppel H, Saad F, Sternberg CN. "Management of prostate cancer in older men: recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology". *BJU Int*. 2010;106(4):462-9.

# Radioterapia en pacientes ancianos con neoplasias urológicas desde el punto de vista del geriatra

ANA PATRICIA NAVARRETE REYES

La radioterapia (RT) es una modalidad común de tratamiento en los ancianos con neoplasias urológicas. En la actualidad se considera que las indicaciones terapéuticas de este tipo de tratamiento no deben solo estar basadas en la edad de los pacientes y que deben considerarse otras variables de importancia en esta población, incluyendo las preferencias y expectativas del paciente, su comorbilidad, funcionalidad, etcétera, antes de tomar decisiones de tratamiento. En general, la radioterapia es bien tolerada por los pacientes ancianos; sin embargo, existe poca información que reporte acerca de otros desenlaces de importancia en esta población por lo que sabemos poco de sus efectos en la funcionalidad y en la calidad de vida, por ejemplo.

La meta de la radioterapia es alcanzar la mayor toxicidad en el tumor al mismo tiempo que se limita el daño a los tejidos circundantes. La administración de esta terapia está siempre asociada a cierto riesgo de efectos adversos y la tolerancia de los tejidos normales circundantes es determinante en la selección de la dosis prescrita en los diferentes casos de cáncer. La sensibilidad a la radiación está influenciada por factores tumorales y factores del paciente, incluyendo las comorbilidades de índole vascular y la susceptibilidad genética. Dado los recientes avances tecnológicos, los radio-oncólogos pueden cada vez mejor delinear los campos de tratamiento y reducir los efectos tóxicos cuando esta estrategia terapéutica se administra.



La gran mayoría de los pacientes expuestos a radioterapia son ancianos y, dado que el envejecimiento se asocia con cambios fisiológicos y con la coexistencia de mayor comorbilidad, la tolerancia a la radiación podría estar alterada. Aún más, el envejecimiento parece compartir mecanismos moleculares implicados en el cáncer, lo que también podría modificar la sensibilidad a la RT.<sup>1</sup>

El objetivo de este artículo es describir los usos más comunes de la radioterapia en pacientes ancianos con neoplasias urológicas incluyendo el cáncer de próstata y el cáncer urotelial de vejiga. Así como explorar las nuevas tecnologías en lo que a RT respecta.

### Cáncer de próstata

El cáncer más frecuentemente diagnosticado en los hombres ancianos es el de próstata. Las implicaciones diagnósticas y terapéuticas están basadas en una estratificación de riesgo que a su vez se recarga en el estadio del tumor, el puntaje de Gleason y el nivel de antígeno prostático específico (APE) al diagnóstico. Sin embargo, existe una variación importante en el tratamiento que se ofrece a los pacientes ancianos, esto tal vez asociado a la edad, la comorbilidad, la expectativa de vida, el desempeño físico y otros tantos confusores presentes en este tipo de pacientes. Las decisiones terapéuticas en los pacientes ancianos

con cáncer de próstata resultan aún más complicadas debido a la historia natural de este padecimiento y a las implicaciones de ésta en la evolución del paciente.

Dado que el tamizaje para esta entidad actualmente no se recomienda en todos los casos<sup>2</sup> y que el tratamiento en los ancianos permanece controversial y debatible, los desenlaces en relación a la calidad de vida tienen implicaciones importantes.

La radioterapia definitiva y la prostatectomía radical (PR) son los tratamientos más empleados en el caso del cáncer de próstata localizado y se han realizado estudios en relación a la calidad de vida asociada a la salud de ambos procedimientos. En síntesis, los pacientes sometidos a cirugía tienen un mejor estado de salud, son más jóvenes, y tienen mayores ingresos y mayor escolaridad. Además, se ha reportado mejor calidad de vida relacionada a la salud (HRQoL) en pacientes tratados quirúrgicamente aunque en cuanto a las esferas específicas de la función sexual y urinaria no hubo diferencia cuando se compararon con pacientes sometidos a RT. En cambio, la RT afectó negativamente la función intestinal y ocasionó síntomas irritativos urinarios, aunque en general de forma transitoria.<sup>3-8</sup>

En un estudio realizado en ancianos de 75-84 años de edad con cáncer de próstata localizado, se encontró que el tratamiento agresivo, fuese RT o PR, en comparación con tratamiento conservador (hormonoterapia o vigilancia), solo

disminuyó de forma mínima el riesgo de muerte y que, en cambio, comprometió la HRQoL.<sup>9</sup> No obstante, en el caso de los tumores de próstata de alto grado, el tratamiento agresivo en ancianos sanos sí ha probado proveer ganancias en cuanto a años de vida ajustados a la calidad de vida.<sup>6</sup>

En general, la PR rara vez se lleva a cabo en pacientes ancianos debido a que la RT definitiva es una opción curativa viable y a que la PR y la RT proveen de control local similar en adultos jóvenes y ancianos.<sup>10</sup> Otros estudios han demostrado que los pacientes ancianos sometidos a RT tienen mayor supervivencia libre de recurrencia bioquímica y que no existen diferencias en cuanto a las complicaciones tempranas o tardías cuando se comparan con individuos más jóvenes (menores de 75 años).<sup>11-13</sup>

La combinación de RT con bloqueo androgénico también ha sido extensamente estudiada en los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo.<sup>14</sup> La idea de combinar ambas terapias se basa en el efecto sinérgico que favorece la inducción de muerte celular por radiación, posiblemente a través de la promoción de apoptosis y de la disminución de la hipoxia. Esta combinación incrementa la supervivencia pero se asocia también con mayor toxicidad y con mayor impacto sobre la calidad de vida. Existen, además, resultados conflictivos en cuanto al aumento o no del riesgo de muerte de origen cardiovascular al agregar el bloqueo androgénico, aun

con duraciones de tratamiento cortas, y al posible empeoramiento de comorbilidades preexistentes.<sup>15</sup> Sin embargo, la terapia de combinación es el estándar de tratamiento para pacientes de riesgo moderado.

En el caso específico de la braquiterapia, una forma de radioterapia que requiere de la inserción de semillas radioactivas en la glándula prostática, provee de varias ventajas en los pacientes con cáncer de próstata incluyendo una menor duración de tratamiento y potencialmente menos complicaciones. No obstante, en un estudio se reportaron mayores tasas de complicaciones urinarias y mayor requerimiento de procedimientos invasivos en pacientes más viejos, así como mayor morbilidad intestinal.<sup>16</sup> Por tanto, los pacientes ancianos a los que se les propondrá esta clase de tratamiento deben de ser seleccionados cuidadosamente. Generalmente este tipo de terapia se ofrece en pacientes con enfermedad de bajo riesgo.

La RT y la PR no son mutuamente excluyentes. En pacientes con características histopatológicas de mal pronóstico tras la cirugía (márgenes positivos, involucro de vesículas seminales o extensión extracapsular), la adyuvancia con RT puede proveer beneficios incluyendo el incremento de la supervivencia libre de progresión. Afortunadamente, y como hemos mencionado, la toxicidad de la RT adyuvante es baja.<sup>17-19</sup>

Es esperado que con las tecnologías desarrolladas durante las últimas tres

décadas, sea posible mejorar la calidad de la RT otorgada a los pacientes con cáncer de próstata. Tal vez valga la pena ahondar en la RT de intensidad modulada (IMRT). La IMRT es una técnica de entrega de radiación que logra alta conformidad por medio del uso de un *software* de optimización. A través de esta técnica, la dosis de radiación se adapta a la forma del tejido blanco en tres dimensiones por lo que limita la dosis a la que el tejido circundante está expuesto. Ya se han reportado perfiles de baja toxicidad en pacientes con cáncer de próstata que se someten a esta modalidad de RT como tratamiento definitivo o como adyuvancia tras una PR,<sup>20-22</sup> y es cada vez más frecuente que éste sea el acercamiento terapéutico estándar en pacientes con esta patología independientemente de la edad. La IMRT permite también la administración de dosis mayores a las convencionales. Se ha demostrado que dosis mayores a 70 Gy logran mejor control local y menor falla bioquímica, y en general las complicaciones descritas son infrecuentes.<sup>23-25</sup>

Otra tecnología en uso en el tratamiento del cáncer de próstata, es la RT guiada por imagen (IGRT), esta técnica involucra el uso de un estudio de imagen al tiempo de administrar la RT con el fin de corregir errores en la planeación, localizar exactamente los tejidos blanco y adaptar el tratamiento a los cambios en el tumor o el paciente tras la planeación. Las técnicas de imagen que pueden utilizarse son múltiples e

incluyen el ultrasonido y la tomografía computada de haz cónico.<sup>26</sup>

Los avances tecnológicos antes descritos han permitido explorar nuevas formas de dosificar la RT, por ejemplo el hipofraccionamiento (la administración de dosis más altas por fracción). Con esta técnica es posible reducir el tiempo total de tratamiento por varias semanas.<sup>27</sup> Las potenciales ventajas son múltiples, desde logísticas permitiendo tratar pacientes ancianos con dificultad para moverse hacia el hospital, hasta biológicas. La preocupación ante la posibilidad de mayor toxicidad no ha sido corroborada hasta ahora, y sí se ha demostrado al menos una eficacia similar a la RT convencional.<sup>28</sup>

La RT con haz de protones ha adquirido también cada vez más atención. El haz de protones exhibe características útiles en el tratamiento del cáncer de próstata como son su baja dosis de entrada y salida y permite mejor control de la profundidad en el área tratada a dosis altas por lo que su potencial para toxicidad de los tejidos sanos se reduce. Además, las propiedades biológicas de los protones son semejantes a las de los fotones y por tanto su efectividad antitumoral se espera igual. El Proton Radiation Oncology Group (PROG) ha llevado a cabo estudios prospectivos fase III en este aspecto y ha demostrado mejoría en la sobrevida libre de recurrencia bioquímica sin una morbilidad exagerada.<sup>25</sup>

La radioterapia es también una herramienta de suma importancia en la

paliación de síntomas en pacientes con cáncer de próstata metastásico o localmente progresivo. En este último contexto ha demostrado ser efectiva aliviando síntomas pélvicos como hematuria, dolor y obstrucción.<sup>29</sup> También se usa comúnmente para el control del dolor en pacientes con metástasis óseas, típicamente a razón de 30 Gy en 10 fracciones, aunque es posible la reducción del número de fracciones habiendo incluso reportados esquemas de una sola fracción (8 Gy).<sup>30</sup>

### Otras neoplasias urológicas

Además de su uso en el tratamiento del cáncer de próstata, la radioterapia tiene utilidad en otras neoplasias de índole urológico. Por ejemplo, se recomienda como adyuvancia en los seminomas clásicos estadio I (diagnóstico histológico de seminoma puro, sin evidencia de elementos no seminomatosos en el reporte histopatológico final del espécimen de la orquiectomía, sin evidencia de involucro de nódulos linfáticos o de metástasis distantes basados en tomografía computada de abdomen y pelvis así como en una imagen de tórax, ya sea radiografía o tomografía; así como marcadores tumorales normales después de la orquiectomía).

Este tipo de tumores es raro en ancianos aunque se sabe que la supervivencia en esta última población es menor que aquella de los jóvenes.<sup>31</sup> Por otro lado,

los linfomas primarios de testículo sí ocurren con más frecuencia en los ancianos. El tratamiento estándar de este tipo de neoplasia incluye la resección quirúrgica seguida de quimioterapia y RT profiláctica del testículo contralateral y en ocasión de los ganglios pélvicos y paraaórticos. Los regímenes de tratamiento más recientes incluyen también la irradiación profiláctica del sistema nervioso central (SNC).<sup>32</sup>

En el caso de cáncer de vejiga, la radioterapia en concomitancia con quimioterapia puede utilizarse con el fin de preservar órganos o para reservar la cistectomía a casos de enfermedad residual o de recaída.<sup>33</sup> Sin embargo, hay también publicadas en la literatura moderna diversas series de RT radical como tratamiento único para cáncer de vejiga, este acercamiento es relevante en el caso de pacientes ancianos con comorbilidades que no son buenos candidatos para recibir quimioterapia sistémica o para someterse a un evento quirúrgico mayor.<sup>34</sup>

Por último, tanto la RT convencional como la braquiterapia intersticial se han utilizado en modalidades terapéuticas de conservación de órganos en los cánceres penianos y de uretra, dejando así la posibilidad de penectomía como una opción de salvamento. Sin embargo, es sabido que hay mayor falla local en los pacientes que se someten a RT cuando se comparan con aquellos sometidos a cirugía. La RT adyuvante también se recomienda cuando hay involucro de dos

o más ganglios linfáticos o cuando existe invasión extracapsular con el fin de reducir recurrencias.<sup>35,36</sup>

## Conclusiones

En resumen, la RT es una estrategia de tratamiento curativo y paliativo frecuentemente utilizada en los pacientes geriátricos con neoplasias urológicas, especialmente aquellos con cáncer de próstata. Esta modalidad de tratamiento parece representar una buena

alternativa terapéutica debido a su bajo potencial de toxicidad. Sin embargo, a pesar de que existe información en pacientes ancianos, es necesaria la realización de estudios que incluyan además desenlaces de importancia para la población geriátrica tales como calidad de vida y funcionalidad. El desarrollo de innovaciones en RT seguramente permitirá mejorar el potencial terapéutico y el perfil de toxicidad de esta herramienta.

## Referencias bibliográficas

1. Irminger-Finger I. "Science of cancer and aging". *J Clin Oncol* 2007;25:1844-1851.
2. Basch E, Oliver TK, Vickers A, et al. "Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen testing: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion". *J Clin Oncol* 2012;30:3020-3025.
3. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al. "Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study". *JAMA* 2000;283:354-360.
4. Hamilton AS, Stanford JL, Gilliland FD, et al. "Health outcomes after external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study". *J Clin Oncol* 2001;19:2517-2526.
5. Jayadevappa R, Chhatre S, Whittington R, et al. "Health-related quality of life and satisfaction with care among older men treated for prostate cancer either among older men treated for prostate cancer with either radical prostatectomy or external beam radiation therapy". *BJU Int* 2006;97(5):955-962.
6. Alibhai SM, Naglie G, Nam R, et al. "Do older men benefit from curative therapy of localized prostate cancer?" *J Clin Oncol* 2003;21:3318-3327.
7. Houterman S, Janssen-Heijnen ML, Verheij CD, et al. "Greater influence of age than comorbidity on primary treatment and complications of prostate cancer patients: an in-depth population-based study". *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9:179-184.

8. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. "Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors". *N Engl J Med* 2008;358:1250-1261.
9. Hoffman RM, Barry MJ, Stanford JL, et al. "Health outcomes in older men with localized prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study". *Am J Med* 2006;119:418-425.
10. Nguyen TD, Poortmans PM, van der Hulst M, et al. "The curative role of radiotherapy in adenocarcinoma of the prostate in patients under 55 years of age: a rare cancer network retrospective study". *Radiother Oncol* 2005;77:286-289.
11. Geinitz H, Zimmermann FB, Thamm R, et al. "3D conformal radiation therapy for prostate cancer in elderly patients". *Radiother Oncol* 2005;76:27-34.
12. Jani AB, Parikh SD, Vijayakumar S, et al. "Analysis of influence of age on acute and chronic radiotherapy toxicity in treatment of prostate cancer". *Urology* 2005;65:1157-1162.
13. Huguenin PU, Bitterli M, Lutolf UM, et al. "Localized prostate cancer in elderly patients. Outcome after radiation therapy compared to matched younger patients". *Strahlenther Onkol* 1999;175:554-558.
14. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. "Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial". *Lancet* 2002;360:103-106.
15. Valicenti RK, Winter K, Cox JD, et al. "RTOG 94-06: is the addition of neoadjuvant hormonal therapy to dose-escalated 3D conformal radiation therapy for prostate cancer associated with treatment toxicity?" *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:614-620.
16. Chen AB, D'Amico AV, Neville BA, et al. "Patient and treatment factors associated with complications after prostate brachytherapy". *J Clin Oncol* 2006;24:5298-5304.
17. Thompson IM, Jr., Tangen CM, Paradelo J, et al. "Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial". *JAMA* 2006;296:2329-2335.
18. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. "Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911)". *Lancet* 2005;366:572-578.
19. Sandhu A, Sethi R, Rice R, et al. "Prostate bed localization with image-guided approach using on-board imaging: reporting acute toxicity and implications for radiation therapy planning following prostatectomy". *Radiother Oncol* 2008;88:20-25.
20. De Meerleer G, Vakaet L, Meersschout S, et al. "Intensity-modulated radiotherapy as primary treatment for prostate cancer: acute toxicity in 114 patients". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:777-787.
21. Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, et al. "Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer". *Radiother Oncol* 2000;55:241-249.
22. Teh BS, Mai WY, Augspurger ME, et al. "Intensity modulated radiation therapy (IMRT) following prostatectomy: more favorable acute genitourinary toxicity profile compared to primary IMRT for prostate cancer". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:465-472.
23. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, et al. "Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first

- results from the MRC RT01 randomised controlled trial". *Lancet Oncol* 2007;8:475-487.
24. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al. "Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy". *J Clin Oncol* 2006;24:1990-1996.
  25. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. "Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial". *JAMA* 2005;294:1233-1239.
  26. Song WY, Schaly B, Bauman G, et al. "Evaluation of image-guided radiation therapy (IGRT) technologies and their impact on the outcomes of hypofractionated prostate cancer treatments: a radiobiologic analysis". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:289-300.
  27. Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, et al. "Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1424-1430.
  28. Miles EF, Lee WR. "Hypofractionation for prostate cancer: a critical review". *Semin Radiat Oncol* 2008;18:41-47.
  29. Hindson B, Turner S, Do V. "Palliative radiation therapy for localized prostate symptoms in hormone refractory prostate cancer". *Australas Radiol* 2007;51:584-588.
  30. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, et al. "The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study". *Radiother Oncol* 1999;52:101-109.
  31. Gori S, Porrozzio S, Roila F, et al. "Germ cell tumours of the testis". *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;53:141-164.
  32. Miedler JD, MacLennan GT. "Primary testicular lymphoma". *J Urol* 2007;178:2645.
  33. Shipley WU, Kaufman DS, Tester WJ, et al. "Overview of bladder cancer trials in the Radiation Therapy Oncology Group". *Cancer* 2003;97:2115-2119.
  34. Kotwal S, Choudhury A, Johnston C, et al. "Similar treatment outcomes for radical cystectomy and radical radiotherapy in invasive bladder cancer treated at a United Kingdom specialist treatment center". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:456-463.
  35. Ozsahin M, Jichlinski P, Weber DC, et al. "Treatment of penile carcinoma: to cut or not to cut?" *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:674-679.
  36. Solsona E, Algaba F, Horenblas S, et al. "EAU Guidelines on Penile Cancer". *Eur Urol* 2004;46:1-8.

# Quimioterapia en pacientes ancianos con neoplasias urológicas

ANA PATRICIA NAVARRETE REYES

**E**l cáncer es la causa principal de muerte en los países desarrollados y la segunda en los países en vías de desarrollo.<sup>1</sup> Conforme la población envejece, el riesgo de padecer una neoplasia incrementa de tal forma que alrededor de 50% de los casos de cáncer en países desarrollados se diagnostican en pacientes de 70 años y más.<sup>2</sup> En el caso específico de los cánceres de índole urológico, el cáncer de próstata representa la segunda causa más frecuente en los hombres alrededor del mundo, y se espera que uno de cada seis de ellos padezca esta patología en algún momento de la vida. A su vez, el cáncer urotelial de vejiga es la séptima causa de cáncer en los hombres alrededor del mundo y la cuarta en países desarrollados. Ambas patologías son más frecuentes en pacientes ancianos.<sup>3</sup>

La quimioterapia es un elemento central en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas. Sin embargo, con frecuencia se asocia con efectos adversos severos aun cuando se administren esquemas a dosis estándar. La edad se considera un factor de riesgo tanto para la presencia de toxicidad como para la pobre tolerancia de los esquemas de quimioterapia. No obstante, el envejecimiento es un proceso heterogéneo por lo que basar la toma de decisiones terapéuticas en la edad cronológica por sí sola seguramente ignorará aspectos importantes del estado de salud y funcionalidad del individuo. Es por la frecuencia del cáncer en los adultos mayores, por los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento que tienen implicaciones en la prescripción de fármacos y por la heterogeneidad de esta población que



es de importancia revisar los aspectos más relevantes de la quimioterapia en ancianos con neoplasias urológicas.

Detallaremos los factores asociados con el aumento de toxicidad asociada a quimioterapia en los ancianos y las herramientas disponibles para predecirla. Y expondremos las características de los agentes quimioterapéuticos frecuentemente utilizados en el caso de neoplasias urológicas en el contexto de los adultos mayores.

### **Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento y la prescripción de quimioterapia**

Los estudios clínicos representan la mayor fuente de información a través de la cual los trabajadores de la salud tomamos decisiones en el día a día. Sin embargo, en el caso específico de los pacientes ancianos con cáncer, la información disponible está limitada dado la todavía frecuente exclusión de este grupo etario de los antes mencionados ensayos.<sup>4-6</sup> No solo eso, los ancianos son menos frecuentemente enviados a centros oncológicos y menos frecuentemente se les ofrece participar en ensayos clínicos.<sup>7-9</sup>

Una vez que se ha decidido administrar un esquema de quimioterapia a un anciano habrá que considerar que existen múltiples razones por las cuales el envejecimiento favorece la aparición de toxicidad y que éstas confluyen en la

mayor exposición al agente quimioterapéutico.

Se han descrito múltiples vías a través de las cuales el envejecimiento se asocia con cambios en la farmacocinética. Por ejemplo, la absorción de los fármacos administrados por vía oral se ve alterada debido a la reducción del área de mucosa intestinal aunque hasta ahora, no existen datos que sugieran un proceso de absorción deficiente para fármacos citotóxicos administrados por esta vía en pacientes ancianos. Además, el volumen de distribución se modifica y la cantidad de agua corporal total se reduce de 50 a 60% aproximadamente, mientras que la grasa corporal se incrementa. Por otro lado, la mayor frecuencia de entidades como anemia e hipoproteïnemia interfiere también con la distribución de los fármacos. El metabolismo hepático de fase I se reduce en 30-50% y el flujo sanguíneo a través de la vena porta y de la arteria hepática se reduce también. En lo que a la excreción se refiere, tanto aquella mediada vía renal como la mediada vía hepática sufren cambios de importancia con el envejecimiento. La función renal disminuye desde la tercera década de la vida de forma continua y progresiva. Por lo tanto, el cálculo de la depuración estimada de creatinina es fundamental para la prescripción de fármacos con eliminación renal, incluyendo múltiples quimioterapéuticos.

Sin embargo, no solo la farmacocinética se ve alterada con el envejecimiento.

Se han identificado también cambios en la farmacodinamia. Por ejemplo, los ancianos con leucemia mieloide aguda frecuentemente expresan fenotipos multifarmaco resistentes, lo que conduce a la salida de fármacos desde el interior de las células blásticas.<sup>10</sup> Además la capacidad de reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN) y la capacidad de inducir apoptosis están disminuidas, y existen mayores tasas de hipoxia tumoral y disminución de la proliferación celular, las que representan mecanismos de alteración de la farmacodinamia.

Por otro lado, la reserva de la médula ósea disminuye y subsecuentemente se incrementa el riesgo de citopenias severas o prolongadas, secundarias a quimioterapia en adultos mayores.<sup>11</sup> Las citopenias son frecuentemente limitantes de dosis o determinantes del retraso en la administración de ciclos de tratamiento. En estos casos, las alternativas de tratamiento incluyen la administración de factores estimulantes de colonias.

El envejecimiento está también asociado con un incremento en el riesgo de coronariopatía y, una mayor frecuencia y severidad de valvulopatías cardíacas. Es de importancia considerar la posibilidad de exacerbación de anomalías asociadas con la edad cuando se administran quimioterapéuticos potencialmente cardiotoxicos.<sup>12</sup>

Los pacientes ancianos tienen además con más frecuencia múltiples comorbilidades. En el caso de pacientes

con comorbilidades severas, la expectativa de vida no asociada al diagnóstico oncológico puede ser limitada y debe considerarse entonces la pertinencia de administrar un esquema de quimioterapia ya sea con fines curativos o paliativos.

### Otros retos específicos de los pacientes ancianos en tratamiento con quimioterapia

#### *Polifarmacia*

Los pacientes geriátricos ambulatorios utilizan tres veces más fármacos que los pacientes ambulatorios jóvenes (en promedio cuatro fármacos por paciente). El uso de múltiples fármacos en poblaciones geriátricas incrementa el riesgo de reacciones adversas, particularmente si los fármacos se metabolizan a través del citocromo P450 e incrementa también el riesgo de interacciones medicamentosas.

Los fármacos que inhiben al citocromo P450 tienen el potencial de incrementar la toxicidad de los agentes quimioterapéuticos ya sea a través de la disminución de la conversión del agente activo a metabolitos no tóxicos o a través del aumento de la conversión a metabolitos todavía tóxicos. Por otra parte, los agentes que inducen al citocromo P450 (la dexametasona por ejemplo) pueden disminuir la efectividad del agente quimioterapéutico incrementando su metabolismo.

### *Función física*

Los ancianos sometidos a quimioterapia pueden experimentar mayores efectos adversos cuando se les administra quimioterapia independientemente de la comorbilidad.<sup>13</sup> Es por tanto de importancia distinguir un anciano frágil de uno robusto debido a que el segundo podría tolerar dosis y esquemas de quimioterapia habituales cuando, en cambio, un anciano frágil puede estar en riesgo incrementado la toxicidad en la misma situación. En la última situación, dirigir el tratamiento a metas tales como mejorar la calidad de vida y no a prolongarla, puede ser adecuado.<sup>14-16</sup> La distinción entre un anciano frágil y uno robusto requiere de una evaluación geriátrica y puede basarse en distintos criterios clínicos, los más conocidos son los ideados por L. Fried hace ya más de una década y los cuales incluyen la pérdida de peso, la velocidad de la marcha disminuida, una fuerza de prensión disminuida, baja actividad física y la auto-percepción de extenuación.

### *Desempeño físico y funcionalidad*

Los métodos clínicos más comúnmente utilizados para medir el desempeño físico en el contexto de los pacientes con diagnósticos oncológicos son las escalas de Karnofsky Performance Status (KPS) y la del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Ambas son

útiles para determinar la capacidad del paciente de tolerar la administración de quimioterapia. Independientemente de la edad, el desempeño físico bajo (ECOG PS >2, KPS <60) es predictor de poca tolerancia a la administración de quimioterapia y de pobre sobrevida. Sin embargo, el desempeño físico evaluado por ECOG o KPS puede subestimar el grado de discapacidad funcional en los ancianos.<sup>17</sup>

Un entendimiento más profundo del estado funcional de un anciano puede obtenerse a través de la evaluación de la funcionalidad básica (ABVD) y la instrumentada (AIVD). La primera incluye actividades tales como la capacidad para la alimentación, el vestido, el baño, las transferencias dentro del hogar y la continencia; y la segunda se compone de actividades requeridas para vivir en comunidad como son la gestión de finanzas, compras, transportes, manejo de medicamentos, etcétera.

En general, se considera que los ancianos frágiles, aquellos que cursan con discapacidad significativa o con un ECOG PS de tres o cuatro deben manejarse con medidas paliativas con el fin de preservar su calidad de vida.<sup>18</sup> También es consenso que los ancianos robustos y activos pueden ser tratados de forma similar a los adultos más jóvenes.<sup>19</sup> En aquellos pacientes que se encuentran en la zona intermedia (no frágiles y no robustos), se recomienda un manejo aún más individualizado.

## Factores asociados con la toxicidad por quimioterapia en los ancianos

Identificar a los pacientes con riesgo elevado de toxicidad por quimioterapia así como delinear claramente las metas de tratamiento (curativo o paliativo) resulta de suma importancia cuando se deciden planes terapéuticos en pacientes ancianos con cáncer. Si la intención del tratamiento es curativa, se prefiere reducir el riesgo de toxicidad a través de cuidados de soporte en el intento de administrar al paciente dosis terapéuticas óptimas de quimioterapia. En cambio, en pacientes con regímenes paliativos, las reducciones de dosis están mejor justificadas con el fin de minimizar la toxicidad.

Con la meta de facilitar la identificación de los pacientes con alto riesgo de toxicidad, se han desarrollado distintas herramientas que permiten identificar sujetos de alto riesgo tanto en situaciones específicas como de forma general y que pueden auxiliar al médico a predecir complicaciones asociadas con la quimioterapia. Por ejemplo, en pacientes que fueron tratados con docetaxel, 17 parámetros medidos previo al tratamiento fueron predictores significativos de toxicidad en ensayos clínicos en fases iniciales e incluyeron: desempeño físico, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, creatinina sérica y tabaquismo.<sup>20</sup>

Recientemente se ha publicado una escala (puntaje CRASH) diseñada con fin de predecir el riesgo de toxicidad

por quimioterapia en ancianos. Ésta fue realizada en pacientes mayores de 70 años con distintos tumores sólidos. Los predictores de toxicidad hematológica identificados fueron la cuenta de linfocitos, el nivel de AST, el puntaje de la escala de Lawton de nueve ítems para actividades instrumentadas de la vida diaria, el nivel de deshidrogenasa láctica, la tensión arterial diastólica y el puntaje de chemotox (puntaje específico a la quimioterapia administrada en relación a su potencial de toxicidad). Los predictores de toxicidad no hematológica fueron la hemoglobina, la depuración de creatinina, los niveles de albúmina, la autopercepción de salud, el desempeño físico por ECOG, el puntaje de Mini-Mental (MMSE), el del Mini Nutritional Assessment (MNA) y el chemotox. El puntaje CRASH fue capaz de distinguir distintos niveles de toxicidad y la puntuación dividida (toxicidad hematológica y no hematológica) discriminó mejor el riesgo que la puntuación en conjunto.<sup>21</sup>

Resulta relevante resaltar que varios de los predictores de toxicidad según esta última escala forman parte de la evaluación geriátrica integral. Durante las últimas dos décadas, el desarrollo de prácticas clínicas basadas en acercamientos oncogeriátricos integrales se ha hecho presente. Las prioridades de este acercamiento son las necesidades específicas de los ancianos diagnosticados con cáncer, no solo por su edad sino más bien por lo heterogéneo de los

patrones de envejecimiento. Es bien sabido que los acercamientos multidisciplinarios en oncología deben enfocarse a las necesidades individuales, valores y preferencias de cada paciente y que tales acercamientos pueden mejorar la calidad y seguridad del cuidado de estos ancianos.<sup>22</sup> Sin embargo, no hay una forma de evaluación/atención integral oncogeriátrica estandarizada aunque los atributos de ésta sí han sido descritos e incluyen la realización de una evaluación geriátrica integral, la evaluación y manejo de la comorbilidad y el seguimiento de los desenlaces de tratamiento. La evaluación geriátrica integral en su forma estándar incluye la evaluación de aspectos sociales, cognitivos, anímicos, funcionales y de nutrición.

### **Agentes quimioterapéuticos frecuentemente utilizados**

Entre los agentes quimioterapéuticos más frecuentemente utilizados en la oncología urológica se encuentran los a continuación enumerados. Describimos las características de importancia de cada uno de estos agentes en sujetos ancianos.

#### *Docetaxel*

En el caso del cáncer de próstata, una vez que ha progresado a enfermedad metastásica, el tratamiento estándar de primera línea es la terapia con ablación

androgénica.<sup>23</sup> Sin embargo, eventualmente la enfermedad adquirirá resistencia a la castración, lo que se asocia a un pronóstico pobre.<sup>24</sup> El docetaxel es un agente quimioterapéutico antimitótico bien descrito y una de sus indicaciones más conocidas es como primera línea de tratamiento en el cáncer de próstata refractario a castración. La actividad antineoplásica de este agente proviene de la disrupción de los microtúbulos celulares que son esenciales para la mitosis y otras tareas celulares,<sup>25,26</sup> así como de la alteración de la función del receptor nuclear de andrógenos a través de la supresión del crecimiento tumoral.<sup>27</sup> En lo relacionado a su farmacocinética, se han demostrado cinéticas lineales tras la administración endovenosa de docetaxel a dosis de entre 70-115 mg/m<sup>2</sup> en 1-2 horas, mientras que su volumen de distribución medio es de 113 L. Más de 95% del docetaxel se liga a proteínas del plasma y la variación interindividual en cuanto a su eliminación es de alrededor de 50%. La preadministración de dexametasona o la coadministración de prednisona no alteran la eliminación del docetaxel desde el plasma.<sup>25,26</sup> La eliminación de este fármaco se incrementa marcadamente después de la castración en pacientes con cáncer de próstata probablemente debido al aumento de la recaptura hepatocelular del fármaco.<sup>28</sup> El docetaxel se metaboliza vía citocromo P450 3A4 y su metabolismo puede afectarse por la administración concomitante de

agentes que inducen, inhiben o se metabolizan a través del mismo citocromo. El docetaxel se elimina primordialmente a través de las heces en forma de tres metabolitos inactivos.

La farmacocinética y toxicidad del docetaxel han sido evaluadas ya en pacientes mayores a 65 años en comparación con aquellos de menor edad. Ninguna diferencia en la farmacocinética se evidenció; sin embargo, la proporción de pacientes con neutropenia grado 4<sup>29</sup> (tabla 1) y neutropenia febril fue mayor en los ancianos (63% vs 30% y 16% vs 0%, respectivamente) aunque tal observación no fue estadísticamente significativa.<sup>30</sup> En otro estudio, esta vez

investigando la farmacocinética y farmacodinamia del docetaxel en pacientes con cáncer de pulmón mayores de 75 años en comparación con pacientes más jóvenes, no se encontraron diferencias en la farmacocinética del docetaxel o el cisplatino entre los pacientes jóvenes y los ancianos en lo relacionado a depuración y volumen de distribución. Sin embargo, la presencia de neutropenia se correlacionó positivamente con el área bajo la curva de la concentración-tiempo para el docetaxel. Los pacientes mayores de 75 años experimentaron mayor neutropenia que aquellos más jóvenes.<sup>31</sup> Lo que está en concordancia con el estudio previamente citado.

Tabla 1. Definición de neutropenia según la *Cancer Therapy Evaluation Common Toxicity Criteria* Versión 2.0<sup>29</sup>

Grados de neutropenia	Definición
Grado 1	$\geq 1.5 - < 2.0 \times 10^9/l$
Grado 2	$\geq 1.0 - < 1.5 \times 10^9/l$
Grado 3	$\geq 0.5 - < 1 \times 10^9/l$
Grado 4	$< 0.5 \times 10^9/l$

En resumen, la farmacocinética del docetaxel no se ve influenciada con la edad, pero la selección de dosis en adultos mayores debe ser cuidadosa. En pacientes con insuficiencia hepática leve a

moderada (ALT y/o AST >1.5 veces por encima del límite normal superior en concomitancia con fosfatasa alcalina >2.5 veces por encima del límite normal superior), la eliminación se reduce en un promedio

de 27%. Además de la antes mencionada neutropenia, otros eventos de toxicidad que pueden requerir ajustes de dosis en los tratamientos con docetaxel son la fatiga y la retención de líquidos.

### *Cisplatino*

En el caso de los pacientes que se someterán a neoadyuvancia, adyuvancia o tratamiento paliativo por cáncer de urotelial de vejiga, las combinaciones basadas en cisplatino representan la primera línea de tratamiento aunque el régimen ideal es aún desconocido.

Este agente quimioterapéutico se comporta como un agente alquilante bifuncional. Se une a proteínas plasmáticas en 95%; y tiene una eliminación bifásica. Se elimina por filtración y excreción tubular renal en forma de metabolitos activos.<sup>32</sup> Aunque existe poca información sobre la toxicidad del cisplatino en pacientes ancianos, en un estudio de 400 pacientes se analizó la toxicidad de las dosis altas semanales (70-85 mg/m<sup>2</sup>) de distintos esquemas de quimioterapia basados en cisplatino. Se encontró mayor frecuencia de leucopenia en combinación con etopósido, y mayor trombocitopenia a mayor dosis de cisplatino o ante la historia de la administración previa de quimioterapia basada en platinos.

En cuanto a la neurotoxicidad, la edad, el sexo femenino, el tabaquismo, la hipoalbuminemia y la administración concomitante de paclitaxel evidenciaron ser factores de riesgo. La neurotoxicidad [mayor a grado 1 de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)] (tabla 2) se asoció con la administración previa de quimioterapia y la coadministración de paclitaxel. Es de importancia mencionar que 15% de los sujetos sufrieron pérdida auditiva sintomática y que esto correlacionó con la presencia previa de anemia.<sup>33</sup>

En resumen, mayores incidencias de trombocitopenia y leucopenia se han reportado en pacientes ancianos a los que se administró cisplatino así como incidencias más altas de neuropatía periférica. Algunos reportes hablan también de que los adultos mayores podrían ser más susceptibles a la presencia de mielosupresión, complicaciones infecciosas y nefrotoxicidad tras la administración de este agente. Como hemos mencionado antes, el cisplatino se excreta primordialmente vía renal y está contraindicado en pacientes con falla renal preexistente. Debido a que los ancianos frecuentemente cursan con disminución de la función renal, la elección de la dosis debe realizarse con precaución y la función renal debe ser vigilada de forma cercana.<sup>34</sup>

Tabla 2. Escala de evaluación de neurotoxicidad según la OMS

Severidad	Estado de alerta	Neuropatía periférica	Constipación (no asociada narcóticos)
Grado 0	Normal	Ninguna	Ninguna
Grado 1	Letargo transitorio	Parestesias y/o reducción de los reflejos osteotendinosos	Leve
Grado 2	Somnolencia < 50% de las horas de actividad	Parestesias severas y/o regresión completa en 21 días	Moderada
Grado 3	Somnolencia > 50% de las horas de actividad	Parestesias intolerables y/o disminución de la fuerza muscular	Se acompaña de distensión abdominal
Grado 4	Coma	Parálisis	Se acompaña de distensión abdominal y vómito

### *Gemcitabina*

Es un análogo de nucleósido con actividad antitumoral que exhibe especificidad de fase en el ciclo celular, primordialmente eliminando células en síntesis de ADN (fase-S) y bloqueando la progresión entre la fase G1/S. Sus indicaciones terapéuticas incluyen el cáncer de mama, el cáncer pulmonar de células no pequeñas y el cáncer pancreático. Sin embargo, forma parte de algunos regímenes en combinación con cisplatino para cáncer urotelial de vejiga.

La farmacocinética de la gemcitabina es lineal. El volumen de distribución de este quimioterapéutico se ve influenciado por la duración de la infusión y el género. La eliminación se modifica en relación a la edad y al género. Las diferencias tanto en la eliminación como en el volumen de distribución de la gemcitabina en relación a las características del paciente resultan en cambios en la vida media del fármaco y sus concentraciones en plasma. Por ejemplo, en un paciente hombre de 79 años se espera una depuración de 40.7 L/hr/m<sup>2</sup> mientras que en una mujer de la misma edad



la eliminación esperada es de 30.7 L/hr/m<sup>2</sup>, con vidas medias de 79 y 94 minutos, respectivamente. En general, la vida media de la gemcitabina para infusiones cortas oscila entre 32 y 94 minutos y entre 245 y 638 minutos para infusiones prolongadas, dependiendo de la edad y el género. La eliminación disminuida en mujeres y en pacientes ancianos conlleva concentraciones más altas de gemcitabina a cualquier dosis. La eliminación depende de excreción renal y puede acumularse en pacientes con falla renal.<sup>35</sup>

### *Metotrexate*

Es un antimetabolito utilizado en el tratamiento de ciertas patologías neoplásicas, psoriasis y artritis reumatoide. En el caso de las neoplasias urológicas, forma parte de algunos esquemas dirigidos al tratamiento del cáncer urotelial de vejiga.

El metotrexate inhibe la ácido dihidrofólico reductasa. Los dihidrofolatos son normalmente reducidos a tetrahidrofolatos por esta enzima antes de que puedan ser utilizados como transportadores de un grupo carbono en la síntesis de nucleótidos. Por tanto, el metotrexate interfiere con la síntesis del ADN y la reparación y replicación celular. En cuanto a su farmacocinética, la absorción oral en adultos es dosis dependiente. Se alcanzan niveles pico en suero en una o dos horas. A dosis de 30 mg/m<sup>2</sup> o menos, el metotrexate se absorbe en general bien y su biodispo-

nilidad es de alrededor de 60%. La absorción a dosis mayores de 80 mg/m<sup>2</sup> es significativamente menos probablemente por efecto de saturación.

En cuanto a la vía parenteral, el metotrexate generalmente se absorbe completamente y se alcanzan concentraciones máximas en 30 a 60 minutos. Después de la administración endovenosa, el volumen inicial de distribución es de aproximadamente 0.18 L/kg y el volumen de distribución estable es de 0.4 a 0.8 L/kg. El metotrexate en suero se une aproximadamente en 50% a proteínas y puede ser desplazado de la albúmina sérica por varios compuestos incluyendo sulfonamidas, salicilatos, tetraciclinas, cloranfenicol y fenitoína.

En cuanto a su metabolismo, este fármaco es sujeto de metabolismo hepático e intracelular para formar variedades poliglutamadas que pueden ser convertidas de vuelta a metotrexate por distintas hidroxilasas. Estas sustancias también actúan como inhibidores de la dihidrofolato reductasa y de la timidilato sintetasa.

La vida media varía acorde a la dosis, a dosis menores de 30 mg/m<sup>2</sup> la vida media varía entre tres y 10 horas, y a dosis mayores, la vida media es alrededor de 15 horas. La excreción del metotrexate es primordialmente renal aunque también tiene una excreción biliar limitada (10% o menos).

La toxicidad de este fármaco a dosis altas ha sido evaluada en pacientes ancianos con linfoma primario del

sistema nervioso central (SNC). En este estudio, a menos que la dosis fuera disminuida debido a deterioro de la tasa de filtración glomerular, los pacientes recibieron dosis de 4 g/m<sup>2</sup> seguidas de rescate con ácido fólico. La toxicidad en estos pacientes fue en general leve, los eventos mayores o iguales al grado 3 de toxicidad de la OMS ocurrieron en menos de 10% de los participantes. La incidencia y severidad de los eventos de toxicidad no evidenció una diferencia estadísticamente significativa cuando se compararon pacientes menores y mayores de 60 años. No existieron tampoco diferencias en la suspensión del metotrexate debido a toxicidad. En cuanto a la reducción de dosis sí existieron diferencias siendo más frecuente en los pacientes mayores de 60 años (18% vs. 44%,  $p = .001$ ).

Se considera pues que el tratamiento con dosis altas de metotrexate es seguro en pacientes ancianos siempre y cuando las reducciones necesarias de la dosis se realicen acorde a la filtración glomerular antes de cada ciclo.<sup>36</sup>

### *Doxorrubicina*

Es un antibiótico antracíclico citotóxico aislado de cultivos de *Streptomyces peuceitii* var. *caesius*. El mecanismo de acción de este fármaco consiste en la inhibición de la síntesis de ADN y ARN por intercalación entre los pares de bases de ADN a través de la inhibición de la topoisomerasa II y a través de obstrucción estérica.

En relación a su farmacocinética, la doxorrubicina sigue una disposición multifásica después de la administración endovenosa. La vida media de la distribución inicial es de aproximadamente cinco minutos lo que sugiere una recaptura rápida del fármaco desde los tejidos. Su eliminación es lenta dado que su vida media terminal varía entre 20-48 horas. La distribución en estado estable oscila entre 809 y 1214 L/m<sup>2</sup> que también sugiere amplia distribución tisular. Este agente quimioterapéutico, y su metabolito primordial el doxorrubicinol, se unen a proteínas del plasma en alrededor de 70%. La eliminación del plasma oscila entre los 324 y los 809 mL/min/m<sup>2</sup> y se da predominantemente por metabolismo y excreción biliar. La eliminación sistémica de la doxorrubicina se reduce significativamente en las mujeres obesas. Dadas las características farmacocinéticas de este fármaco no se recomiendan ajustes de dosis en relación a la edad.

Los tipos de toxicidad que limitan la terapia con este agente son la mielosupresión y la cardiotoxicidad. Otros efectos de importancia son alopecia reversible, náusea y vómito en el contexto agudo, mucositis, y neuropatía periférica.

En pacientes geriátricos no se han encontrado diferencias en cuanto a su seguridad y eficacia cuando se compararon con pacientes más jóvenes. La decisión de utilizar este quimioterapéutico en pacientes ancianos debe basarse en su desempeño físico, comorbilidad, etc.

### *Vinblastina*

Es la sal de un alcaloide extraído de la *Vinca rosea*. Interfiere con las vías metabólicas de los aminoácidos que llevan del glutamato hacia el ciclo del ácido cítrico y a la urea. El mecanismo de acción del sulfato de vinblastina se ha relacionado con la inhibición de la formación de microtúbulos durante la mitosis resultando en la suspensión de la división celular en la metafase.

Su ruta primordial de excreción es a través del sistema biliar, y su metabolismo está mediado por el citocromo P450, específicamente por las isoenzimas de la familia CYP3A. Esta vía metabólica puede verse alterada en pacientes con insuficiencia hepática o en quienes consumen concomitantemente inhibidores potentes de estas coenzimas.

En general, la incidencia de efectos adversos tras el uso de este fármaco está ligada a la dosis empleada. Con

excepción de la alopecia, leucopenia y los efectos adversos neurológicos, la mayoría de los efectos adversos no persisten por más de un día. La leucopenia es el efecto adverso más común y es frecuentemente el factor limitante de dosis. Otros efectos adversos de importancia son la constipación y la hipertensión.<sup>37</sup>

En el contexto de las neoplasias urológicas, este agente se utiliza en concomitancia con cisplatino en el caso de cáncer urotelial de vejiga en esquemas como MVAC (metotrexate, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) y CMV (metotrexate, vinblastina y cisplatino). Este último utilizado frecuentemente como alternativa en pacientes ancianos o pacientes que seguramente no tolerarán esquemas más tóxicos como MVAC (metotrexate, vinblastina, doxorubicina, cisplatino). La tabla 3 presenta un resumen de las características de los fármacos antes descritos.

Tabla 3. Quimioterapéuticos de uso común en pacientes con neoplasias urológicas

Fármaco	Indicaciones usuales en neoplasias urológicas	Toxicidad frecuente	Metabolismo y eliminación
Docetaxel	Cáncer de próstata resistente a castración	Neutropenia, fatiga, retención hídrica	Metabolismo vía citocromo P450 3A4 / Eliminación primordialmente a través de las heces en forma de tres metabolitos inactivos.
Cisplatino	Neoadyuvancia, adyuvancia y tratamiento paliativo del cáncer urotelial de vejiga	Neutropenia, trombocitopenia, neurotoxicidad, ototoxicidad, nefrotoxicidad	Metabolismo no enzimático; inactivado por grupos sulfhidrilo / Eliminación primordialmente vía renal.
Gemcitabina	En combinación con platinos en algunos regímenes para cáncer urotelial de vejiga	Mielotoxicidad, toxicidad hepática, nefrotoxicidad, edema, disnea.	Metabolismo celular, la gemcitabina (dFdC) es metabolizada intracelularmente a nucleósido difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP). Su eliminación es primordialmente vía renal
Metotrexate	En combinación con platinos en algunos regímenes para cáncer urotelial de vejiga	Mielotoxicidad, nefrotoxicidad, mucositis, hiperuricemia, diarrea.	Metabolismo hepático e intracelular. Eliminación primordialmente renal.
Doxorrubicina	En combinación con platinos en algunos regímenes para cáncer urotelial de vejiga	Mielotoxicidad, cardiotoxicidad, diarrea, varios dermatológicos	Metabolismo primordialmente hepático, es sustrato del citocromo CYP2D6 y CYP3A4. Su excreción es a través de las heces en un 50% y urinaria en alrededor de un 12%.
Vinblastina	En combinación con platinos en algunos regímenes para cáncer urotelial de vejiga	Mielotoxicidad, alopecia, hipertensión, constipación.	Metabolismo mediado por citocromo P450, específicamente CYP3A. Excreción primordialmente biliar.

## Conclusiones y recomendaciones

El tratamiento quimioterapéutico de las neoplasias urológicas en pacientes ancianos requiere de considerar algunos puntos importantes que difieren con respecto a los pacientes más jóvenes:

Las diferencias farmacocinéticas que potencialmente contribuyen a un riesgo incrementado de toxicidad tras recibir esquemas quimioterapéuticos deben ser consideradas. Especial atención debe tenerse con aquellos fármacos que se eliminan vía renal y las dosis deben ajustarse a la depuración de creatinina calculada.

La comorbilidad, su extensión y gravedad, así como la funcionalidad y la

presencia de fragilidad deben considerarse en la toma de decisiones terapéuticas en estos pacientes. Una evaluación geriátrica integral puede ser de gran utilidad en este aspecto.

Se han desarrollado algunas escalas capaces de predecir la toxicidad y mortalidad asociadas a quimioterapia en pacientes ancianos. Considerar su uso es adecuado.

En ancianos "robustos" con comorbilidad mínima y funcionalidad conservada, se sugiere el uso de tratamiento agresivo que puede resultar en desenlaces semejantes a los de los pacientes más jóvenes.

## Referencias bibliográficas

1. Organization. WH. *The Global Burden of Disease: 2004 Update*. Geneva: World Health Organization; 2008.
2. Tremblay D, Charlebois K, Terret C, et al. "Integrated oncogeriatric approach: a systematic review of the literature using concept analysis". *BMJ open* 2012;2:e001483.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. "Global cancer statistics". *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
4. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, et al. "Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials". *N Engl J Med* 1999;341:2061-2067.
5. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, et al. "Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials". *J Clin Oncol* 2003;21:1383-1389.
6. Talarico L, Chen G, Pazdur R. "Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration". *J Clin Oncol* 2004;22:4626-4631.
7. Townsley CA, Naidoo K, Pond GR, et al. "Are older cancer patients being referred to oncologists? A mail questionnaire of Ontario primary care practitioners to evaluate

- luate their referral patterns". *J Clin Oncol* 2003;21:4627-4635.
8. Kemeny MM, Peterson BL, Kornblith AB, et al. "Barriers to clinical trial participation by older women with breast cancer". *J Clin Oncol* 2003;21:2268-2275.
  9. Townsley CA, Chan KK, Pond GR, et al. "Understanding the attitudes of the elderly towards enrolment into cancer clinical trials". *BMC cancer* 2006;6:34.
  10. Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, et al. "Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy". *A Southwest Oncology Group study. Blood* 1997;89:3323-3329.
  11. Sehl M, Sawhney R, Naeim A. "Physiologic aspects of aging: impact on cancer management and decision making, part II". *Cancer J* 2005;11:461-473.
  12. Sawhney R, Sehl M, Naeim A. "Physiologic aspects of aging: impact on cancer management and decision making, part I". *Cancer J* 2005;11:449-460.
  13. Chrischilles EA, Pendergast JF, Kahn KL, et al. "Adverse events among the elderly receiving chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer". *J Clin Oncol* 2010;28:620-627.
  14. Repetto L, Comandini D, Mammoliti S. "Life expectancy, comorbidity and quality of life: the treatment equation in the older cancer patients". *Crit Rev Oncol Hematol* 2001;37:147-152.
  15. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. "Frailty in older adults: evidence for a phenotype". *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-M156.
  16. Balducci L, Stanta G. "Cancer in the frail patient. A coming epidemic". *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:235-250, xi.
  17. Rodin MB, Mohile SG. "A practical approach to geriatric assessment in oncology". *J Clin Oncol* 2007;25:1936-1944.
  18. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, et al. "Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer". *J Clin Oncol* 2006;24:4085-4091.
  19. Droz JP, Chaladaj A. "Management of metastatic prostate cancer: the crucial role of geriatric assessment". *BJU Int* 2008;101 Suppl 2:23-29.
  20. Rogatko A, Babb JS, Wang H, et al. "Patient characteristics compete with dose as predictors of acute treatment toxicity in early phase clinical trials". *Clin Cancer Res* 2004;10:4645-4651.
  21. Extermann M, Boler I, Reich RR, et al. "Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score". *Cancer* 2012;118:3377-3386.
  22. Beland F, Hollander MJ. "Integrated models of care delivery for the frail elderly: international perspectives". *Gac Sanit* 2011;25 Suppl 2:138-146.
  23. Clinical practice guidelines in oncology (NCCN guideline): prostate cancer. (Accesado en [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#site](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site))
  24. Di Lorenzo G, Buonerba C, Autorino R, et al. "Castration-resistant prostate cancer: current and emerging treatment strategies". *Drugs* 2010;70:983-1000.

25. Taxotere: summary of product characteristics (accesado en <http://www.ema.europa.eu>.)
26. Taxotere (docetaxel) injection concentrate: US prescribing information. (Accesado en <http://products.sanofi.us/Taxotere>)
27. Zhu ML, Horbinski CM, Garzotto M, et al. "Tubulin-targeting chemotherapy impairs androgen receptor activity in prostate cancer". *Cancer Res* 2010;70:7992-8002.
28. Franke RM, Carducci MA, Rudek MA, et al. "Castration-dependent pharmacokinetics of docetaxel in patients with prostate cancer". *J Clin Oncol* 2010;28:4562-4567.
29. "Common Toxicity Criteria (CTC)" EORTC., 1999. (Accesado en [www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcv20\\_4-30-992.pdf](http://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcv20_4-30-992.pdf).)
30. Ten Tije AJ, Verweij J, Carducci MA, et al. "Prospective evaluation of the pharmacokinetics and toxicity profile of docetaxel in the elderly". *J Clin Oncol* 2005;23:1070-1077.
31. Minami H, Ohe Y, Niho S, et al. "Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel and Cisplatin in elderly and non-elderly patients: why is toxicity increased in elderly patients?" *J Clin Oncol* 2004;22:2901-2908.
32. Tecnoptatin. (Accesado en <http://www.mufel.net/plm05/7272.htm>.)
33. De Jongh FE, Van Veen RN, Veltman SJ, et al. "Weekly high-dose cisplatin is a feasible treatment option: analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients". *Br J Cancer* 2003;88:1199-1206.
34. Platinol(cisplatinforinjection,USP).(Accesado en [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/018057s079lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/018057s079lbl.pdf).)
35. Gemzar (Gemcitabine HCL) for injection (Accesado en [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2005/020509s033lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/020509s033lbl.pdf).)
36. Jahnke K, Korfel A, Martus P, et al. "High-dose methotrexate toxicity in elderly patients with primary central nervous system lymphoma". *Ann Oncol* 2005;16:445-449.
37. Vinblastine sulfate injection, powder, lyophilized, for solution. (Accesado en <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=17060>.)

# Anestesia y cuidados perioperatorios del paciente geriátrico y cirugía urológica

VÍCTOR ACOSTA NAVA  
KARINA GABRIELA VÁZQUEZ NARVÁEZ  
ORQUÍDEA SÁNCHEZ CARREÓN

**E**n México de acuerdo al Censo General de Población y Vivienda del 2010 publicado por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) de los 112,336,538 mexicanos, 9.1% (10,222,625 ) son mayores de 60 años y se encuentran con una distribución uniforme en todo el país. La participación económica de las personas mayores a 65 años era de 26.01%.<sup>1</sup>

En el mundo para el 2030 el porcentaje de mayores de 65 años será de 20%. Las personas mayores de 85 años representan uno de los segmentos de la población de mayor crecimiento, esperando que sean más de 20 millones en los próximos 20 años.

Dado el incremento de enfermedades asociadas con el envejecimiento o

comorbilidades (en promedio las personas mayores de 65 años tienen 3.5 enfermedades asociadas) la cirugía es común en mayores de 65 años.

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) alrededor de 50% de las cirugías realizadas son en personas mayores de 65 años y en especialidades como Urología el porcentaje es mayor.

Conocer los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento y sus implicaciones en el cuidado perioperatorio, por parte del anestesiólogo de estos pacientes, tiene un gran impacto en los aspectos socioeconómicos de este segmento de la población.





Fuente: Sitio del INEGI en Internet: [www.inegi.org.mx](http://www.inegi.org.mx)

### Morbilidad y mortalidad

La morbilidad y mortalidad son mayores sobre todo en personas de más de 85 años quienes se complican más después de un acto anestésico quirúrgico. Si bien la mayor mortalidad se asocia a cirugía de urgencia, en los factores de alto riesgo de mortalidad se incluyen: albúmina baja, clasificación de ASA mayor de 3, estado funcional preoperatorio limitado e insuficiencia renal. La presencia de complicaciones en el postoperatorio inmediato es un predictor significativo de menor sobrevivencia en pacientes mayores de 80 años. Hamel, *et al.*, comparando resultados después de cirugía no cardíaca en mayores de 80

años con gente joven, encontraron que en los pacientes mayores que tenían una o más complicación en el postoperatorio tuvieron una mortalidad a los 30 días de 26% contra 4% de los que no se complicaban. Las complicaciones con mayor mortalidad fueron paro cardíaco (88%), falla renal aguda (52%) e infarto al miocardio (48%). En su análisis encontraron que arriba de los 80 años la mortalidad se incrementa 5% cada año, así una persona de 90 años tiene 50% más riesgo de mortalidad que una de 80.<sup>2</sup> La mortalidad en cirugía no cardíaca en mayores de 90 años va de 19 a 35%. En cirugía de urgencia, no debida

a fractura de cadera, la incidencia de morbilidad reportada es de 62% siendo lo más común, falla renal y problemas abdominales.

### **Envejecimiento, cambios fisiológicos y su efecto en el postoperatorio**

Si bien la elevada mortalidad del paciente geriátrico se asocia a la presencia de comorbilidades y no tanto a su edad cronológica, con el envejecimiento si existe un deterioro en la reserva orgánica y sobre todo en la capacidad de distintos órganos y sistemas para tolerar estrés. A los 80 años una persona "sana" sólo puede incrementar su función orgánica en 50% comparada con una de 30 años y si tiene enfermedades crónicas asociadas esta capacidad es menor aún. En el manejo perioperatorio del paciente geriátrico es importante considerar los cambios relacionados al envejecimiento y su impacto fisiológico. Brevemente podemos resumir desde el punto de vista:

#### **Cardiovascular**

Existe un endurecimiento y disminución de la complianza de los vasos sanguíneos y el miocardio debido a la glycosilación y depósito de radicales libres en la colágena y el tejido conectivo, que disminuyen gradualmente la elasticidad. La complianza ventricular dis-

minuye conforme aumentan la presión sistólica y la velocidad de la onda de flujo del volumen latido, lo cual lleva a una mayor impedancia para el vaciamiento ventricular y por ende a una hipertrofia concéntrica. También disminuye la relajación ventricular durante la diástole con una disminución en el volumen de llenado diastólico temprano lo que se conoce como disfunción diastólica. Esto hace al paciente geriátrico susceptible a la sobre carga de volumen en el perioperatorio.

Con el envejecimiento el tono vagal o parasimpático está disminuido y hay un aumento en la actividad simpática y los niveles plasmáticos de noradrenalina. Se mantiene la actividad de los receptores alfa y los receptores beta tienen una menor respuesta a la estimulación con un menor incremento en la frecuencia cardíaca y una menor relajación arterial y venosa. La reducción en la función del reflejo barorreceptor y el endurecimiento vascular condiciona una presión arterial lábil y predispone al paciente geriátrico a la hipotensión ortostática. Lo cual está exagerado en el paciente depletado de volumen durante la anestesia. La respuesta beta receptora disminuida limita la capacidad de respuesta del sistema cardiovascular del paciente geriátrico y lo hace muy dependiente de tono vascular y precarga.

La incidencia de enfermedad isquémica miocárdica aumenta exponencialmente con la edad y el paciente geriátrico se queja de disnea en lugar

de dolor torácico como equivalente anginoso. La hipertensión asociada es la principal causa de insuficiencia cardíaca congestiva y ésta un factor de riesgo importante de mortalidad después de anestesia y cirugía.

## Pulmonar

A diferencia del riesgo cardiovascular, la edad por sí misma sigue siendo un factor de riesgo independiente de complicaciones pulmonares.

La disminución de la fuerza de los músculos respiratorios, de la complianza del tórax y de la elasticidad, incrementan el trabajo respiratorio y la incidencia de complicaciones pulmonares. El volumen espiratorio forzado en el primer segundo FEV1 disminuye 8-10% con cada década. El tórax en tonel con el diafragma aplastado impactan de forma negativa en el movimiento dinámico del tórax y predisponen a fatiga diafragmática y dificultad para el retiro de ventilación mecánica. También el envejecimiento ocasiona aumento del espacio muerto anatómico y fisiológico, similar a lo que ocurre con el enfisema y la pérdida de elasticidad de las vías aéreas pequeñas lleva a atrapamiento de aire y sobre distensión cuando se ventila con presión positiva. También la pérdida en número de vías aéreas pequeñas lleva a mayor corto circuito intrapulmonar e hipoxemia.

Los cambios a nivel del sistema nervioso central ocasionan una disminu-

ción en el estímulo para ventilar ante la hipoxia e hipercapnia hasta en 50%. Esto incrementa la susceptibilidad a la apnea secundaria al uso de narcóticos al no responder a la hipoxia o hipercapnia. Esta "tolerancia" a la hipoxia se debe a la disminución gradual de la oxemia en reposo que ocurre en el envejecimiento.

## Metabolismo y función renal

El envejecimiento ocasiona una disminución en la masa muscular y proteína, agua corporal total y un aumento proporcional en el porcentaje de grasa corporal lo cual afecta la distribución de medicamentos tanto lipo como hidrosolubles. En general los medicamentos hidrosolubles alcanzarán una mayor concentración (agua corporal disminuida) y los liposolubles tendrán un efecto prolongado (mayor porcentaje de grasa corporal).

La filtración glomerular y depuración de creatinina disminuyen gradual pero constantemente con la edad debido a la pérdida progresiva de glomérulos, y ese deterioro no se ve reflejado en los niveles de nitrógeno uréico (BUN) o creatinina por la pérdida de proteínas y masa muscular del paciente geriátrico. La falla renal postoperatoria conlleva una alta mortalidad y contribuye a 20% de las muertes postoperatorias de pacientes geriátricos.

En ocasiones los niveles de albumina están bajos e influyen en las fracciones libres y activas de medicamentos. Todo lo comentado hace que el paciente

geriátrico responda de manera “exagerada” a las dosis “normales” para adultos de los anestésicos y en general se observa mayor efecto, prolongado o impredecible, de las drogas.

### Sistema nervioso central

Existe atrofia y por ende disminución en el número de receptores así como en la cantidad de neurotransmisores (acetilcolina, serotonina y dopamina) lo cual produce cambios en la farmacodinamia y sensibilidad sobre todo de medicamentos como midazolam y opioides.

### Termo-regulación

El paciente geriátrico tiene menor efectividad en su vasoconstricción y en el escalofrío para mantener su temperatura y está muy vulnerable a desarrollar hipotermia. La hipotermia además de los efectos sobre la coagulación, también afecta el metabolismo de medicamentos contribuyendo a una respuesta variable y poco predecible de los mismos durante la cirugía y anestesia. El escalofrío necesario para lograr un “recalentamiento” puede ocasionar un incremento hasta de 300% en el consumo de oxígeno lo cual, en el paciente geriátrico, implica una demanda orgánica imposible de cubrir ocasionando isquemia sobre todo miocárdica y riesgo de infarto.

### Evaluación preoperatoria

La evaluación preoperatoria del paciente geriátrico es de suma importancia para evitar complicaciones postoperatorias. El conocimiento del estado físico previo del paciente nos permite saber que enfermedades deben tener seguimiento, que tipo de monitoreo se requiere en el transoperatorio y las posibles complicaciones.

### Alteraciones cognitivas

La evaluación preoperatoria se basa en las guías de Chow, *et al.*, del American College of Surgeons en conjunto con la American Geriatrics Society. En estas guías se abordan dos tipos de pacientes, aquellos sin déficit cognitivo conocido y los que ya tienen déficit cognitivo diagnosticado.

En 2002 la incidencia de alteración cognitiva y delirio en pacientes mayores de 71 años fue de 22.2 y 13.9% respectivamente. Las alteraciones cognitivas preoperatorias están fuertemente asociadas al delirio postoperatorio el cual a su vez deriva en peor evolución postoperatoria, incluyendo estancia intrahospitalaria prolongada y mayor mortalidad

Para evaluación del paciente sin déficit cognitivo se recomienda hacer una evaluación del tipo *Mini-cog*.

Es importante realizar en todos los pacientes geriátricos esta evaluación previa al procedimiento quirúrgico, no se recomienda realizarla el día de la cirugía, debido a que la ansiedad del paciente puede modificar los resultados. También es importante preguntar a la familia si ha notado cambios en la conducta del paciente. Cuando existe sospecha de deterioro cognitivo en el preoperatorio se debe continuar la valoración preoperatoria neurológica con una evaluación neuropsicológica para su diagnóstico.<sup>4</sup> Algunas de las pruebas más comúnmente utilizadas son: la prueba de memoria lógica, memoria de una lista de palabras del CERAD, prueba de vocabulario de Boston, pruebas de fluidez verbal categoriales, prueba de amplitud de dígitos, prueba del trazo y prueba de símbolos por dígitos.

El déficit o deterioro cognitivo postoperatorio es difícil de definir, se refiere en general al deterioro en la cognición temporal asociada a cirugía que se traduce en alteraciones de aprendizaje, memoria, habilidades verbales, percepción y pensamiento abstracto. Los primeros reportes fueron asociados a cirugía cardíaca específicamente bypass coronario. En los últimos años se observó su presencia en cirugía no cardíaca; puede persistir por días o incluso meses, su incidencia es muy elevada en todos los grupos de edad, principalmente en los mayores de 60 años con hasta 41.4% y tres meses después de cirugía 12.7% de pacientes persisten con

él. El déficit o deterioro cognitivo es distinto al delirio postoperatorio asociado a los anestésicos o al delirio "incidental" y requiere una evaluación basal del estado cognitivo. Aunque su fisiopatología no es clara se ha asociado al incremento de la actividad inflamatoria asociada al postoperatorio y se ha observado en pacientes con fractura de cadera y deterioro cognitivo un incremento en niveles de proteína C reactiva. Aún no se ha encontrado la forma de prevenir y por lo tanto tratar esta condición.

### **Evaluación cardiovascular**

Todos los pacientes deben ser evaluados según la ACC/AHA para identificar aquellos con riesgo cardiovascular alto y cuyas probabilidades de isquemia o infarto sean elevados, de tal manera que se pueda evaluar riesgo-beneficio del procedimiento quirúrgico, así mismo existen cambios relacionados con la edad. La reserva cardíaca está notablemente disminuida con la edad. El gasto cardíaco disminuye alrededor de 50% entre los 20 y los 80 años. La cantidad de miocitos disminuye con la edad y los que se mantienen se hipertrofian. Las paredes se vuelven "rígidas" disminuyendo la distensibilidad ventricular, puede haber depósitos de amiloide y calcificaciones que influyen en la conductibilidad del corazón. También hay cambios a nivel del sistema nervioso simpático, una "desensibilización" de

baroreceptores y un incremento en la rigidez de las paredes de los vasos sanguíneos de pequeño calibre lo que a su vez tendrá un efecto en las resistencias vasculares periféricas.

Todos los pacientes requieren de un electrocardiograma, una placa de tórax y una valoración de la capacidad funcional midiendo la tolerancia al ejercicio. Dependiendo de los antecedentes y la capacidad funcional se puede solicitar una evaluación cardiovascular con estudios de tolerancia al estrés.

Dentro de la valoración perioperatoria debemos considerar que a los 70 años más de 50% de los pacientes tiene al menos una enfermedad y cerca de 30% dos o más enfermedades; de estas la que se presenta con mayor frecuencia es hipertensión arterial 45-50% seguido de enfermedad arterial coronaria (35%).<sup>6</sup> En la mayoría de los índices de riesgo cardiovascular la edad no se ha presentado como factor de riesgo. Por lo que las recomendaciones para la evaluación de grupo de pacientes no son diferentes a las de la población general. El Colegio Americano de Cirugía recomienda en sus guías para la evaluación preoperatoria óptima del paciente geriátrico que se deben de seguir las guías para la evaluación cardíaca para cirugía no cardíaca de la Sociedad Americana del Corazón/Colegio Americano de Cardiólogos (AHA/ACC).<sup>7</sup> Se debe de considerar que la mayoría de los procedimientos urológicos endoscópicos son considerados como procedimientos

menores, con riesgo de complicaciones cardiovasculares <1% y que en los pacientes asintomáticos no se requiere mayor evaluación.

Sin embargo debemos recordar que conforme envejecemos se producen cambios que afectan el comportamiento hemodinámico de estos pacientes inclusive durante procedimientos cortos endourológicos.

### Evaluación pulmonar

Las complicaciones pulmonares postoperatorias son comunes y contribuyen en gran medida a la morbi-mortalidad global. La edad avanzada reduce todas las funciones pulmonares debido a: la disminución en la elasticidad torácica; debilidad de los músculos torácicos; disminución de la superficie alveolar y en la respuesta del SNC a la hipoxia e hipercapnia. Así mismo el EPOC es una condición frecuente en estos pacientes. Todo lo anterior hace que la incidencia de complicaciones pulmonares sea mayor que las cardiovasculares. Los principales factores de riesgo son: EPOC diagnosticado, edad >64 años, tabaquismo, estado NYHAI o mayor, SAHOS, desnutrición, cirugía supraumbilical, requerimiento de anestesia general balanceada, duración de la cirugía y cirugía de urgencia. Es necesario interrogar además de síntomas respiratorios o tabaquismo la exposición a sustancias, capacidad funcional limitada, enfermedad pulmonar preexistente e infecciones.

En los pacientes de edad avanzada las complicaciones que se presentan con mayor frecuencia son las respiratorias. Al igual que en la evaluación cardíaca no existen recomendaciones de evaluación de riesgo/cuidado perioperatorio exclusivas del paciente geriátrico, se recomienda seguir las mismas guías que para los pacientes adultos.<sup>17</sup>

El factor de riesgo que se asocia más frecuentemente con complicaciones pulmonares es el sitio quirúrgico 20% en cirugía de abdomen superior comparada con 8% en cirugía de abdomen bajo.<sup>8</sup> De hecho cuando se compara el riesgo de complicaciones pulmonares en los pacientes de 60 a 69 años es el doble comparado con los menores de 60 años, y el riesgo es tres veces mayor en pacientes de 70 a 79 años.<sup>15</sup> De hecho 40% de las muertes en pacientes mayores de 65 años se debe a complicaciones pulmonares postoperatorias.<sup>14</sup>

Cuando hablamos de otros factores de riesgo incluida la anestesia, no se pueden atribuir al tipo de anestesia (general vs regional vs sedación ligera vs sedación profunda) debido a que no existen estudios aleatorizados que incluyan únicamente a paciente geriátricos, aunque si existe una tendencia a favorecer la anestesia regional, para evitar complicaciones en este grupo de pacientes.<sup>8</sup> Desafortunadamente no existen estudios realizados en paciente geriátricos y procedimientos urológicos, pero en donde se ha estudiado de manera extensa es en procedimientos

de ortopedia que *per se* son de bajo riesgo pulmonar y probablemente estos resultados se puedan extrapolar a esta grupo de pacientes.

### **Riesgo de caídas, movilidad y estatus funcional**

Todos los pacientes deben tener una evaluación en cuanto a su estatus funcional prequirúrgico, esto se refiere a su habilidad de realizar sus actividades cotidianas, también debe estar consignado si el paciente tiene algún déficit visual, auditivo así como un historial de caídas (¿ha sufrido caídas en el último año?).

### **Polifarmacia**

Los pacientes geriátricos tienen un gran número de prescripciones médicas, es importante saber qué medicamentos toman y si siguen las indicaciones como debe ser, ya que frecuentemente alteran las dosis o los horarios de ingesta, esto aunado a los cambios en la farmacocinética hacen de vital importancia un interrogatorio adecuado.

### **Cirugías ambulatorias**

Hoy en día, la edad no es una contraindicación para realizar procedimientos en forma ambulatoria y por ende, el paciente geriátrico es sometido a

procedimientos menores (cistoscopías y pielografías ascendentes) e incluso intermedios (biopsias de próstata, resecciones transuretrales de tumores vesicales, fulguraciones de lesiones hemorrágicas vesicales y procedimientos para mejorar la continencia urinaria) y después de una vigilancia postoperatoria de dos a menos de 24 horas se va a su casa. La mayoría de estos procedimientos son en aquellos pacientes que no tienen enfermedades asociadas con afección a órganos blanco (ASA 2) y se llevan a cabo ya sea con cuidados anestésicos monitoreados, sedación de leve a moderada o incluso con anestesia general balanceada o total intravenosa. Si existe la menor duda de que el paciente geriátrico requiera monitoreo y vigilancia continuada, asistencia o apoyo para su homeostasia cardiopulmonar o metabólica se ingresan, pero generalmente no más de 24 a 48 horas.

## Cirugías mayores

### *Resección Transuretral de Próstata (RTUP)*

Consiste en remover la mayor cantidad de tejido prostático vía transuretral pero preservando la cápsula de la próstata. Las complicaciones se presentan cuando se abre el plexo venoso prostático lo cual ocasiona hemorragia y absorción del líquido de irrigación bajo presión. Actualmente se realiza la técnica convencional RTUP monopolar y tanto la RTUP bipolar y

con laser que son más modernas y tienden a reemplazar a la monopolar.

### *RTUP monopolar*

Con el electrodo monopolar se reseca tejido prostático en rebanadas al cortar con corriente que se transmite a través del electrodo y sale del cuerpo por la placa que hace tierra. Se requiere una solución sin electrolitos (glycina a 1.5%) para no dispersar la corriente eléctrica y dañar más tejido alrededor del sitio de resección. La absorción de la solución sin electrolitos, al exponer el plexo venoso prostático, da lugar a la mayor complicación de esta cirugía que es el Síndrome Post RTUP secundario a la absorción del líquido de irrigación.

### *Síndrome Post RTUP<sup>3</sup>*

Puede presentarse desde los 15 minutos que empieza la RTUP hasta 24 horas después de terminada. No hay una correlación consistente entre el volumen de fluido absorbido, la duración en tiempo de la RTUP y el peso de tejido removido. Se puede absorber rápidamente vía plexo venoso prostático o gradualmente vía retroperitoneo y espacio perivesical. Las manifestaciones varían en función de la velocidad y el volumen absorbido así como el tipo de líquido. El uso común de glycina a 1.5% en lugar de agua de irrigación a disminuido en 50% la incidencia de hemólisis intravascular y muerte.



## Complicaciones postoperatorias

### *Deliro postoperatorio*

Este tiende a fluctuar en el curso del día y existe evidencia en la historia clínica, examen físico o pruebas de laboratorio de que este delirio es consecuencia de una condición médica, intoxicación o retiro de un medicamento.<sup>12</sup> Para realizar el diagnóstico de delirio, el paciente debe de tener los cuatro criterios según el DSM-IV (*Manual diagnóstico y estadístico de desórdenes mentales*, cuarta edición):<sup>13</sup>

1. Alteración de la conciencia con reducción de la capacidad para centrar, mantener o dirigir la atención.
2. Cambio en las funciones cognitivas (como deterioro de la memoria, desorientación, alteración del lenguaje) o presencia de una alteración perceptiva que no se explica por una demencia previa o en desarrollo.
3. La alteración se presenta en un corto período de tiempo (habitualmente en horas o días) y tiende a fluctuar a lo largo del día.
4. Demostración, a través de la historia, de la exploración física y de las pruebas de laboratorio, de intoxicación por una sustancia o el consumo de medicamentos.

El delirio se clasifica como hipoactivo, hiperactivo o mixto.

El delirio postoperatorio es un síndrome orgánico cerebral que se desarrolla en los primeros días del postoperatorio, ocurre después de la emersión de la anestesia y por definición no tiene una etiología identificable y se presenta entre las 24 a 72 hrs después de a cirugía.<sup>12</sup> Se puede presentar en cualquier paciente pero los de edad avanzada son más susceptibles, hasta 30% de los pacientes geriátricos admitidos al hospital desarrollan esta complicación.<sup>10</sup> En los pacientes mayores sometidos a cirugía, aproximadamente 10% desarrollará delirio postoperatorio, este total se puede elevar hasta 30%-65% dependiendo del tipo de cirugía como la reducción de fractura de cadera, cirugía cardíaca o de urgencia.<sup>4</sup> En el caso de la cirugía urológica los reportes sobre la incidencia de esta complicación son escasos, se reporta de 8.8% por debajo de lo reportado para el deliro postoperatorio.<sup>11</sup>

Es importante identificar esta complicación debido a que ésta tiene una mortalidad de 6 a 18%.<sup>10</sup> Cuando se sospeche que un paciente presenta delirio se debe realizar una evaluación de la función cognitiva a través de pruebas como el "Test Mental Abreviado" o el "Mini Examen del Estado Mental", sin embargo estas no son útiles cuando se trata de realizar en diagnóstico diferencial entre delirio y otras causas de alteraciones cognitivas.<sup>10</sup> La acción más importante a tomar una vez que se ha identificado es tratar de diagnosticar la causa precipitante.<sup>10</sup>

Existen pacientes que se encuentran en mayor riesgo de presentar delirio. Los factores varían dependiendo de la población (médica) son: enfermedad severa, demencia, fragilidad física, alteraciones visuales, polifarmacia, historia de consumo excesivo de alcohol, alteraciones en la función renal. En población quirúrgica: dolor no tratado o mal controlado, depresión, privación del sueño, anemia, hipoxia, pobre nutrición, deshidratación, alteraciones electrolíticas, inmovilización, alteraciones de la visión u oído, retención urinaria o constipación. En pacientes sometidos a cirugía urológica no se han especificado factores de riesgo, aunque un estudio reportó una ligera tendencia para presentar delirio en aquellos pacientes con una o dos comorbilidades, mayor edad, pacientes con historia previa de delirio y aquellos con hipotensión transoperatoria.<sup>11</sup> Este estudio se realizó en 90 pacientes y carece del poder suficiente para alcanzar una significancia estadística, sin embargo es de los pocos estudios que se diseñaron para buscar factores de riesgo en cirugía urológica.

Una vez identificados los pacientes en riesgo de desarrollar delirio postoperatorio, la única intervención que ha demostrado disminución en la incidencia de éste es la consulta proactiva con el geriatra<sup>12</sup> y un protocolo dirigido a eliminar los factores de riesgo: fomentar la movilidad, asegurar un adecuado ma-

nejo del dolor, tener disponible los auxiliares auditivos y/o visuales, mantener al cuidador familiar involucrado, evitar constipación, promover un patrón de sueño, mantener un adecuado aporte de oxígeno y mantener un adecuado estado de hidratación.<sup>10</sup> El tratamiento farmacológico del delirio solo se recomienda en caso de comportamiento peligroso o angustia excesiva (alucinaciones o agitación). Se recomienda utilizar solo un fármaco, a la menor dosis y realizar incrementos cada dos horas si es necesario. El fármaco de elección es el haloperidol si es vía oral 0.5 mg hasta cada dos horas hasta una dosis de 5 mg dependiendo de la severidad de los síntomas psicóticos o de intranquilidad.<sup>10</sup> Si el haloperidol se administra por vía intravenosa la dosis es de 0.5 a 1 mg cada 10-15 min hasta controlar los síntomas. Se debe titular con mucho cuidado la dosis para evitar sobre sedación y efectos secundarios ya que la vida media de este fármaco es de hasta 72 horas.<sup>12</sup> En pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy se puede utilizar lorazepam 0.5-1 mg vía oral, intramuscular o intravenosa hasta cada dos horas máximo 3 mg en 24 horas. La sedación se debe de reevaluar continuamente y suspender en 24 a 48 horas.<sup>10</sup> La restricción física no se recomienda excepto en casos severos y sólo como medida transitoria mientras el manejo farmacológico se completa.<sup>12</sup>

### *Disfunción cognitiva postoperatoria*

Es un síndrome donde se produce una alteración de la función cognitiva prolongada después de una cirugía, con limitaciones en la memoria, habilidad intelectual y en la ejecución de las funciones (aprendizaje, percepción habilidades verbales y pensamiento abstracto);<sup>4,5</sup> ésta puede durar semanas o inclusive meses pero es distinto al delirio o demencia. Se puede presentar en algunos pacientes como pérdida leve de la memoria mientras otros se ven afectados seriamente en la capacidad de concentración, capacidad para procesar información o para resolver actividades poco complicadas.<sup>4</sup>

A diferencia de los criterios establecidos para el diagnóstico de delirio postoperatorio en el ICD-10 o DSM-IV (*Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales*, cuarta edición), para esta entidad no están definidos, lo que la hace difícil de diagnosticar y conocer su incidencia real.

No existe una sola prueba que pueda medir la función cognitiva de manera aceptable, por lo que si existe sospecha, se debe solicitar una evaluación neuropsicológica para su diagnóstico y siempre se tiene que comparar con una prueba obtenida de manera preoperatoria.<sup>4</sup> Algunas de las pruebas más comúnmente utilizadas son: la prueba de memoria lógica, memoria de una lista de palabras del CERAD, prueba de vocabulario de Boston, pruebas de fluidez verbal categoriales, prueba de amplitud de dígitos, prueba del trazo y

prueba de símbolos por dígitos.<sup>5</sup> Siempre se debe contar con una prueba preoperatoria y la evaluación postoperatoria se debe de realizar en el momento que se observe menos interferencia por el uso de opioides, alteraciones de sueño o dolor porque estas producen por si mismas alteraciones cognitivas.<sup>4</sup>

Se ha observado que esta entidad incrementa la mortalidad y el riesgo de dependencia socioeconómica del paciente. La incidencia es difícil de determinar, pero en pacientes mayores es alta, cerca de 25% en los días 2° y 10° postoperatorio con una resolución gradual (10% en tres meses, 5% a seis meses y 1% en un año).<sup>5</sup> La prevalencia de la disfunción cognitiva postoperatoria (DCPO) varía entre 10 a 80% en pacientes sometidos a colocación de puentes coronarios.<sup>4</sup> En un inicio se pensó que esta disfunción se asociaba a embolia, aterosclerosis o a isquemia intraoperatoria, pero no parece estar asociada al uso de circulación extracorpórea, hipoxemia o hipotensión.

Su etiología se desconoce<sup>4</sup> pero se ha teorizado que esta disfunción está asociada a estrés sistémico inducido por el procedimiento, reacciones a la inflamación local, alteraciones en la homeostasis hormonal o toxicidad directa de los agentes anestésicos.<sup>4</sup> Se ha observado que pacientes que desarrollan DCPO niveles elevados de proteína S-100B, el cual es un biomarcador de lesión cerebral en cirugía abdominal, vascular y de cadera.<sup>4</sup> Un estudio de experimentación en ratas mostró que los anestésicos in-

halados (en ausencia de cirugía) tienen efectos sostenidos sobre la formación de la memoria y es capaz de inducir cambios degenerativos a nivel celular,<sup>4</sup> sin embargo este efecto tóxico es menos evidente a nivel clínico.<sup>5</sup> Las últimas investigaciones sugieren que tanto el DCPO como el delirio son formas prodrómicas de la enfermedad de Alzheimer, pero la evidencia es inconclusa.

### Complicaciones cardiovasculares y pulmonares

Dentro de las principales complicaciones pulmonares están las atelectasias y la neumomía, debidas a una disminu-

ción en la complianza de la pared torácica, alteraciones en la función ciliar del epitelio y a una disminución en la fuerza de la musculatura.<sup>16</sup> Si a estos cambios sumamos otros factores de respiración superficial como el dolor postoperatorio, inmovilización y reposo prolongado es casi seguro que se presente alguna complicación; por lo que debemos optar por modalidades de expansión pulmonar como fisioterapia pulmonar, espirometría incentiva, ejercicios respiratorios o inclusive presión positiva continua, con el objetivo de revertir el colapso alveolar e incrementar la capacidad residual funcional.<sup>8</sup>

### Referencias bibliográficas

1. Fuente: Sitio del INEGI en Internet: [www.inegi.org.mx](http://www.inegi.org.mx)
2. Hamel, MB, et al. "Surgical Outcomes for Patients Aged 80 and Over: Morbidity and Mortality from Major Non-Cardiac Surgery". *Journal of the American Geriatrics Society* 53.3 (2005): 424-429.
3. Gravenstien D. "Transurethral resection of the prostate (TURP) syndrome: a review of the pathophysiology and management". *Anesth Analg* 1997; 84(2): 438-46.
4. Strom C., Ramussen L.S., Siebe F.E. "Should general anaesthesia be avoided in the elderly?" *Anaesthesia*. 2014; 69: 35-44.
5. Halaszynski T., "Influences of the Aging Process on Acute Perioperative Pain Management in Elderly and Cognitively Impaired Patients". *Ochsner J*. 2013; 13: 228-247.
6. Bettelli G. "Preoperative evaluation in geriatric surgery: comorbidity, functional status and pharmacological history". *Minerva Anesthesiol*. 2011; 77: 637-46.

7. Chow W.B., Rosenthal R.A., Merkow R.P., et al. "Optimal Preoperative Assessment of the Geriatric Surgical Patient: A Best Practices Guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society". *J Am Coll Surg*. 2012; 215: 453-466.
8. Sieber F.E., Barnett S.R. "Preventing Postoperative Complications in the Elderly". *Anesthesiol Clin*. 2011; 29: 83-97.
9. Yang R., Wolfson M., Lewis M.C. "Unique Aspects of the Elderly Surgical Population: An Anesthesiologist's Perspective". *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2011; 2: 56-64.
10. Potter J.M., George J., "The prevention, diagnosis and management of delirium in older people: concise guidelines". *Clin Med*. 2006; 6: 303-8.
11. Tognoni P., Simonato A., Robutti N., et al. "Preoperative risk factors for postoperative delirium (POD) after urological surgery in the elderly". *Arch Gerontol Geriatr*. 2011; 52: e166-e169.
12. Deiner S., Silverstein J.H. "Postoperative delirium and cognitive dysfunction". *Br J Anaesth* 2009; 103: 141-146.
13. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR)*. American Psychiatric Association. 2000. 4th Edition.
14. Dewan S.K., Zhen S.B., Xia S.J., "Preoperative geriatric assessment: Comprehensive, multidisciplinary and proactive". *Eur J Intern Med*. 2012; 23: 487-494.
15. Smetana S.K., Conde M.V., "Preoperative Pulmonary Update". *Clin Geriatr Med*. 2008; 24: 607-24.
16. Sprung J., Gajic O., Warner D.O., "Review article: Age related alterations in respiratory function - anesthetic considerations". *Can J Anaesth*. 2006; 53: 144-57.
17. Lawrence V.A., Crnell J.E., Smetana G.W. "Strategies to Reduce Postoperative Pulmonary Complications after Noncardiothoracic Surgery: Systematic review for the American College of Physicians". *Ann Intern Med*. 2006; 144: 596-608.

# Terapia nutricia para el paciente con cáncer de próstata

NIMBE TORRES Y TORRES  
NATALIA VÁZQUEZ MANJARREZ  
ADRIANA GABRIELA FLORES LÓPEZ  
ARMANDO ROBERTO TOVAR PALACIO

**E**l cáncer de próstata es el tumor maligno más frecuente del género masculino mayor de 50 años. El riesgo de padecerlo incrementa con la edad aunado a otros factores de riesgo como son la raza, las dietas altas en grasas saturadas y los antecedentes familiares.

En México es la tercera causa de muerte después de enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). De los tumores malignos es la primera causa de muerte con una tasa de mortalidad de 13 por cada 100,000 habitantes.<sup>1,2</sup>

En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT 2012), se reporta que el porcentaje de hombres mayores de 60 años que se realizó un antígeno prostático como estudio preventivo de cáncer de próstata fue de 9.5% y únicamente 2.5% de los hombres mayores de 20 años se hizo la prueba de tacto rectal.<sup>3</sup>

## Nutrición y la etiología del cáncer de próstata

### *Balance energético*

La asociación entre la ingesta dietaria y el cáncer ha sido ampliamente estudiada. En el estudio conocido como el Baltimore Longitudinal Study of Aging<sup>4</sup> se evaluó la asociación entre la ingesta de energía y la incidencia de cáncer de próstata. En este estudio se encontró una razón de momios de 3.79 (IC 95%, 1.52 a 9.48, P=0.002) lo que sugiere que a mayor consumo de energía mayor será el riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Por otro lado, el Índice de Masa Corporal (IMC; kg/m<sup>2</sup>) ha sido propuesto como un factor que contribuye tanto al desarrollo como al índice de mortalidad de esta patología. En diversos estudios como el Health AARP Diet,

Health Study y el Health Professionals Follow Up Study se ha reportado que los hombres con diagnóstico de cáncer de próstata y un  $IMC \geq 30$  kg/m<sup>2</sup> tienen un mayor riesgo de mortalidad que aquellos con un peso adecuado.<sup>5</sup> Sin embargo, existen también estudios que han dejado de lado al IMC como indicador pronóstico de supervivencia.<sup>4</sup>

A pesar de lo anterior, es de claro conocimiento que el incremento del tejido adiposo juega un papel determinante en el desarrollo de diversas anomalías en las vías metabólicas que contribuyen a la patogénesis y progresión del cáncer de próstata. El estudio realizado por Zadra, *et al.*, mostró que en conjunto con la aparición del Síndrome Metabólico, las células epiteliales de la próstata a su vez sufren cambios metabólicos. Entre éstos se incluye la disminución de la lipogénesis de-novo de las células epiteliales lo cual promueve la tumorigénesis. Por otro lado se ha asociado la actividad de la enzima reguladora de la homeostasis de energía adenosinmonofosfato cinasa (AMPK) y con el crecimiento celular lo que podría representar un vínculo entre la homeostasis energética y el cáncer.<sup>6</sup>

Se ha sugerido que la restricción dietaria inhibe la carcinogénesis tanto espontánea como inducida experimentalmente. Los posibles mecanismos de inhibición incluyen: 1) pérdida de peso, a través de la cual la proliferación celular disminuye, 2) disminución de la temperatura corporal lo cual reduce el daño

al DNA generado por la temperatura, y 3) incremento de la actividad antioxidante.<sup>7</sup> Sin embargo, en estudios realizados en animales, la restricción crónica de energía entre 15% y 30% durante 12 meses no mostró tener efecto protector contra el cáncer de próstata.<sup>8</sup>

Por otro lado la actividad física y el ejercicio disminuyen la concentración de hormonas que podrían ser mitogénicas como el factor de crecimiento similar a la insulina-1(IGF-1), de insulina, testosterona, estradiol y de la globulina que une a las hormonas sexuales. Lo anterior reduce la interacción con los receptores epiteliales y por lo tanto la aparición de cánceres asociados a hormonas entre ellos el cáncer de próstata.<sup>9</sup>

## Macronutrientos

Existen muchos indicios sobre la relación entre la cantidad de macronutrientos (hidratos de carbono, proteínas y lípidos) presentes en la dieta y el desarrollo de diferentes tipos de cánceres. Diversos estudios han relacionado la ingesta dietaria con el desarrollo de síndrome metabólico y a su vez con el cáncer de próstata. Se ha propuesto que el uso de dietas diseñadas para el control de la hiperinsulinemia en el síndrome metabólico podría disminuir el riesgo a padecer cáncer de próstata. En el estudio de Tychmuk, *et al.*, se expusieron células de cáncer de próstata al suero de pacientes que siguieron una dieta

baja en grasas y un plan de ejercicio. Se observó una reducción del crecimiento de células de cáncer de próstata(LNCaP) dependientes de andrógenos en 35%.<sup>10</sup>

La relación entre la hiperinsulinemia y el cáncer de próstata en parte depende de la disminución de la concentración de SHBG (globulina que une a las hormonas sexuales) así como el incremento de la circulación del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1).

Por otro lado, la concentración de las proteínas que unen al IGF-1 (IGFBP-1) se ven también disminuidas. En el estudio realizado por Ngo, *et al.*, buscaron la asociación entre la proliferación celular y la concentración de IGF-1 y de IFGBP-1 en respuesta a una dieta baja en grasa y ejercicio. Los autores concluyen que el IGF-1 estimula la proliferación de las células de cáncer de próstata e inhibe la apoptosis.<sup>11</sup> Con la finalidad de discriminar el efecto del ejercicio de la dieta y ejercicio en la proliferación de células cancerígenas prostáticas, Barnard, *et al.*, expuso a células LNCaP al suero de individuos sanos sin intervención dietaria comparando los resultados obtenidos con aquellos resultantes del estudio de Tychmuk. En éste estudio se concluye que la concentración tanto de insulina como de IGF-1 es mucho menor en las células expuestas al suero de aquellos sujetos que siguieron tanto el plan de alimentación como el plan de ejercicio.<sup>12</sup>

En cuanto al consumo de hidratos de carbono, el estudio realizado por Venkateswaran 2007, compara el volumen tu-

moral en ratones inyectados con células humanas LNCaP de cáncer de próstata y alimentados con dos tipos de dieta (alta en hidratos de carbono-alta en grasa vs baja en hidratos de carbono-alta en grasas). Encontraron que el grupo de animales que consumía la dieta rica en hidratos de carbono y grasa tenía mucho mayor crecimiento tumoral que aquel que consumió la dieta baja en hidratos de carbono-alta en grasa (1695mm<sup>3</sup> vs 980mm<sup>3</sup> respectivamente). La concentración de IGF-1 fue 21.4% mayor que en el grupo que consumió la dieta baja en hidratos de carbono; se observó un patrón similar en la concentración de insulina sérica.

El consumo de proteína y su papel en el desarrollo del cáncer en humanos es difícil de estudiar ya que generalmente va de la mano con la ingesta de grasas. Sin embargo en el estudio realizado por Ho, W en ratones inyectados con células cancerosas SCCVII se comparó la velocidad de crecimiento tumoral entre una dieta baja en hidratos de carbono y rica proteína vs dieta occidental (alta en proteína e hidratos de carbono). Los resultados mostraron un crecimiento de mayor lentitud en el grupo de ratones que consumió la dieta baja en hidratos de carbono y rica en proteína en comparación del grupo con la dieta occidental. Así mismo, no se observaron diferencias significativas en la ganancia de peso entre grupos. Adicionalmente se observó una menor concentración de glucosa sérica, insulina y lactato.<sup>13</sup>



## Quimioprevención del cáncer de próstata con nutrientes y suplementos

La quimioprevención se define como el uso específico de agentes naturales (dietarios) o sintéticos para prevenir, retrasar o alentar el proceso carcinogénico. En un principio debe ser una intervención no tóxica y costo-efectiva en una población con riesgo incrementado. La manera más simple de la quimioprevención primaria es el uso de suplementos alimenticios sin cambios en el estilo de vida ni hábitos alimenticios.<sup>14</sup>

### *Selenio y vitamina E*

El selenio es un elemento esencial que se encuentra en vegetales, granos, carne roja, pescado, puerco y el huevo. El selenio forma parte de varias enzimas antioxidantes que juega un papel importante en la prevención del daño celular (glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa). La razón por la cual se usa el selenio como un agente de quimioprevención viene del Estudio Clínico de Prevención Nutricional del Cáncer (NPC, por sus siglas en inglés), en el cual se encontró de forma secundaria una reducción significativa de la incidencia de cáncer de próstata con un riesgo relativo (RR) de 0.51 (IC 0.29-0.87). La suplementación con selenio (200 µg/día) produjo un efecto protector al disminuir la incidencia de cáncer de próstata. El efecto protector solo se observó

en sujetos que mostraron valores de PSA por debajo de los rangos normales. En la actualidad no se recomienda el uso de suplementos de selenio, sino el de su consumo en alimentos como la carne, pescados, pollo, huevo y nueces de Brasil entre otros.

La vitamina E es liposoluble, esencial y con actividad antioxidante que se encuentra en semillas de girasol, almendras avellanas, cacahuates, huevo y algunos vegetales de hoja verde entre otros. El alfa-tocoferol es la forma más activa de la vitamina E y de mayor biodisponibilidad en tejidos humanos. La justificación del uso del alfa-tocoferol como agente de quimioprevención para el cáncer de próstata se basa en el estudio de prevención de cáncer Alfa-Tocoferol, Beta-Caroteno (ATBC). Los resultados del estudio mostraron una reducción significativa de 32% de la incidencia del cáncer de próstata en aquellos pacientes que se les daba 50 mg/día de alfa-tocoferol. Una elevada concentración de alfa-tocoferol sérico se asoció con una mejora en la supervivencia del cáncer de próstata. Sin embargo, el Estudio de prevención de Cáncer con Selenio y Vitamina E (SELECT), la suplementación con selenio y vitamina E no disminuyó el riesgo de presentar cáncer de próstata.<sup>15</sup>

### *Té verde*

Muchos de los efectos benéficos estudiados en el té verde provienen de los

polifenoles como las catequinas, que son antioxidantes que ayudan a proteger a las células del daño causado por los radicales libres. La catequina más activa del té verde es la epigallocatequina-3-galato (EGCG).

Algunos estudios sugieren que el té verde funciona como protector contra el cáncer de próstata más no con el tratamiento. Se ha visto que el EGCG bloquea el efecto estimulante de los andrógenos en células tumorales de próstata en humanos, disminuyendo su dispersión y promoviendo la apoptosis.

Bettuzzi, *et al.*,<sup>16</sup> demostraron que el consumo diario de té verde puede disminuir hasta 10 veces la tasa de progresión de una neoplasia intraepitelial prostática (una condición pre-cancerígena) a cáncer de próstata. Este estudio fue respaldado por la Universidad Estatal de Louisiana, la cual realizó un ensayo clínico probando la eficacia de un suplemento que contiene polifenoles antioxidantes encontrados en el té verde en 16 pacientes en espera de prostatectomía. Se administraron cuatro cápsulas del suplemento diariamente por un periodo de 34 días. Se observó una reducción alrededor de 30% de los biomarcadores metastásicos.

### *Lycopeno*

Es un carotenoide que no tiene vitamina A, que se encuentra en alimentos como el jitomate, guayaba sandía, toronja y papaya. Se encuentra más biodisponi-

ble cuando está en alimentos procesados como la salsa de jitomate. Su alta actividad antioxidante parece tener propiedades anticancerígenas.

Estudios epidemiológicos han demostrado que el alto consumo de jitomate y sus derivados reducen de forma significativa el riesgo de padecer cáncer de próstata. El consumo de 2-4 raciones a la semana de jitomate reduce el riesgo de padecer cáncer de próstata por 26%. Además, se encontró que a mayor concentración plasmática de licopeno había un menor riesgo de padecer cáncer de próstata y esto se hacía más evidente en individuos con más de 65 años antecedentes heredofamiliares. En otro estudio se encontró que individuos con cáncer de próstata tienen significativamente menor concentración de licopeno plasmático que los individuos controles. En un estudio realizado con cultivos celulares de células humanas de cáncer de próstata y hepatocitos de ratones, se mostró que después de un tratamiento de 48-72 hrs con polifenoles agliconados del jitomate (quercetina, kampferol, naringerina) inhiben la proliferación celular en ambas líneas celulares en una forma dosis dependiente (10-50  $\mu\text{mol/L}$ ) sin tener efectos citotóxicos; no así con las formas glucosiladas de los polifenoles. El licopeno es el carotenoide más abundante en la próstata. Se ha demostrado que los fitoquímicos del jitomate alteran el metabolismo xenobiótico; el licopeno induce significativamente la fase I enzi-

mática como las enzimas dependientes del citocromo P450 de una forma dosis-dependiente e incrementa la quinona reductasa (QR) hepática (fase II enzimática). Esta clase de enzimas es importante para eliminación de sustancias tóxicas y carcinógenas del organismo. En diferentes estudios se ha demostrado que el consumo de tomate y sus derivados reducen IFG-1 lo que disminuye la proliferación y la resistencia apoptótica de células tumorales de forma significativa.<sup>17</sup>

### *Soya*

En un estudio cruzado internacional se obtuvieron datos de 42 países, donde se mostró que los productos derivados de la soya tienen un efecto protector contra el cáncer de próstata en relación a otros productos.<sup>18</sup> La soya puede ser procesada en gran variedad de productos como leche de soya, miso, tofu, harina de soya y aceite. A excepción del aceite de soya, los otros productos presentan fitoestrógenos, siendo los más importantes las isoflavonas genisteína, daidzeína y gliciteína. El consumo de isoflavonas puede tener efecto sobre el cáncer de mama y de próstata. Las isoflavonas se consumen principalmente como glucósidos siendo los principales la daidzina y la genistina que son termoestables y que sobreviven al cocimiento. En el tracto digestivo son metabolizados por las enzimas de la microbiota para producir las agliconas, genisteína y daidzeína que son las formas

que pueden ser transportadas a través del enterocito. La microbiota intestinal puede metabolizar la daidzeína a equol que es un potente fitoestrógeno.

La microbiota juega un papel importante en la producción de equol tras el consumo de soya. El equol es producido exclusivamente por una bacteria denominada NATTS (clasificada dentro de la familia de las Coriobacteriaceae) que convierte la daidzeína en este producto, esta bacteria no siempre se encuentra en la microbiota intestinal de los individuos. En individuos japoneses la frecuencia de esta bacteria es mayor que en poblaciones europeas o americanas. Con esto, el riesgo de CaP es menor en los hombres que son capaces de degradar esta isoflavona. Esta biotransformación tiene una alta variabilidad interindividual. Las isoflavonas le dan a la soya una gran actividad antioxidante, antimicrobiana y antifúngica. Se ha demostrado que la genisteína regula muchas vías que involucran el crecimiento y la proliferación de las células de cáncer de próstata. El equol es 10 veces más potente que su precursor la daidzeína en el retraso del crecimiento de cáncer de próstata. Sin embargo hay que tomar en cuenta que solamente 40% de la población tiene la capacidad de transformar la daidzeína a equol.<sup>19</sup>

### *Genisteína y cáncer de próstata.*

La evidencia sugiere que el consumo de una dieta rica en soya en la población asiática se asocia con baja incidencia

al cáncer de próstata. Además de su actividad antioxidante, las isoflavones pueden reducir la aparición de cáncer de próstata a través de los siguientes mecanismos: inhibición de protein tirosin cinasas, incluyendo al receptor del factor de crecimiento epidermal, inhibición de las cinasas de tirosinas src, inhibición de las topoisomerasas, así como sus actividades estrogénicas y antiestrogénicas y la actividad antiangiogénica. La genisteína también puede arrestar el ciclo celular induciendo apoptosis. A continuación se describe en detalle algunos de estos mecanismos.

#### *Mecanismos de acción de la Genisteína*

1. *Efecto de la genisteína sobre las hormonas esteroideas y sus receptores.* La genisteína puede disminuir la concentración de andrógenos (testosterona, androsterona y androstenodiona) y disminuye la relación testosterona/estradiol regulando a la baja al receptor de andrógenos. Esto reduce la expresión de genes específicos, particularmente del antígeno prostático. Además, la genisteína interfiere con enzimas claves como la  $5\alpha$  reductasa y la  $17\beta$  hidroxisteroide oxidoreductasa involucradas en la síntesis de hormonas esteroideas disminuyendo la capacidad proliferativa de las células cancerígenas (figura 1). La genisteína compite con los estrógenos por su receptor modulando la función de este. Por lo
2. *Inhibición del crecimiento de la célula cancerígena.* Uno de los componentes más importantes involucrados en el control de crecimiento celular y de diferenciación son los receptores de factores de crecimiento con actividad de tirosina cinasa. Así, la alteración en la expresión de receptores de la familia de erbB como el receptor del factor de crecimiento epidermal (EGFR o ErbB-1), es un evento común en el cáncer de próstata lo que sugiere que estos receptores podría ser un blanco para la quimioprevención y tratamiento de este tipo de cáncer. De forma interesante, se ha demostrado que la genisteína actúa como un inhibidor de Erb-1 en la línea celular DU-145 de cáncer de próstata. Este efecto se ha observado en otras líneas celulares, como la PC3 y la LNCaP. Esto indica que la genisteína inhibe el crecimiento de células tumorales de cáncer de próstata.
3. *Arresto celular.* La progresión del ciclo celular está regulada por la activación e inactivación de una serie de cinasas dependientes de ciclinas (CDKs, por sus siglas en inglés). Las CDKs y las ciclinas son los reguladores del ciclo celular que permitan que la célula pase de la fase G1 a la fase S y de la G2 a la fase M. La genisteína interfiere con los reguladores de la progresión del ciclo celular causando su arresto.

Se ha sugerido que el tratamiento de células LNCaP con concentraciones fisiológicas de genisteína resulta en el arresto celular en la fase G1 a través de la regulación a la alta de los inhibidores de CDK p21<sup>WAF1</sup> y p27<sup>KIP1</sup> que son reguladores negativos del ciclo celular. Así mismo, se ha observado un arresto de la transición G2/M mediante la regulación a la baja de la ciclina B1, la cual promueve la división celular y la regulación a la alta de los inhibidores p21 y p27. Esta información sugiere que la genisteína arresta el ciclo celular.

4. *Apoptosis* o muerte celular programada, la llevan a cabo principalmente las proteasas denominadas caspasas. Existen dos familias de caspasas en base a la longitud de su prodominio amino terminal. El estímulo apoptótico inicia con el agrupamiento de proteínas adaptadoras que permiten que las caspasas<sup>1,2,4,5,8,9 y 10</sup> se acerquen unas a otras para promover la activación transcatalítica de estas. Estas caspasas ya activadas activan a su vez a otra serie de caspasas efectoras<sup>3,6 y 7</sup> que activan a proteínas involucradas en el ciclo celular y en la reparación del DNA. El tratamiento de células de cáncer de próstata PC3 con genisteína activa a la caspasa 3 y por lo tanto promueve su muerte celular. Así mismo las caspasas son reguladas por las proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAP), entre las cua-

les se encuentra la Bcl-2 y por proteínas propapóticas como la Bax, Bak y BH3. Se ha observado que la genisteína regula la expresión a la alta de Bax mientras que disminuye la expresión de Bcl-2 lo cual resulta en apoptosis. Otro mecanismo a través del cual la genisteína puede estimular la apoptosis es mediante la inhibición de la proteína Akt cinasa. Esta proteína inhibe la apoptosis y promueve la proliferación celular por lo que su inactivación resultaría en muerte celular.

Diversos estudios han indicado que la genisteína actúa como un modulador del factor de transcripción nuclear- $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ) en líneas celulares de cáncer de próstata. El factor NF- $\kappa\beta$  participa en una amplia gama de procesos biológicos como la respuesta inmune e inflamatoria, procesos de desarrollo y crecimiento celular. Su actividad está estrechamente regulada por la interacción con proteínas inhibidoras  $\kappa\beta$  (I $\kappa\beta$ ). En la mayoría de las células, NF- $\kappa\beta$  se encuentra unido a I $\kappa\beta$  formando un complejo proteico inactivo en el citoplasma. Cuando la célula recibe señales extracelulares, por ejemplo de citocinas proinflamatorias, toxinas de bacterias o virus, el complejo NF- $\kappa\beta$ -I $\kappa\beta$  se separa de la proteína inhibidora permitiendo su translocación al núcleo para unirse al ADN y así activar la expresión de genes que protegen a la célula de la apoptosis.

La genisteína promueve la apoptosis celular modulando la actividad de NF- $\kappa$ B de dos maneras: inhibiendo la unión del NF- $\kappa$ B al DNA e impidiendo la translocación del factor de transcripción al núcleo mediante la inhibición de la fosforilación de I $\kappa$ B.

5. *Efecto en la angiogénesis y metástasis.* El crecimiento progresivo y metástasis de las células tumorales depende del desarrollo de la vasculatura que esta determinado por el balance de diversas moléculas reguladoras. Las células de cáncer hacen uso de los mecanismos angiogénicos para así reclutar su propio abastecimiento de oxígeno y nutrientes. Se han encontrado niveles elevados de factores proangiogénicos como VEGF y de interleucina 8 en las células de cáncer prostático, sin embargo esto no se ha observado en la hiperplasia prostática benigna o en células normales. Además, se ha encontrado que las células cancerígenas estimulan la angiogénesis a través del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Los estudios realizados con el tratamiento de genisteína, usando microarreglos, han mostrado una regulación a la baja de TGF- $\beta$ , lo que sugiere que la regulación de la angiogénesis podría ser otro blanco potencial para este iso-

flavonoide. Así mismo se ha reportado que la genisteína puede regular la metástasis del cáncer de próstata a través de la expresión de la metaloproteínasa de la matriz 9 (MMP9). Sin embargo, el mecanismo por el cual la genisteína pudiera regular la metástasis de cáncer de próstata aún no es concluyente.<sup>20</sup>

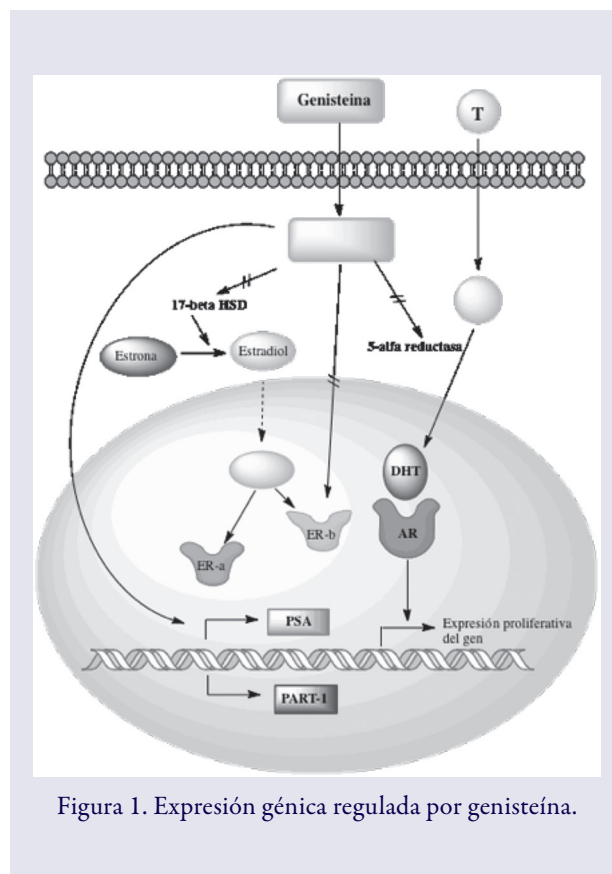


Figura 1. Expresión génica regulada por genisteína.

### Crucíferas

Se han realizado estudios epidemiológicos que demuestran una asociación entre el alto consumo de verduras crucíferas y la reducción del riesgo a padecer cáncer de próstata. El indol-3-carbonil (I3C) es un fitoquímico común en las crucíferas que ha demostrado inhibir la carcinogénesis en experimentos en animales. El I3C se produce de forma natural en una gran variedad de plantas incluyendo varios miembros de la familia de las crucíferas, en especial del género *Brassica*. El I3C es biológicamente activo y es fácilmente convertido *in vivo* en 3,3'-diindolimetano (DIM). El género *Brassica* contribuye al aporte de glucosinolatos que se encuentran en todos los tipos de col, brócoli, coliflor y coles de bruselas.

Todos los glucosinolatos comparten un mismo esqueleto básico común que contiene un grupo de glucosilo, una cadena lateral y un residuo de oxima sulfonato pero difieren en la cadena lateral. El glucosinolato más frecuente que posee una cadena de indol es la glucobrasina la cual al hidrolizarse produce I3C. Bajo condiciones ácidas del estómago el I3C forma DIM. El I3C inhibe el crecimiento de células cancerígenas de próstata, pecho, colon y cervicouterino. Se ha demostrado que el I3C y el DIM inhiben el crecimiento de las células PC3 de cáncer de próstata. I3C a una concentración 60  $\mu\text{mol/L}$  y la de DIM a 30  $\mu\text{mol/L}$  inhiben significativamente el crecimiento de las PC3. Cuando estas células se incuban con una concentra-

ción de I3C de 60-100  $\mu\text{mol/L}$  se induce la apoptosis. Se ha demostrado que una concentración de I3C de 60  $\mu\text{mol/L}$  inhibe la unión del factor de transcripción NF- $\kappa\text{B}$  con regiones específicas del ADN. El NF- $\kappa\text{B}$  juega un papel importante en muchos procesos fisiológicos en la señalización celular, se puede activar por diferentes estímulos incluyendo la carcinogénesis, promotores tumorales, estrés, endotoxinas, inductores de apoptosis, infecciones y citosinas. Por lo que se sugiere que esta inhibición puede ser otro mecanismo molecular por el cual I3C inhibe la proliferación celular e induce la apoptosis.<sup>21</sup>

### Implicaciones nutrimentales del cáncer de próstata

#### *Efectos secundarios de fármacos que pueden alterar el estado de nutrición de los pacientes*

Dentro de los fármacos aprobados para el tratamiento de cáncer de próstata por la Food and Drug Administration (FDA) la mayoría trae consigo efectos secundarios que pueden afectar el estado nutricional del individuo. A continuación se muestra en la tabla 1 el efecto secundarios asociados al consumo de fármacos utilizados para el tratamiento de cáncer de próstata.<sup>22</sup>

Cuando el tratamiento incluye el uso de prednisona se recomienda la prescripción de dietas bajas en sodio, altas en potasio o altas en calcio. Así mismo en caso de ser necesario se debe de considerar el uso suplementos alimenticios que contengan calcio y potasio.

Tabla 1. Los efectos secundarios asociados al consumo de fármacos específicos

Fármaco	Diarrea	Vómito	Nausea	Pérdida de apetito	Estomatitis	Cambio en el sentido del gusto	Pérdida de peso	Ganancia de peso
Acetato de abiraterona	X		X	X	X			
Cabazitaxel	X	X	X	X	X	X	X	
Degarelix	X		X					X
Denosumab		X	X					
Docetaxel	X	X	X			X		
Enzalutamida	X							
Acetato de leuporida		X	X				X	X
Prednisona		X						X
Sipuleucel-T			X					

## Tratamiento nutricional del paciente con cáncer de próstata

### *Evaluación del estado de nutrición*

La evaluación del estado de nutrición de cualquier individuo se basa en el análisis antropométrico, bioquímico, clínico y dietético. Sin embargo hay algunos de estos parámetros que en un paciente con cáncer se deben de evaluar de forma diferente o se tiene que tomar en consideración diferentes condiciones de la patología.

La antropometría es una técnica que se utiliza para evaluar el estado de nutrición de individuos según sus dimensiones físicas y su composición corporal. Los indicadores que habitualmente se usan son el peso, talla, circunferencias de cintura, cadera y de brazo, pliegues cutáneos y anchuras óseas. Dentro de estos indicadores, el peso puede ser



el más variable de todos los indicadores ya que el edema o la deshidratación pueden hacer que este cambie con facilidad. Es por esto indispensable tomar en cuenta a la hora de su evaluación los resultados de un examen físico para corroborar que no se presente alguna de

estas condiciones. En pacientes con cáncer, la pérdida o mantenimiento del peso puede ser determinante para la supervivencia del individuo (tabla 2). Una pérdida significativa se considera mayor o igual a 10% en un lapso de tres meses.<sup>23</sup>

$$\text{Porcentaje de cambio de peso} = \frac{(\text{peso habitual (kg)} - \text{peso actual (kg)})}{(\text{peso habitual (kg)})} \times 100$$

Tabla 2. Cambio de peso significativo

Tiempo	Pérdida de peso significativa (%)	Pérdida grave de peso (%)
1 semana	1-2	>2
1 mes	5	>5
3 meses	7.5	>7.5
6 meses	10	>10

Los indicadores bioquímicos evalúan el estado de nutrición a través de la reserva de nutrientes, su concentración plasmática o su excreción, además de pruebas funcionales. La albúmina,

transferrina, prealbúmina y la proteína que enlaza al retinol, son proteínas que se usan para determinar la evaluación del estado de nutrición y predecir el riesgo a sufrir complicaciones (tabla 3).<sup>23</sup>

Tabla 3. Diferentes concentraciones de proteínas séricas

Indicador	Normal	Disminución leve	Disminución moderada	Disminución grave
Albúmina (g/dL)	3.5-5.0	2.8-3.5	2.1-2.7	<2.1
Transferrina (mg/dL)	200-400	150-200	100-150	<100
Prealbúmina (mg/dL)	15.7-29.6	10-15	5-10	<5
Proteína que enlaza al retinol (mg/dL)	2.7-7.6	2-2.6	1.5-2	<1.5

Dentro de los indicadores clínicos es útil para pacientes con cáncer el uso de la Evaluación Global Subjetiva (EGS), que se deriva de la historia clínica y del examen físico que se realice del paciente. Se valoran factores como el cambio de peso, consumo de alimentos, presencia de síntomas gastrointestinales, capacidad funcional, estrés metabólico, pérdida de grasa subcutánea y masa muscular, presencia de edema y ascitis. Aunque esta evaluación se encuentra no solo para pacientes con cáncer, Ottery, *et al.*, realizó diversas modificaciones para utilizarse únicamente en

pacientes oncológicos. En esta, tanto el paciente como el profesional de la salud son los que completan la evaluación. Se le incorporó una calificación numérica del 0 al 4 para determinar el nivel de intervención nutricia que se requiere, las recomendaciones incluyen educación al paciente y familiares, tratamiento de síntomas, modificaciones en la dieta, administración de suplementos por vía oral, nutrición enteral o parenteral.<sup>24</sup>

Por último dentro de la evaluación dietética se debe de considerar las necesidades nutricionales de los pacientes. De forma general los re-

querimientos pueden calcularse de la siguiente manera:

- Proteína: 1.2-2.0 g/kg de peso corporal
- Energía: 25-35 kcal/kg de peso corporal

Ofrecer a un paciente una dieta con alto contenido energético y proteico ayuda a prevenir la pérdida de peso. Un profesional de la nutrición clínica puede desempeñar una función de vital ayuda para controlar los síntomas que acompañan al cáncer y su tratamiento.<sup>25</sup>

### Recomendaciones dietarias para sobrevivientes

#### *La función de la dieta y de la actividad física en sobrevivientes del cáncer de próstata*

Cada vez hay más evidencia sobre intervenciones del estilo de vida en las cuales al mejorar la alimentación, tener un control de peso y promover la actividad física se puede controlar los efectos adversos de los tratamientos de cáncer y la progresión de la enfermedad. Además del efecto potencialmente benéfico en la recurrencia del cáncer, una dieta saludable y la realización regular de actividad física puede contribuir a reducir las comorbilidades como la aparición de otros cánceres, enfermedades cardiovasculares, diabetes etcétera.<sup>26</sup>

### *Dieta*

Las recomendaciones dietarias se basan en limitar el consumo de alimentos densamente energéticos y ricos en sodio. El consumo de fruta, vegetales y granos enteros se recomienda.

Un estudio prospectivo aleatorio reciente hecho por Aronson, *et al.*, comparó una dieta baja en grasa por cuatro semanas con una dieta occidental en pacientes recién diagnosticados con cáncer, los resultados sugieren que las dietas bajas en grasa pueden inhibir la tasa de crecimiento de la respuesta hormonal de las células cancerígenas de próstata.<sup>27</sup>

El estudio realizado por Heymach, *et al.*, exploró los cambios en la concentración de citosinas y factores angiogénicos séricos en 161 hombres con cáncer de próstata aleatorizados en cuatro grupos de tratamiento: grupo control, dieta baja en grasa, dieta suplementada con linaza y dieta baja en grasa más linaza. La linaza es rica en lignina, polímero presente en las paredes celulares de los vegetales, la cual al ser metabolizada por la microbiota intestinal ésta es convertida en enteroligninas estrogénicas: enterodiol y enterolactona las cuales tienen la capacidad de reducir la viabilidad de la célula cancerígena prostática.<sup>28</sup> El estudio concluye que dietas bajas en grasa pueden reducir los niveles de factores angiogénicos específicos inflamatorios y sugiere que

la vía de NF-kB puede ser el mediador de estos. Por otro lado el estudio realizado por Demark-Wahnefried, *et al*, en el cual se compara los efectos de la suplementación con linaza (30g al día) con o sin dieta baja en grasa contra un grupo control que consumía su dieta habitual. La restricción de grasa en la dieta no se asoció de manera tan significativa con el crecimiento de células de cáncer de próstata a comparación de la suplementación con linaza.<sup>29</sup>

Una revisión realizada por Hori, *et al*,<sup>26</sup> remarca que hay evidencia que sugiere que el consumo de té verde, las isoflavonas, el licopeno, las crucíferas y los ácidos grasos poli-insaturados omega 3 es benéfico para la prevención y/o progresión del cáncer de próstata. Además encontraron evidencia que sugiere que una ingesta alta de grasas, carne roja y multivitamínicos podría estar asociada al desarrollo de cáncer de próstata, sin embargo, la evidencia no es concluyente.<sup>30</sup>

Se ha encontrado que una elevación de insulina causada por altos niveles de

glucosa en sangre aumenta el riesgo y estimula el rápido crecimiento de cáncer de próstata, ya que la insulina estimula al factor de crecimiento semejante a la insulina IGF1<sup>31,32</sup>. Debido a esto, se ha sugerido el consumo de dietas con alimentos de bajo Índice glucémico (IG), para mantener bajos niveles de glucosa e insulina en suero. El IG indica de forma numérica si los hidratos de carbono que se consumen llegan de forma rápida, moderada o lenta al torrente sanguíneo. Cuando el IG esta por arriba de 70 se dice que tiene un IG alto, si se encuentra entre 56 y 69 el IG es moderado y se dice que un alimento es de IG bajo cuando el valor es menor de 55.<sup>33</sup> No solo el IG sino también la cantidad de hidratos de carbono determinan el grado de absorción de los alimentos. Para medir los efectos de estos dos factores se desarrolló el concepto de carga glucémica. Actualmente existe en la literatura tablas que establecen el IG de los alimentos y su carga glucémica;<sup>34</sup> en la tabla 4 se muestran el IG y la carga glucémica de algunos alimentos.

Tabla 4. Índice glucémico y carga glucémica de diferentes alimentos

Alimento	Porción (g)	ig	CG
Corn Flakes	30	81	21
Special K	30	69	14
Pan blanco	30	70	10
Pan integral	30	71	9
Galletas de avena	25	54	9
Tortilla de harina	50	30	8
Tortilla de maíz	50	52	12
Espagueti hervido 5 min.	180	38	18
Arroz blanco	150	54	20
Frijoles negros	150	20	5
Nopal	100	7	0
Manzana	120	38	6
Sandía	120	72	4
Plátano	120	52	12
Uvas	120	46	8
Leche descremada	250	32	4
Yogurt sin grasa con edulcorante	200	24	3
Coca-Cola	250	63	16
Jugo de naranja	250	50	13

### *Actividad física*

La actividad física insuficiente trae consigo la pérdida de tono muscular y depleción así como la pérdida de la condición física del paciente, lo que podría llevar a la dificultad de realizar tareas cotidianas. Existe evidencia substancial de que la realización de actividad física puede ayudar a la mejora de síntomas relacionados al tratamiento como la fatiga. Existen además datos prometedores que sugieren que la actividad física después del diagnóstico mejora la supervivencia. Sin embargo el mecanismo preciso a través del cual la actividad física puede influenciar en la recurrencia de cáncer y la mortalidad no se ha establecido.

El Colegio Americano de Medicina del Deporte para pacientes con cáncer (ACSM, 2010), y de la Sociedad Americana de Cáncer han publicado diferentes guías de recomendación de actividad física para el paciente sobreviviente. Estas sugieren la realización de 30 a 60 minutos de actividad física moderada a vigorosa por lo menos cinco días a la semana. Todos los sobrevivientes de cáncer, incluso los que están bajo un tratamiento difícil deben de evitar el sedentarismo.<sup>35</sup>

Soliman, *et al*, definieron el mecanismo del efecto anticancerígeno directo del estilo de vida tomando muestras de suero plasmático de hombres bajo

una intervención de dieta baja en grasa, alta en fibra y actividad física. Esta intervención mostró un decremento en el crecimiento celular y un aumento en la apoptosis, así mismo asociándose a una reducción sérica de IFG-1. Estos hallazgos sugieren que la intervención dietaria en conjunto con la actividad física podría prevenir así como reducir la progresión del cáncer de próstata en etapas tempranas de desarrollo.<sup>36</sup>

Kenfield realizó un estudio prospectivo con 2 705 individuos con cáncer de próstata no metastásico, al realizar un análisis estadístico multivariado se encontró que los individuos que fueron físicamente activos tuvieron un riesgo menor de presentar cáncer de próstata y así como de mortalidad en general. Tanto la actividad física no vigorosa como la vigorosa se asociaron con una menor mortalidad. Aquellos que caminaban 90 minutos a la semana tenían un riesgo 46% menor de mortalidad comparado con los que realizaban un menor tiempo y a un paso lento. Los hombres que realizaron tres horas a la semana de actividad física vigorosa tuvieron un riesgo 49% menor de mortalidad. En cuanto a la mortalidad por cáncer de próstata el estudio encontró que el realizar actividad física vigorosa tres horas a la semana disminuía en 61% el riesgo de mortalidad en comparación con los que realizaban menos de una hora de actividad física a la semana.<sup>37</sup>

### Recomendaciones dietarias para la prevención del cáncer de próstata

Existe gran controversia en cuanto a la cantidad de licopeno necesaria para beneficiarse de sus propiedades funcionales ya que los diferentes estudios presentan grandes diferencias en sus resultados, dificultando la comparación, la generalización y el establecimiento de recomendaciones para asegurar su consumo.

#### Licopeno

Algunos autores recomiendan el consumo de 30-60mg licopeno /día, lo cual se alcanza con 7 a 10 porciones de alimentos fuente de licopeno, mientras que otros aseguran que entre 5 y 10 mg/día es una cantidad suficiente. El Panel de la Autoridad Europea de Sanidad Alimentaria (EFSA) determinó una ingesta diaria recomendada (IDR) de 0,5 mg/kg/

día de las fuentes naturales y colorantes de licopeno.<sup>38</sup>

Para alcanzar de 30 a 60mg de ingesta de licopeno al día se recomienda el consumo de alimentos que se presentan en la tabla 5.

#### Soya

Como ya ha sido mencionado, las isoflavonas de la soya, particularmente el equol y la genisteína reducen el riesgo de cáncer de próstata.<sup>39</sup> La ingesta diaria recomendada (IDR) para la soya no existe, sin embargo el consumo de 44g al día de proteína de soya ha mostrado reducir la concentración de PSA. Así mismo, se recomienda consumir un producto de soya (leche, tofu y miso) por lo menos dos veces por semana.<sup>40</sup> En la tabla 6 se presenta el contenido de proteína de soya y de isoflavonas de algunos alimentos.

Tabla 5. Contenido de licopeno en alimentos

Fuente	Cantidad recomendada	Licopeno (mg)
Jitomate cocido	1 taza	7-11
Sandía	100g	4.2
Guayaba Rosa	1 pieza	2.8
Toronja	1 pza	3.5
Espárragos	100g	30

Tabla 6. Contenido de proteína de soya e isoflavonas en distintos productos de soya

Fuente	Proteína de Soya (g)	Isoflavonas (mg)
Miso (1 cucharada sopera)	2	7-10
Edamame (1/2 taza)	11	35
Leche de soya ( 1 taza)	10	30
Tofu (72g)	13	38.8

*Te verde*

De las catequinas contenidas en el té verde, la epigallocatequina-3-galato (EGCG) es la más abundante y activa. La combinación de té verde junto con soya ha mostrado efectos sinérgicos en la disminución de la concentración de testosterona. Por otro lado el consumo de té verde mostró reducir el riesgo a presentar cáncer de próstata al ingerir cinco tazas de infusión por día, sin embargo, este estudio fue realizado en población japonesa.<sup>40</sup>

*Crucíferas*

En cuanto al consumo de crucíferas, se ha observado que la ingesta de más de tres raciones de éstas disminuyen el peso tumoral en 41% en comparación con hombres que consumieron únicamente una porción.<sup>41</sup> Su consumo debe de ser preferentemente en crudo o al vapor. Tabla 7

Tabla 7. Crucíferas y porciones recomendadas

Alimento	Porción
Brócoli	½ taza
Coliflor	¾ taza
Col de Bruselas	3 piezas
Rábanos	1 ¼ taza
Berros	1 taza



*Selenio y Vitamina E*

En la mayoría de los estudios realizados sobre el selenio en la prevención de cáncer de próstata se han utilizado de 70-200 µg/día . Esta cantidad puede ser alcanzada con el consumo de alimentos

o con suplementos alimenticios. La cantidad de vitamina E recomendada para pacientes con cáncer de próstata va de 50 a 200 UI/día (75-298mg).<sup>42</sup> Las tablas 8 y 9 presentan el contenido de selenio y vitamina E en diversos alimentos respectivamente.

Tabla 8. Lista de alimentos y su contenido en Selenio

Alimento	Porción	Contenido en Selenio (mg)
Nueces de Brasil	30g	544
Harina Integral	1 taza	74
Cebada	1 taza	74
Atún enlatado en aceite	85g	63
Bacalao	100g	32
Pavo bajo en grasa	100g	32
Pasta cocida	½ taza	15
Avena instantánea	1 taza	12
Queso cottage	½ taza	12
Huevo entero	1 pza mediana	14
Pan integral	1 pieza	10
Nueces	30g	5
Pan blanco	1 pieza	4
Leche descremada	1 taza	8

Tabla 9. Alimentos y su contenido en Vitamina E

Fuente	Porción	Contenido Vitamina E mg
Semillas de Girasol	100g	36.6
Paprika	1 cucharada sopera	2.1
Almendras	100g	37.5
Piñones	100g	12.6
Cacahuates	100g	6.9
Chabacano seco	100g	4.3
Aceituna verde	100g	3.81
Espinaca cocida	1 taza	6.7

## Conclusiones

El cáncer de próstata es una enfermedad multifactorial en la que factores de riesgo como la edad, raza y el historial familiar no pueden ser controlados, sin embargo, hay otros como el estado nutricional de los pacientes y su alimentación que tienen una implicación sobre la prevención, desarrollo y la sobrevivencia de la enfermedad, los cuales pueden ser modificados.

El padecer sobrepeso u obesidad, síndrome metabólico, resistencia a la insulina y el consumo de dietas occidentales aumenta el riesgo a padecer la enfermedad. Todos estos factores pueden ser prevenidos con una correcta alimentación.

Se han realizado investigaciones exhaustivas para determinar cuáles son los alimentos funcionales y en qué cantidades deben ingerirse para tener un efecto benéfico y coadyuvante al tratamiento del cáncer de próstata. Hoy se sabe que alimentos como el té verde, jitomate y sus derivados, soya y las crucíferas, tienen compuestos bioactivos como las catequinas, el licopeno, la genisteína y el indol-3-carbonil respectivamente que al interactuar en las vías metabólicas del organismo traen un efecto antiproliferativo y apoptótico en las células cancerígenas, lo que provee un beneficio significativa para la salud de estos pacientes.

## Referencias bibliográficas

1. Geografía INdEy. Causas de defunción hombres 2011. 2012 [cited 2013 agosto, 22]; Available from: <http://www3.inegi.org.mx/Sistemas/temasV2/Default.aspx?s=est&c=17484>
2. Jiménez-Ríos MA, Solares-Sanchez M, Martínez-Cervera P, Aguilar-Ponce JL, Martínez-Cedillo J, Hinojosa-Gómez J, Rivera-Rubí L, Zamora-Moreno J. "Oncoguía". *Cancerología*. 2011;6:13-8.
3. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición*. Instituto Nacional de Salud Pública S, editor.; 2012.
4. Nichols JH, Loeb S, Metter EJ, Ferrucci L, Carter HB. "The relationship between prostate volume and prostate-specific antigen variability: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging and the Johns Hopkins Active Surveillance Program". *BJU Int*. 2012 May;109:1304-8.
5. Van Roermund JG, Hinnen KA, Battermann JJ, Witjes JA, Bosch JL, Kiemeny LA, van Vulpen M. "Body mass index is not a prognostic marker for prostate-specific antigen failure and survival in Dutch men treated with brachytherapy". *BJU Int*. 2010 Jan;105:42-8.
6. Giorgia Z, Carmen P, Akash P, Massimo L. "New Strategies in prostate Cancer: targeting lipogenic pathways and the energy sensor AMPK". *Clinical Cancer Research*. 2010;16:3322-8.
7. Suttie AW, Dinse GE, Nyska A, Moser GJ, Goldsworthy TL, Maronpot RR. "An investigation of the effects of late-onset dietary restriction on prostate cancer development in the TRAMP mouse". *Toxicol Pathol*. 2005;33:386-97.
8. McCormick DL, Johnson WD, Haryu TM, Bosland MC, Lubet RA, Steele VE. "Null effect of dietary restriction on prostate carcinogenesis in the Wistar-Unilever rat". *Nutr Cancer*. 2007;57:194-200.
9. Barnard RJ. "Prostate cancer prevention by nutritional means to alleviate metabolic syndrome". *Am J Clin Nutr*. 2007 Sep;86:s889-93.
10. Tymchuk CN, Tessler SB, Aronson WJ, Barnard RJ. "Effects of diet and exercise on insulin, sex hormone-binding globulin, and prostate-specific antigen". *Nutr Cancer*. 1998;31:127-31.
11. Yu H, Rohan T. "Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression". *J Natl Cancer Inst*. 2000 Sep 20;92:1472-89.
12. Barnard RJ, Ngo TH, Leung PS, Aronson WJ, Golding LA. "A low-fat diet and/or strenuous exercise alters the IFG axis in vivo and reduces prostate tumor cell growth in vitro". *Prostate*. 2003 Aug 1;56:201-6.
13. Victor H, Kevin L, Anderson H. "A low carbohydrate diet, High protein diet slows tumor growth and prevents cancer initiation". *Cancer Research*. 2011;71:4484-93.
14. Van Poppel H, Tombal B. "Chemoprevention of prostate cancer with nutrients and supplements". *Cancer Manag Res*. 2011;3:91-100.
15. Goutham V, Robert H, Gerald A, Stephen F. "Chemoprevention of Prostate Cancer". *The Annual Review of Medicine*. 2013;17.
16. Bettuzzi S, Brausi M, Rizzi F, Castagnetti G, Peracchia G, Corti A. "Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers

- with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study". *Cancer Res.* 2006 Jan 15;66:1234-40.
17. Campbell JK, Canene-Adams K, Lindshield BL, Boileau TW, Clinton SK, Erdman JW, Jr. "Tomato phytochemicals and prostate cancer risk". *J Nutr.* 2004 Dec;134:3486S-92S.
  18. Mills PK. "Re: Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study". *J Natl Cancer Inst.* 1999 Apr 21;91:725-6.
  19. Akaza H. "Prostate cancer chemoprevention by soy isoflavones: role of intestinal bacteria as the 'second human genome'". *Cancer Sci.* 2012 Jun;103:969-75.
  20. Bektic J, Guggenberger R, Eder I, Pelzer A, Andreas B, Bartsch G, Klocker H. "Molecular Effects of the Isoflavonoid Genistein in Prostate Cancer". *Clinical Prostate Cancer.* 2005;4:124-9.
  21. Sarkar FH, Li Y. "Indole-3-carbinol and prostate cancer." *J Nutr.* 2004 Dec;134:3493S-8S.
  22. Drugs Approved for Prostate Cancer. 2013 [cited 2013; Available from:
  23. Roque Martínez VR. "Valoración del estado de nutrición en el paciente con cancer". *Cancerología.* 2007;2:315-26.
  24. Bauer J, Capra S, Ferguson M. "Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer". *Eur J Clin Nutr.* 2002 Aug;56:779-85.
  25. Sheri B. Cáncer. *Guía básica de bolsillo para el profesional de la nutrición clínica.* Barcelona: LIPPINCOTT; 2010. p. 142-59.
  26. Davies NJ, Batehup L, Thomas R. "The role of diet and physical activity in breast, colorectal, and prostate cancer survivorship: a review of the literature". *Br J Cancer.* 2011 Nov 8;105 Suppl 1:S52-73.
  27. Aronson WJ, Barnard RJ, Freedland SJ, Henning S, Elashoff D, Jardack PM, Cohen P, Heber D, Kobayashi N. "Growth inhibitory effect of low fat diet on prostate cancer cells: results of a prospective, randomized dietary intervention trial in men with prostate cancer". *J Urol.* 2010 Jan;183:345-50.
  28. Heymach JV, Shackelford TJ, Tran HT, Yoo SY, Do KA, Wergin M, Saintigny P, Vollmer RT, Polascik TJ, et al. "Effect of low-fat diets on plasma levels of NFkB-regulated inflammatory cytokines and angiogenic factors in men with prostate cancer". *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4:1590-8.
  29. Demark-Wahnefried W, Polascik TJ, George SL, Switzer BR, Madden JF, Ruffin MT, Snyder DC, Owzar K, Hars V, et al. "Flaxseed supplementation (not dietary fat restriction) reduces prostate cancer proliferation rates in men presurgery". *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 Dec;17:3577-87.
  30. Hori S, Butler E, McLoughlin J. "Prostate cancer and diet: food for thought?". *BJU Int.* 2011 May;107:1348-59.
  31. Hsing AW, Chua S, Jr., Gao YT, Gentschein E, Chang L, Deng J, Stanczyk FZ. "Prostate cancer risk and serum levels of insulin and leptin: a population-based study". *J Natl Cancer Inst.* 2001 May 16;93:783-9.
  32. Lehrer S, Diamond EJ, Stagger S, Stone NN, Stock RG. "Serum insulin level, disease stage, prostate specific antigen (PSA) and Gleason score in prostate cancer". *Br J Cancer.* 2002 Sep 23;87:726-8.

33. Torres y Torres N, Palacios-Gonzalez B, Noriega-Lopez L, Tovar-Palacio AR. "Glycemic, insulinemic index, glycemic load of soy beverage with low and high content of carbohydrates". *Rev Invest Clin*. 2006 Sep-Oct;58:487-97.
34. Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. "International table of glycemic index and glycemic load values: 2002". *Am J Clin Nutr*. 2002 Jul;76:5-56.
35. Campbell A, Stevinson C, Crank H. "The BASES Expert Statement on exercise and cancer survivorship". *J Sports Sci*. 2012 May;30:949-52.
36. Soliman S, Aronson WJ, Barnard RJ. "Analyzing serum-stimulated prostate cancer cell lines after low-fat, high-fiber diet and exercise intervention". *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:529053.
37. Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci E, Chan JM. "Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the health professionals follow-up study". *J Clin Oncol*. 2011 Feb 20;29:726-32.
38. Cruz Bojorquez RM, Gonzalez Gallego J, Sanchez Collado P. "Functional properties and health benefits of lycopene". *Nutr Hosp*. 2013 Jan-Feb;28:6-15.
39. Kurahashi N, Iwasaki M, Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S. "Plasma isoflavones and subsequent risk of prostate cancer in a nested case-control study: the Japan Public Health Center". *J Clin Oncol*. 2008 Dec 20;26:5923-9.
40. Jian L, Lee AH, Binns CW. "Tea and lycopene protect against prostate cancer". *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007;16 Suppl 1:453-7.
41. Cohen JH, Kristal AR, Stanford JL. "Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk". *J Natl Cancer Inst*. 2000 Jan 5;92:61-8.
42. Malafa MP, Fokum FD, Andoh J, Neitzel LT, Bandyopadhyay S, Zhan R, Iizumi M, Furuta E, Horvath E, Watabe K. "Vitamin E succinate suppresses prostate tumor growth by inducing apoptosis". *Int J Cancer*. 2006 May 15;118:2441-7.

# Cuidados paliativos en urología

ODÍN E. VÁZQUEZ VALDEZ

Están dirigidos a la atención de pacientes con enfermedades, incurables con el fin de aliviar el sufrimiento y mejorar la calidad de vida, mediante el control de síntomas, apoyo psicosocial y espiritual, atención a la familia, atención en la fase final de la vida y el duelo. En urología, estas enfermedades son básicamente secundarias a neoplasias malignas, las cuales muchas veces implican ser una patología irreversible, progresiva y avanzada. Este artículo está dirigido al tratamiento de soporte y cuidados paliativos del paciente con cáncer urológico.

Los pacientes con cáncer de próstata avanzado tienen un promedio de tres hospitalizaciones durante los últimos dos años de vida y las principales causas de ingreso hospitalario son dolor, deterioro funcional, hematuria,

tratamiento oncológico, anemia y retención de orina. Las medidas terapéuticas requeridas son múltiples como manejo del dolor con opioides, transfusiones, sonda urinaria permanente, radioterapia, nefrostomía percutánea, resección transuretral de próstata, entre otras.<sup>1</sup>

Las metástasis óseas son muy comunes en el cáncer de próstata y el dolor es la causa más frecuente de presentación. El tratamiento de soporte y cuidados paliativos en este tipo de pacientes no solo implican el alivio del dolor, además tiene el objetivo de prevenir complicaciones como la hipercalcemia, las fracturas y las lesiones neurológicas, sobre todo la compresión medular. El tratamiento para las metástasis óseas incluye antiinflamatorios no esteroideos, opioides, bisfosfonatos, radioterapia, quimioterapia, radioisótopos y técnicas quirúrgicas.

Otra utilidad de los cuidados paliativos es el manejo de síntomas urinarios como tenesmo vesical, disuria, polaquiuria, nocturia, urgencia urinaria, retención o incontinencia que son frecuentes en padecimientos urológicos avanzados, debido a patologías como obstrucción y/o infección del tracto urinario, neoplasias, cuerpo extraño (como catéteres) y efectos secundarios de radioterapia y quimioterapia.

### Objetivos

- Conocer los problemas urológicos más frecuentes que requieren cuidados paliativos.
- Describir las opciones terapéuticas para estas patologías urológicas.
- Prevenir y detectar complicaciones de patologías urológicas avanzadas que requieran manejo paliativo.
- Conocer el momento adecuado de referir a un paciente con un especialista en cuidados paliativos.

### Dolor y metástasis óseas

El manejo del dolor oncológico secundario al crecimiento e invasión local y regional de un tumor se inicia con el tratamiento oncológico específico, ya sea mediante cirugía, quimioterapia, radioterapia o la combinación de estas. Muchas veces el problema se resuelve con esas medidas; sin embargo, en el gru-

po de pacientes con estadios avanzados, donde el cáncer no puede ser eliminado, es más difícil alcanzar un adecuado control del dolor. El tratamiento de soporte y cuidados paliativos del dolor oncológico por enfermedad urológica no difiere de otros tipos de cáncer, e incluye analgésicos no opioides y opioides, fármacos adyuvantes, además de radioterapia e intervencionismo con bloqueos neurales. Estas medidas se indican con base en la cuantificación del dolor por instrumentos convencionales como la Escala Visual Análoga (EVA) y tomando decisiones según la evaluación integral del paciente anciano y las recomendaciones de la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud,<sup>2</sup> incluso puede indicarse terapia de sedación paliativa si el dolor es refractario a un correcto manejo convencional, temas que pueden revisarse en fuentes específicas.

El cáncer de próstata es el tumor sólido más frecuente en hombres y aproximadamente tres de cada cuatro pacientes desarrollan metástasis óseas,<sup>3</sup> incluso las metástasis suelen ser la manifestación inicial. Existen otros tipos de cáncer genitourinario que también tienen una predilección por metástasis óseas, aunque con menor frecuencia, como el carcinoma de células renales y el cáncer de vejiga que en sus estadios avanzados pueden dar metástasis a hueso hasta en 20 a 40%. Las metástasis óseas de cáncer genitourinario pueden ser líticas, blásticas o

mixtas, y resultar en "eventos relacionados a afección ósea" (SREs, *skeletal-related events*) como fracturas patológicas, compresión medular, la necesidad de radioterapia paliativa, cirugía, plastía vertebral con cementación, e hipercalcemia maligna.

Los bifosfonatos son agentes antirresortivos que actúan al inhibir la activación y función de los osteoclastos y son el manejo estándar en la prevención de SREs, de ellos el ácido zolendrónico y el pamidronato son los que han mostrado beneficios objetivos.<sup>4</sup> Además, están aprobados para esta indicación en cáncer genitourinario. Se ha observado que el ácido zolendrónico retrasa el tiempo medio de presentación del primer SRE por casi seis meses y reduce el riesgo en 36% en cáncer de próstata resistente a castración,<sup>5</sup> pero también ha sido efectivo en cáncer de células renales<sup>6</sup> y cáncer de vejiga.<sup>7</sup>

El dolor es la causa más común de presentación de las metástasis óseas y la escalera analgésica de la OMS enfatiza la utilización de anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) y opioides para el manejo farmacológico de este tipo de dolor, conociendo la intensidad que le caracteriza. Además suele ser necesario utilizar otras medidas terapéuticas como bifosfonatos, radioterapia, quimioterapia y cirugía. La calcitonina no mostró ser eficaz en el manejo del dolor por metástasis óseas.<sup>8</sup> El tratamiento del dolor por metástasis óseas dependerá de la evaluación integral del

paciente anciano con cáncer genitourinario contemplando: el tipo de tumor, su extensión y el pronóstico estimado. Se recomienda que si el pronóstico es mayor a seis meses, el paciente debe recibir el tratamiento oncológico específico, bifosfonatos y radioterapia. Sin embargo, si la sobrevida esperada es menor a seis meses entonces se puede indicar tratamiento oncológico específico y radioterapia con fines paliativos. Para ambas situaciones, se debe considerar la necesidad de cirugía de rescate, así como contemplar la disponibilidad de recursos, contraindicaciones, efectos secundarios potenciales y de igual forma las preferencias del paciente y su familia.<sup>2</sup>

La radioterapia es la primera opción para el manejo de metástasis dolorosas en cáncer de próstata.<sup>9</sup> El manejo con radioterapia produce alivio completo del dolor en 25% de los pacientes a un mes de iniciada la terapia y al menos 50% de alivio en 41% de los pacientes durante el seguimiento,<sup>10</sup> con un número necesario a tratar (NNT) de 4.2 para alcanzar alivio completo y esta respuesta puede lograrse dentro de las primeras cuatro semanas. Las tasas de respuesta completa y respuesta global para alivio del dolor no muestran diferencia significativa al comparar la radioterapia de fracción única y la radioterapia multifracción,<sup>11</sup> aunque se ha observado que los pacientes tratados con radioterapia de fracción única tienen una tasa de re-tratamiento más alta y también mayor



probabilidad de presentar alguna fractura patológica.

De igual forma se ha demostrado que los bifosfonatos alivian de forma significativa el dolor secundario a metástasis por cáncer de próstata, a mediano plazo y como adyuvante a radioterapia y cirugía.<sup>12</sup> En un estudio con pacientes que presentaban cáncer de próstata refractario a hormonoterapia con metástasis óseas, se observó que el ácido zolendrónico administrado a dosis de 4mg cada tres semanas durante 20 ciclos, disminuyó el incremento promedio en la puntuación de dolor en comparación del placebo durante el seguimiento de 15 meses.<sup>13</sup>

En una revisión sistemática se encontró que para alivio del dolor a las cuatro semanas, el NNT fue de 11 y para la semana doce fue de siete.<sup>14</sup> Dentro de los bifosfonatos los que han mostrado tener más eficacia en el manejo del dolor óseo son los administrados por vía intravenosa, ácido zolendrónico, pamidronato e ibandronato, y de éstos el más utilizado es el ácido zolendrónico; sin embargo, no hay estudios clínicos que demuestren superioridad de alguno sobre otro.<sup>15</sup> La evidencia para recomendar los bifosfonatos como medida de manejo inmediato en el dolor agudo por metástasis óseas o como tratamiento de primera línea es insuficiente, así que deben utilizarse como adyuvantes.

## Hipercalcemia

La hipercalcemia ocurre en 20%-30% de los pacientes con cáncer,<sup>16</sup> y de los cánceres que se asocian con mayor frecuencia son los de mama, pulmón, próstata y mieloma múltiple, pero también es un problema común en el cáncer renal. En tumores sólidos, como este último, la hipercalcemia se debe principalmente a la producción paracrina de péptido relacionado a hormona paratiroidea (PTHrp), el cual ocasiona un incremento en el recambio óseo y en la liberación de calcio, aumenta también la absorción intestinal de calcio y reduce la excreción renal de calcio.<sup>17</sup> Pero en el cáncer de próstata, la hipercalcemia está más relacionada a la presencia de enfermedad metastática la cual estimula de forma directa la actividad de osteoclastos y la resorción ósea.<sup>18</sup> La hipercalcemia es comúnmente una complicación terminal en pacientes con cáncer, implica un mal pronóstico a corto plazo, con tasas de mortalidad de 50% a los 30 días.<sup>16</sup> Siendo necesario el conocer el manejo de esta patología en pacientes con cáncer urológico avanzado.

El tratamiento de la hipercalcemia maligna incluye de forma inicial el aporte de solución salina intravenosa para rehidratación y expansión de volumen, después se puede agregar un diurético de asa que aumenta la excreción de calcio dependiente de sodio, manteniendo

un adecuado aporte de líquidos para evitar contracción del volumen vascular secundaria a la calciuresis. Sin embargo, el tratamiento principal de la hipercalcemia maligna son los bifosfonatos intravenosos, pamidronato (90mg), ibandronato (4mg) o ácido zolendrónico (4mg) en infusión única, que suelen resolver la hipercalcemia dentro de los primeros cinco días hasta en 80% de los pacientes,<sup>17</sup> debiendo siempre contemplar y vigilar la función renal. Se ha observado que el pamidronato tiene una efectividad alta combinada con una baja toxicidad, aunque tiene un efecto más lento que el ácido zolendrónico. La dosis recomendada para el pamidronato es de 90mg en infusión para cuatro horas, alcanzando la normocalcemia en cuatro días y la duración del efecto es de 28 días en promedio.<sup>18</sup> Sin embargo, el ácido zolendrónico es un bifosfonato más potente, siendo superior en tasas de respuesta, tiempo a la normalización del calcio y duración de la respuesta,<sup>19</sup> y la dosis recomendada es de 4mg en infusión para 15 minutos. En relación a lo mencionado, el tratamiento con bifosfonatos debe iniciarse tan pronto se diagnostique la hipercalcemia maligna debido a que la respuesta terapéutica se alcanza de dos a cuatro días y el nadir de la concentración de calcio del cuarto al séptimo día, durando el efecto de una a tres semanas.

En caso de hipercalcemia severa que ponga en riesgo la vida del paciente, se puede recurrir a la calcitonina ya que

tiene un efecto de inicio rápido, en minutos, y disminuye los niveles de calcio en las primeras seis horas; sin embargo, esta reducción es solo transitoria y se crea resistencia rápidamente, observándose taquifilaxia a las 48 horas de iniciada como resultado de una regulación a la baja de receptores de calcitonina. Los glucocorticoides han mostrado efecto en la disminución de hipercalcemia asociada a neoplasias hematológicas y mieloma múltiple pero no en tumores sólidos urológicos.

La hemodiálisis es la opción terapéutica de rescate en pacientes con hipercalcemia severa y falla renal con oliguria. Habitualmente se recomienda cuando la tasa de filtrado glomerular es de 10 a 20 ml/min o cuando existe insuficiencia cardiaca congestiva que impide un adecuado aporte de solución salina intravenosa.<sup>16</sup>

Cada una de las opciones terapéuticas que decidan indicarse para la hipercalcemia maligna deberán respaldarse en una evaluación integral previa del paciente geriátrico dónde se estime el pronóstico, expectativa de vida y el riesgo-beneficio de cada intervención, bajo un plan terapéutico consensuado con el binomio paciente-familia.

### Problemas urodinámicos

Varios tipos de cáncer pueden condicionar obstrucción unilateral o bilateral de los uréteres por invasión directa o por

compresión extrínseca favoreciendo falla renal siendo necesaria la descompresión mediante varias opciones terapéuticas que incluyen nefrostomía percutánea, colocación de catéter doble J o endoprótesis metálicas expandibles recubiertas.<sup>20,21</sup>

La cistectomía paliativa con derivación urinaria puede realizarse en pacientes con cáncer pélvico localmente avanzado y afectación vesical para alivio de síntomas como dolor, hemorragia recurrente, urgencia urinaria o fístulas.<sup>22</sup> La morbilidad de la cirugía y la calidad de vida esperada deben ser sopesadas en el plan terapéutico ya que los resultados en pacientes ancianos no son favorables en comparación con adultos jóvenes.

La incontinencia urinaria es una complicación relativamente común después de la mayoría de las terapias para cáncer de próstata, incluyendo procedimientos quirúrgicos, radioterapia y otras medidas de ablación. La incontinencia urinaria condiciona deterioro en la calidad de vida del paciente y es una patología que en muchos de los casos no es reversible con los tratamientos quirúrgicos y farmacológicos disponibles, siendo solo viables las opciones terapéuticas de soporte y paliativas.

Los ejercicios del suelo pélvico (ejercicios de Kegel, 1951) son la medida no quirúrgica más común para la rehabilitación y fortalecimiento del piso pélvico, la técnica se ha descrito es diversas revisiones<sup>23</sup> y la frecuencia recomendada es de 10 series diarias, cada una de

ellas de 10 contracciones. El beneficio depende del apego a la fisioterapia; sin embargo, aun cuando los ejercicios se realizan de forma adecuada y continuada la efectividad es variable.

Dentro de las medidas paliativas para la incontinencia en cáncer de próstata se han descrito dispositivos oclusivos externos como pinzas y clips,<sup>24</sup> algunos de ellos incómodos y que requieren de la capacidad cognitiva del paciente para un adecuado uso y prevención de complicaciones circulatorias. Existen también colectores externos de látex o silicona que se conectan a bolsas de almacenamiento, su inconveniente principal es asegurar una adecuada fijación y adhesión al pene para evitar fugas; los problemas dermatológicos pueden ser una consecuencia asociada con frecuencia. Para el uso de este tipo de medidas es necesario que se haya realizado un correcto diagnóstico urodinámico y haber descartado alguna obstrucción del tracto urinario inferior y la incontinencia por rebosamiento.

Las sondas urinarias a permanencia, deben considerarse como una segunda opción debido a sus complicaciones ya conocidas, principalmente infección. Se recomienda sean de silicona para evitar recambios frecuentes. La ropa interior absorbente debe indicarse de acuerdo a la severidad de la incontinencia de cada paciente,<sup>25</sup> contemplando también aspectos de comodidad, practicidad y discreción, así como vigilar y manejar la dermatitis potencial.

## Hematuria

6% a 10% de los pacientes con cáncer avanzado tienen episodios de sangrado clínicamente significativo, incluyendo la hematuria en pacientes con cáncer urológico. El manejo paliativo de la hematuria macroscópica puede incluir transfusiones, fármacos, intervencionismo, radioterapia, así como soporte psicológico al paciente y la familia debido al estrés que produce el sangrado visible y persistente.

La hematuria macroscópica es el síntoma de presentación hasta en 85% de pacientes con cáncer de vejiga y en 40% con carcinoma renal.<sup>26</sup> La hematuria también es frecuente en padecimientos prostáticos benignos (75%) y en menor frecuencia en cáncer de próstata. Se ha observado que hasta 21.8% de los pacientes que presentan hematuria macroscópica, sin una evaluación diagnóstica posterior, mueren en el plazo de dos años, y de éstos, 6% se debe a cáncer urológico.<sup>27</sup> La prevalencia de hematuria en cáncer urológico es frecuente, sobre todo en pacientes ancianos que no han podido someterse a un tratamiento definitivo.

En pacientes con cáncer urológico avanzado inoperable, la hematuria es una complicación severa y común, principalmente en cáncer de vejiga, donde las opciones terapéuticas incluyen fármacos orales pro-coagulantes, fármacos intravesicales como prostaglandinas, presión hidrostática, el manejo inter-

vencionista con infiltración de vasoconstrictores, la coagulación por láser o por calor, y la embolización arterial específica.<sup>17</sup> La radioterapia también se ha utilizado como radiación hemostática pero, a pesar de esta variedad de opciones, el control de la hematuria sigue siendo un gran reto en los cuidados paliativos.

Respecto al cáncer de vejiga, la hematuria puede deberse al mismo tumor, a cistitis por radiación, a cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida (CIHC), o puede ser que el sangrado se origine de otros sitios como la próstata. La terapéutica más frecuentemente utilizada para su control incluye la embolización arterial, la instilación intravesical de formaldehído o de aluminio, el oxígeno hiperbárico, la derivación urinaria, quimio-radioterapia y la instilación intravesical de carboprost.<sup>28</sup> La tasa de respuesta de la embolización arterial es de 90%. El oxígeno hiperbárico tiene una tasa de respuesta completa del 85% en hematuria secundaria a cistitis por radiación y CIHC, sin efectos adversos significativos; la desventaja es su costo y que se requieren múltiples sesiones. La instilación intravesical de carboprost se ha utilizado principalmente en CIHC y se alcanza respuesta completa en cerca de 90% de los casos. El formaldehído a 10% se asocia a diversos efectos adversos locales por lo que no es tan recomendable y se prefieren concentraciones menores.

La cistectomía paliativa no se recomienda en pacientes de 75 años o más

con cáncer de vejiga ya que se asocia a morbi-mortalidad elevada.<sup>29</sup> La importancia del manejo de la hematuria es la prevención de complicaciones, además de la anemia pueden presentarse obstrucción de la vía urinaria, insuficiencia renal aguda post-renal, infecciones, entre otras.

### Conclusiones y recomendaciones

Los cuidados paliativos del paciente adulto mayor con enfermedad urológica están básicamente dirigidos a patologías neoplásicas. El manejo paliativo del dolor por cáncer urológico se basa en la intensidad del dolor, la condición general del paciente y la escalera analgésica recomendada por la OMS.

Las metástasis óseas son frecuentes en el cáncer urológico y favorecen eventos relacionados a afección ósea. Los bifosfonatos intravenosos son el manejo estándar para la prevención de estos eventos. La radioterapia es el tratamiento de elección para el dolor por metástasis óseas, y los bifosfonatos son fármacos adyuvantes que deben indicarse cuando la sobrevida esperada

es mayor a seis meses. La hipercalcemia maligna es una complicación que implica mal pronóstico y el pilar de su tratamiento son los bifosfonatos intravenosos como el ácido zolendróico y el pamidronato.

Las opciones de descompresión de uréteres incluyen nefrostomía percutánea, colocación de catéter doble J o endoprótesis metálicas expandibles recubiertas. La incontinencia urinaria es frecuente después del tratamiento oncológico activo del cáncer prostático y requiere un manejo multidisciplinario. La hematuria es una complicación severa y común en el cáncer urológico inoperable, su manejo paliativo incluye principalmente embolización arterial, oxígeno hiperbárico y la instilación intravesical de prostaglandinas o aluminio.

Tanto urólogos como geriatras deben tener conocimiento de los padecimientos más frecuentes en pacientes con cáncer urológico avanzado para poder prevenir, detectar y manejar adecuadamente estas patologías, así como canalizar de forma oportuna al paciente para manejo especializado en cuidados paliativos cuando el caso lo amerite, todo con la finalidad de mejorar calidad de vida.

## Referencias bibliográficas

1. Nakamura T, Katou H, Makino T, et al. "Symptoms of prostate cancer that required treatment in the terminal stage for two years". *Hinyokika Kyo* 2010; 56:11-15.
2. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. *Guía de práctica clínica sobre cuidados paliativos*. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 20 Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA núm. 2006/08.
3. Aapro M, Saad F. "Bone-modifying agents in the treatment of bone metastases in patients with advanced genitourinary malignancies: a focus on zoledronic acid". *Ther Adv Urol* 2012;4:85-101.
4. Spence MM, Hui RL, Chan, J, et al. "Risk of skeletal-related events in patients with advanced prostate cancer treated with pamidronate or zoledronic acid". *Ann Pharmacother* 2010;44:1384-1388.
5. Saad F, Lipton A. "Zoledronic acid is effective in preventing and delaying skeletal events in patients with bone metastases secondary to genitourinary cancers". *BJU Int* 2005;96:964-969.
6. Lipton A, Zheng M, Seaman J. "Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma". *Cancer* 2003;98:962-969.
7. Zaghoul MS, Boutrus R, El-Hossieny H, et al. "A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer". *Int J Clin Oncol* 2010;15:382-389.
8. Martinez-Zapata MJ, Roque M,onso-Coello P, Catala E. "Calcitonin for metastatic bone pain". *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD003223.
9. Droz J-P, Balducci L, Bolla M, et al. "Management of prostate cancer in older men: recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology". *BJU International* 2010;106: 462-469.
10. McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, et al. "Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases". *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001793.
11. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. "Palliative Radiotherapy Trials for Bone Metastases: A Systematic Review". *J Clin Oncol* 2007;25:1423-1436.
12. Weinfurt KP, Anstrom KJ, Castel LD, et al. "Efficacy of zoledronic acid on pain associated with bone metastasis in patients with prostate cancer". *Annals of Oncology* 2006;17:986-989.
13. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. "A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Zoledronic Acid in Patients With Hormone-Refractory Metastatic Prostate Carcinoma". *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1458-1468.
14. Wong R, Wiffen PJ. "Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases". *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2): CD002068.
15. Choudhury KB, Mallik C, Sharma S, et al. "A randomized controlled trial to compare the efficacy of bisphosphonates in the management of painful bone metastasis". *Indian J Palliat Care* 2011;17:210-218.

16. Stewart AF. "Hypercalcemia associated with cancer". *N Engl J Med* 2005;352:373-379.
17. Zojer N, Ludwing H. "Hematological emergencies". *Annals of Oncology* 2007;18: i45-i48.
18. Clines GA, Guise TA. "Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone". *Endocrine-Related Cancer* 2005;12:549-583.
19. Major P, Lortholary A, Hon, J, et al. "Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials". *Journal of Clinical Oncology* 2001;19:558-567.
20. Ganatra AM, Loughlin KR. "The management of malignant ureteral obstruction treated with ureteral stents". *J Urol* 2005;174:2125-2128.
21. Kim JH, Song K, Jo MK, et al. "Palliative care of malignant ureteral obstruction with polytetrafluoroethylene membrane-covered self-expandable metallic stents: initial experience". *Korean J Urol* 2012;53:625-631.
22. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al. "Actualización de las Guías Clínicas de la Asociación Europea de Urología sobre el carcinoma vesical músculo-invasivo y metastático". *Actas Urol Esp* 2010;34:51-62.
23. Gómez E, Granda M, Batista JE. "Fisioterapia y manejo paliativo en la incontinencia urinaria en el cáncer de próstata". *Arch Esp Urol* 2009;62:889-895.
24. Moore KN, Schieman S, Ackerman T, et al. "Assessing comfort, safety, and patient satisfaction with three commonly used penile compression devices". *Urology* 2004;63:150-154.
25. Fader M, Cottenden AM, Getliffe K. "Absorbent products for moderate-heavy urinary and/or faecal incontinence in women and men". *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 (4):CD0074
26. Yun EJ, Meng MV, Carroll PR. "Evaluation of the patient with hematuria". *Med Clin N Am* 2004;88:329-343.
27. Mishriki SF, Grimsley SJ, Nabi Ghulam. "Incidence of recurrent frank hematuria and urological cancers: prospective 6.9 years of followup". *The Journal of Urology* 2009;182:1294-1298.
28. Ghahestani SM, Shakhssalim N. "Palliative Treatment of Intractable Hematuria in Context of Advanced Bladder Cancer". *Urol J* 2009;6:149-156.
29. Zebic N, Weinknecht S, Kroepfl D. "Radical cystectomy in patients aged > or = 75 years: an updated review of patients treated with curative and palliative intent". *BJU Int* 2005;95:1211-1214.





# Salud reproductiva



# Sexualidad en el adulto mayor

MARIANO SOTOMAYOR DE ZAVALETA

La población mundial está envejeciendo y de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), se espera que entre el año 2000 y el 2050, la proporción de personas por arriba de 60 años se duplicará de 11 a 22%<sup>1,2</sup> y nuestro país no es la excepción ya que el porcentaje de personas mayores de 60 años en relación a menores de 14 años, ha aumentado incluso más rápido, ya que mientras esta proporción era de 16% en 1990, en 2010 fue de 31%.<sup>3</sup>

Existe la percepción general que la población añosa es totalmente asexual y la percepción de la actividad sexual en este grupo etario se percibe como algo desagradable, extraño o incluso chistoso. Estas falsas percepciones han tenido consecuencias en los documentos de políticas públicas hacia este grupo de edad en los que no exis-

te mención acerca de la sexualidad, sus problemas y posibles soluciones;<sup>4</sup> de igual manera la literatura médica en esta área específica es escasa y con desafíos particulares ya que las encuestas cara a cara pierden confiabilidad por la vergüenza en el interrogado y los sesgos que implican estos tipos de entrevistas incluyendo la poca respuesta y el sesgo de selección consecuente.<sup>5</sup>

Existen varios estudios disponibles que muestran indudablemente que la actividad sexual disminuye con la edad, pero probablemente a cifras menores a la percepción general y por ejemplo un estudio Sueco<sup>6</sup> en hombres entre 50 y 80 años con una buena tasa de respuestas (73%) mostró que 98% de aquellos entre 50 y 59 años le daban al menos algo de importancia al sexo, solo 72% de aquellos entre 70 y 80 dieron esta misma

calificación. Este mismo resultado se observó en un estudio italiano.<sup>7</sup> En Estado Unidos otro estudio mostró que 59% de personas entre 75 y 85% le daban al menos alguna importancia al sexo.<sup>8</sup>

Las cifras son diferentes cuando se hace diferencia por género, ya que la proporción de personas interesadas en sexualidad consistentemente es menor en las mujeres: 41.2% de hombres vs. 11.4% de mujeres del mismo grupo etario.

Las causas de esta disminución en la actividad o interés en la sexualidad son múltiples e incluyen aspectos físicos, psicológicos, emocionales, disfunciones sexuales y aspectos prácticos.

La salud general es sin duda uno de los aspectos fundamentales ya que por un lado la salud sexual es un marcador de salud general, pero por el otro el

mero auto reporte de pobre salud general se asocia a disminución de interés en la sexualidad con una razón de momios de 1.6 en mujeres y 2.2 en hombres.

En la tabla 1 se hace un resumen de los hallazgos de uno de los estudios más importantes en esta área.<sup>8</sup>

La prevalencia de disfunciones sexuales varía con la edad, particularmente en el varón, la frecuencia de disfunción eréctil, disminución de la libido y dificultad para lograr el orgasmo aumentan con la edad; en contraste en las mujeres, la prevalencia de todas las disfunciones sexuales se mantiene más o menos estable en el transcurso de la vida con la excepción del dolor durante la actividad sexual, que probablemente tenga relación con la atrofia genital por deficiencia hormonal.

Tabla 1. Frecuencia de actividad sexual en diferentes grupos etarios y su relación con la autopercepción del estado de salud

Variable	Núm.	57-64	65-74	75-85	Excelente	Buena	Regular o pobre
<b>Actividad sexual con una pareja en los 12 meses previos</b>							
Hombres	1385	83.7	67	38.5	81.3	66.3	47.1
Mujeres	1501	61.6	39.5	16.7	51.2	42.6	26.2
<b>≥ a 2-3 veces por mes</b>							
Hombres	857	67.5	65.4	54.2	72.5	61.6	46.4
Mujeres	492	62.6	65.4	54.1	65.9	61	55.5

La muerte de la pareja o un pobre estado de salud de ella, es otro factor que ocurre con una frecuencia mayor en este grupo de edad y que afecta indudablemente la sexualidad.

Un problema particular de este grupo de pacientes es el retraso en la búsqueda de ayuda o incluso la aceptación de la asexualidad como una consecuencia natural y esperable del proceso de envejecimiento. Muchas veces los afectados se sienten avergonzados para preguntar acerca de opciones de tratamiento y en no raras ocasiones la actitud del profesional de la salud potencia aún más el problema con actitudes como la minimización del problema, el dejarlo como algo secundario "después de los problemas reales de salud", todo esto basado en estereotipos o falsas percepciones personales acerca de la sexualidad en el adulto mayor.

Si bien la actividad sexual ocurre con una frecuencia mayor de la habitualmente percibida por la población y médicos en general, debe tenerse precaución de no sobre medicalizar esta área terapéutica y tener siempre en cuenta los deseos e intereses del paciente y su pareja y no tratar simplemente "la función" sino la razón de ella.

El estudio de sexualidad y salud en adultos viejos de Estados Unidos que incluyó a 3 005 adultos entre 57 y 85

años reportó que aproximadamente la mitad de los interrogados, tanto hombre como mujeres, tenían al menos una disfunción sexual que impactaba en su bienestar. Entre los hombres, las más comunes y el porcentaje de pacientes que se sentían afectados fueron: disfunción eréctil en 37% y 90%, falta de interés en el sexo: 28 y 65%, eyaculación rápida: 28 y 71%, ansiedad de desempeño 27 y 75% y dificultad para lograr el orgasmo en 20 y 73%. En las mujeres las cifras correspondientes fueron: falta de interés en el sexo: 43 y 61%, dificultad para la lubricación: 39 y 68%, dificultad para lograr el orgasmo: 34 y 59%, percepción de que el sexo no es placentero: 23 y 64% y dolor: 17 y 97%. Llama la atención que algunas disfunciones sexuales comunes tienen diferencias importantes en hombres y mujeres, por ejemplo, la frecuencia de dificultad para lograr el orgasmo y dolor durante la actividad sexual, son mucho más frecuentes en las mujeres, lo que explica la falta de placer durante la actividad sexual en este mismo género.

Aquellos que reportaban su salud como regular o pobre tenían una frecuencia mayor de algunas de las disfunciones incluyendo: disfunción eréctil, problemas de lubricación, dolor y falta de placer. Tabla 2

Tabla 2. Frecuencia y tipo de disfunciones sexuales de acuerdo al género y su relación con la autopercepción del estado de salud

Variable	Núm.	57-64	65-74	75-85	Excelente	Buena	Regular o pobre
<b>Falta de interés en el sexo</b>							
Hombres	881	28.2	28.5	24.2	22.8	36.6	47.1
Mujeres	504	44.2	38.4	49.3	38.1	43.9	57.1
<b>Disfunción eréctil</b>							
Hombres	874	30.7	44.6	43.5	31.1	40.4	50.2
<b>Dificultad para la lubricación</b>							
Mujeres	495	35.9	43.2	43.6	38.3	32.9	52.4
<b>Eyacuación rápida</b>							
Hombres	860	29.5	28.1	21.3	28.3	26.9	29
<b>Dificultad para lograr el orgasmo</b>							
Hombres	866	16.2	22.7	33.2	17.1	21.8	28.9
Mujeres	479	34	32.8	38.2	30.8	35.3	42.3
<b>Dolor durante la actividad sexual</b>							
Hombres	878	3	3.2	1	2	3.1	5
Mujeres	506	17.8	18.6	11.8	16	14.9	27.8
<b>Sexo no placentero</b>							
Hombres	878	3.8	7	5.1	4	4.5	9.2
Mujeres	498	24	22	24.9	18.6	24.5	37.7
<b>Ansiedad de desempeño</b>							
Hombres	873	25.1	28.9	29.3	22.7	32.8	31
Mujeres	500	10.4	12.5	9.9	7.5	14.4	17.4

## Evaluación y tratamiento

El tratamiento de las diferentes disfunciones sexuales en este grupo debe ser igual que en todos los grupos de edad y debe iniciar con su identificación y para ello basta con una historia sexual completa, que aborde todos los componentes de la sexualidad y que incluya actitudes personales y de la pareja hacia la sexualidad, sus estados de salud, su actividad previa, el uso de medicamentos, reemplazo hormonal, orientación y preferencias sexuales. Debe hacerse también una evaluación clínica completa que permitirá identificar factores predisponentes, medicamentos que potencien o causen el problema o que contraindiquen el uso de algunos medicamentos y en forma muy relevante, la determinación del riesgo cardiovascular.

## Conclusiones

Contra la percepción general, la frecuencia de actividad sexual en el adulto mayor es mucho mayor de lo pensado, por lo que el interrogatorio, evaluación y tratamiento debe ser un elemento importante en la historia clínica geriátrica. Como es de esperarse, la salud general es uno de los factores que más se relacionan con la actividad sexual. La evaluación de las diferentes disfunciones sexuales debe ser similar a lo que se hace en otros grupos etarios al igual que el tratamiento.

Los médicos debemos tomar en cuenta estos datos así como los intereses personales y de pareja para llevar a cabo acciones que permitan resolver las disfunciones sexuales o mejorar la actividad sexual.

## Referencias bibliográficas

1. WHO *Global health and ageing: brief report* 2011
2. WHO *Knowledge translation on ageing and health: policy framework*
3. INEGI *Censo de población y vivienda 2010*
4. Department of health. *Better prevention, better services, better sexual health-the national strategy for sexual health and HIV*, July 2001
5. Nicolisi A, Laumann EO, Glasser DB, Moreira ED, Paik A, Gingell C. "Sexual behavior and sexual dysfunctions after age 40: the global study of sexual attitudes and behaviors". *Urology* 2004; 64: 991-7.
6. Helgason AR, Adolsson J, Dickman P, et al. "Sexual desire, erection, orgasm and ejaculatory functions and their importance to elderly Swedish men: a population based study". *Age Ageing* 1996; 25: 285-91
7. Bueono MD, Urciuou O, De Leo D. "Quality of life and longevity: a study of centenarians". *Age Ageing* 1998; 27: 207-16
8. Lindau ST, Schumm P, Laumann E, Levinson W, O'Muirheartaigh C, Waite L. "A study of sexuality and health among older adults in the USA". *N Engl J Med* 2007; 357: 762-74

# Fertilidad masculina en el adulto mayor

LUIS ANTONIO REYES VALLEJO

Los avances de la medicina tienen efecto en el aumento de la supervivencia de los seres humanos, quienes, a su vez, hemos modificado estilos de vida en un número creciente donde las parejas priorizan el complementar su educación, la inserción y establecimiento de carreras profesionales y tiempo de convivencia en pareja influyen directamente en una parte fundamental: el papel reproductivo. En los años 70 menos de 15% de los hombres mayores de 35 años eran padres primerizos, este porcentaje ha aumentado 25% actualmente, siendo más notorio en el grupo de edad de 50 a 54 años. Esta visión ha sido reforzada por la rutina de ocurrencia de los hombres mayores que se convierten en padres y el informe de noticias ocasional de paternidad documentada en los hombres de más de 80

años de edad. En la práctica clínica no es raro ver a los hombres en sus 50 y 60 años que desean lograr un embarazo con parejas más jóvenes. Estos hombres y sus parejas a menudo preguntan si la edad paterna debe jugar un papel en sus decisiones.<sup>1,2</sup>

El factor masculino representa hasta 25% de los casos de parejas infértiles, aunado a los cambios de edad hacen cada vez mayor que hombres de edad avanzada busquen ayuda con esos problemas de fertilidad y métodos de reproducción asistida, inyección de espermatozoides intracitoplasmática en particular (ICSI), que ha dado lugar a mejoras significativas de fertilización y las tasas de éxito de embarazo, permitiendo a los hombres generar descendencia genética en el tratamiento de la infertilidad de factor masculino. Los avances significativos en



técnicas como: la adquisición microquirúrgica de espermatozoides del testículo, reversión de la vasectomía así como investigaciones sobre la genética de la infertilidad de factor masculino, incluyendo microdeleciones del cromosoma Y plantean diversas preguntas para los pacientes y los médicos que se van resolviendo con el tiempo: ¿Acaso conforme la edad masculina avanza disminuye la probabilidad de lograr un embarazo? O ¿es que aumentan las probabilidades de alteraciones si un embarazo ocurre? Al final del día estas situaciones tienen enorme impacto social y económico.

Mientras la fertilidad femenina termina con la entrada a la menopausia alrededor de los 50 años, los hombres generalmente no experimentan un cese inevitable y claro de la capacidad reproductiva. Hay cambios conocidos en el envejecimiento masculino que involucran diferentes órganos y sistemas como el endócrino, cardiovascular, metabolismo de lípidos, metabolismo óseo y problemas prostáticos entre otros. Las alteraciones del sistema endócrino en hombres se centran principalmente en aquellos que afectan el eje hipotálamo-hipófisis-gónada. A su vez estos cambios pueden tener influencia directa en espermatogénesis, así como la edad influye en la calidad del espermatozoide.

En esta revisión se abordarán primeramente los cambios hormonales y metabólicos que van de la mano con el envejecimiento y como repercuten en el testículo el envejecimiento y se rela-

cionan con la espermatogénesis. En segundo lugar, los cambios específicos en los parámetros seminales, la calidad del espermatozoide y alteraciones cromosómicas asociadas y con ello la influencia de la edad paterna en las tasas de embarazo.

### **Cambios relacionados con la edad en eje hipotálamo-hipófisis-gónada**

Factores ambientales y de estilo de vida influyen de manera distinta en el envejecimiento produciendo cambios morfológicos en los órganos blanco de las redes endócrinas y de la función testicular, creando características clínicas que varían significativamente entre los individuos.

### **Condiciones médicas y factores ambientales**

Los datos relativos al consumo de mezcla de tabaco demostraron que los hombres que fumaban cigarrillos eran más propensos a tener bajo conteo de espermatozoides comparados con los no fumadores.

El riesgo de desarrollar una condición médica o de estar expuesto a las toxinas ambientales aumenta con la edad. En los hombres la orquitis viral y las infecciones de transmisión sexual pueden causar infertilidad debido al daño celular germinal, isquemia o respuesta inmune a la

infección. Obstrucciones epididimarias pueden resultar de cambios pos inflamatorios en relación a las infecciones gonocócicas y por clamidias.

Por último, los hombres que desarrollan problemas de salud en el transcurso de su vida pueden estar expuestos a medicaciones que pueden afectar negativamente el funcionamiento de esperma. Medicamentos que pueden afectar el semen incluyen antihipertensivos (espirinolactona y bloqueadores de los canales del calcio), bloqueadores H2 (cimetidina) y los tratamientos antiandrógenos para la próstata (flutamida). La exposición a estas condiciones médicas y medicamentos aumentan con la edad y los hombres con infertilidad deben ser examinados adecuadamente.<sup>3</sup>

A diferencia de las mujeres en donde la menopausia es súbita y total, en los hombres el hipogonadismo de inicio tardío se desarrolla lentamente debido a los procesos de envejecimiento celular y molecular, caracterizándose por la desregulación progresiva del eje hipotálamo-hipófisis-gónada. Esto se asocia a una disminución en niveles de testosterona total sérica (TT), aumento de hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH). Los niveles séricos de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) tienen un aumento en sus niveles séricos, resultando en una disminución más rápida de la circulación de la testosterona libre (FT) y biodisponible (TBD).<sup>4</sup>

Esta disminución gradual en el TT se acompaña de la aparición de los síntomas clínicos que tienen similitudes con hipogonadismo en hombres jóvenes, incluidos cambios sexuales como: disminución en libido y alteraciones en erección; disminución en densidad ósea y de masa muscular; obesidad abdominal y disminución del vello corporal. Además, el hipogonadismo ocasiona síntomas no específicos, como el nerviosismo, la irritabilidad, problemas de memoria, fatiga e insomnio.

Los cambios hormonales relacionados con la edad incluyen: disminución en la secreción hipotalámica de GnRH, disminución en la secreción de LH por falta de estimulación de testosterona causada por la persistencia de secreción pulsátil basal de LH combinada con una disminución relacionada con la edad de LH, impulsando reducción de la retroalimentación negativa de TT, Biot y FT. Estos niveles de LH son más bajos que en adultos jóvenes con hipogonadismo primario.

Además, los cambios en la función testicular primaria se asocian con varios mecanismos fisiopatológicos como: disminución de número de células de Leydig con aumento de los depósitos de lipofuscina en las mismas; alteración de la perfusión testicular debido a aterosclerosis; engrosamiento de la membrana basal de los túbulos seminíferos y a disminución esteroidogénesis mitocondrial en células de Leydig debido a un suministro reducido de mitocondrias precursores de hormonas esteroides.

Por otra parte, la inhibición de esteroidogénesis de células de Leydig dependiente de ciclooxigenasa-2 (COX-2) y la expresión de proteína de regulación aguda esteroidogénica (StAR) pueden inhibir la biosíntesis de testosterona.

### Alteraciones histológicas de los testículos con el envejecimiento

El tamaño testicular es un marcador alterno de la espermatogénesis. El tamaño de los testículos permanece relativamente sin cambios hasta la octava década de la vida donde el volumen testicular es 31% menor que en hombres de 18 a 40 años.<sup>5</sup> Las principales alteraciones histológicas testiculares asociadas con la edad consisten en una reducción en el número de células de Leydig las cuales son responsables de la producción de testosterona y acumulación de la lipofuscina conocido como el "pigmento del envejecimiento", engrosamiento y protrusión de la membrana basal de los túbulos seminíferos, presencia de áreas aisladas con alteraciones de la espermatogénesis y meiosis así como malformaciones de espermátidas.

La disminución del número de células de Leydig podría estar relacionada con las observaciones descritas en el Massachusetts Male Aging Study donde se demostró que la testosterona total y los niveles de testosterona libre en suero se reducen en aproximadamente 0,4

y 1,2%, respectivamente, por cada año a partir de la edad de 50.<sup>6</sup>

Los cambios en la reducción en la función de células Leydig y la producción de testosterona en el envejecimiento masculino se deben a varios factores fisiopatológicos. Investigaciones sobre la síntesis hormonal en biopsias testiculares indican una reducción del suministro de esteroides mitocondrial en lugar de deterioro en microsomal de la esteroidogénesis como un mecanismo responsable de la disminución de la función de células de Leydig. Además, se ha demostrado una reducción de la perfusión testicular con el aumento de edad y presencia de las lesiones arterioescleróticas aisladas en arteriolas testiculares similar a lo observado en otros órganos.<sup>6</sup>

Existe un engrosamiento de la membrana basal que histológicamente da aspecto de herniación o protuberancias y esto, a su vez, causa una dilatación de los túbulos seminíferos, así como un engrosamiento fibrótico de la túnica albugínea del testículo. Sin embargo, a pesar que este engrosamiento debido al depósito de las nuevas capas de tejido conectivo no produce cambio en el peso total del parénquima testicular observado entre hombres 21-50 y 51-80 años de edad. La esclerosis tubular es secundaria a fibrosis progresiva de la túnica propia, así como de la fibrosis intersticial y de la presencia de esclerosis severa de las pequeñas arterias y arteriolas.

Las alteraciones de la espermatogénesis relacionadas con la edad en hombres

de 65-93 años de edad han sido reportadas por Holstein, tales como una reducción y la agrupación de intratubular de diferentes tipos de espermatogonias tipo A en 70% de los cortes de testículo, detención o "arresto" de espermatoцитos I con grandes núcleos (megaloespermatocitos) en 75% y diferentes tipos de malformaciones de espermátidas. Tales signos de degeneración abarcan áreas relativamente pequeñas que están difusamente distribuidos a lo largo de los testículos que muestran altos entre las diferencias individuales.<sup>7</sup>

### Alteraciones cromosómicas el examen genético y la edad

Una situación importante en la consulta con parejas donde el varón tiene edad avanzada es la evaluación de las alteraciones relacionadas con la edad de la fertilidad masculina y sobre todo una cuestión consistente es la presencia, o no, de enfermedades hereditarias en la descendencia; si empleamos, o no, algún método de reproducción. Edades paternas avanzadas se han implicado como responsables de los aumentos de las aberraciones cromosómicas y trastornos genéticos. Una mayor incidencia de trisomía 21 en relación con la edad paterna se ha observado en un estudio, sin embargo, no se ha confirmado por otros. La frecuencia de anomalías cromosómicas en el espermatozoide de los hombres se han notificado a ser 10,4% siendo

en 4,7% anomalías numéricas y de 6,2% estructurales, pero una correlación de la edad paterna con anomalías numéricas no se ha documentado.<sup>8</sup>

Existe un porcentaje significativamente mayor de hiperaploidia en espermatozoides de hombres más jóvenes en comparación con los hombres de edad avanzada. Aunque no hubo correlación en las aberraciones numéricas, la frecuencia de anomalías cromosómicas estructurales en espermatozoides se correlacionó positivamente con el aumento de la edad paterna, es decir, 2,8% en los varones de 20-24 años, que se incrementó, cuatro veces, 13,6% en hombres mayores de 45 años. Este aumento en la frecuencia de las anomalías cromosómicas estructurales con la edad podría ser secundaria a divisiones celulares continuas y la exposición prolongada a los mutágenos.

Debido a que la espermatogénesis es un proceso continuo que comienza en la pubertad, espermatogonias, se someten a un alto número de repeticiones y duplicaciones de ADN durante toda la vida. En los adultos 23 divisiones celulares ocurren durante la espermiogénesis cada año. Por lo tanto, las espermatogonias de un padre de 28 años ya han pasado cerca de 380 mitosis y el replicaciones de ADN, que aumentan hasta 540 en un varón de 35 años de edad. Debido a estos elevados números de duplicaciones, el riesgo de errores de transcripción de ADN aumenta con el envejecimiento. Esto se relaciona con un mayor riesgo de

trastornos genéticos que ocurren en los hijos de los hombres con edades más avanzadas paternos. Lian, *et al.*, investigó la asociación de la edad paterna y la incidencia de defectos de nacimiento demostrando que los padres mayores tenían más riesgo de tener hijos con defectos de nacimiento, especialmente defectos del tabique ventricular, defectos atriales, condrodistrofia y *situs inversus*. Edades paternas mayores de 40 años se asociaron con una probabilidad de 20% mayor de defectos congénitos comparado a padres de 20 años de edad. Además, la frecuencia de riesgo estimado aumenta 10% para las edades paternas de 50 años de edad. Estas mutaciones presumiblemente representan nuevas mutaciones dominantes que incluyen trastornos tales como la acondroplasia, aniridia, enfermedad renal poliquística y esclerosis tuberosa. En respuesta a estos resultados, la Sociedad Americana de Fertilidad amplió sus directrices sobre la utilización de semen de donante para la inseminación intrauterina mediante la recomendación de un límite de edad de 50 años o menos de los donantes de semen para reducir el riesgo de posibles anomalías estructurales o genéticas autosómicas dominantes.

El envejecimiento masculino también puede estar relacionado con alteraciones en la proporción de selección de sexo en la descendencia. De acuerdo con la teoría de la segregación mendeliana, una proporción de 50% se puede esperar, pero las estadísticas de pobla-

ción del siglo 20 puede dar cifras para los países occidentales de 51,3% de varones frente a 48,7% de mujeres. La razón de la diferencia de 2,6% no se conoce todavía. Varios factores se han postulado para en esta proporción de género en la descendencia incluyendo la edad paterna. Varias hipótesis se han propuesto, incluyendo una disminución en las concentraciones de andrógenos con la edad, lo que implica una probabilidad reducida para la fertilización del espermatozoide Y.

Otra explicación se refiere a la disminución de la frecuencia de las relaciones sexuales en hombres de edad avanzada, lo que disminuye la probabilidad de que la descendencia masculina, que se ha sugerido que es inferior cerca de la ovulación. Todavía no está claro, si existe una alteración de la proporción de sexos en relación con la edad paterna. Futuros estudios podrían revelar nuevos conocimientos sobre el tema.

### Parámetros y características del semen

La cuestión de si los parámetros del semen cambian con la edad o no, es difícil de responder debido a la falta de datos suficientes y de alta variación interindividual de espermiogramas. Los modelos animales son de utilidad limitada debido a las diferencias fundamentales en la espermatogénesis entre hombres y roedores. Sin embargo, analizando los diferentes parámetros que componen

el seminograma podemos localizar y descartar cambios que son relacionados con la edad.

### Volumen seminal

En múltiples estudios se ha investigado la relación entre la edad y el volumen del semen masculino. Sin embargo, los métodos y las poblaciones de los mismos han sido heterogéneos y basados en poblaciones de reproducción asistida, mientras que los otros utilizaron voluntarios reclutados de anuncios o bancos de esperma.<sup>9</sup>

Se ha reportado una disminución en el volumen de semen con mayor edad hasta de 30% entre los diferentes grupos de edad (31 a los 54 años).

La mayoría de los estudios no se ajustaron en los posibles factores de confusión (por ejemplo, el tabaquismo, el tipo de infertilidad entre los pacientes de la clínica). Pocos estudios se ajustan al factor de tiempo de abstinencia, ya que se ha demostrado que un aumento de la duración de la misma incrementa el volumen de una manera dependiente del tiempo. La mayor duración de la abstinencia entre los hombres mayores sería un probable sesgo hacia la búsqueda de asociación (un aumento del volumen con un aumento de la edad).

El peso de la evidencia sugiere que hay una disminución en el volumen de semen con la edad, sobre todo entre los hombres mayores de 50 años de edad. En los estudios reportan una disminu-

ción relativa en los rangos entre 3 y 30% para los hombres de menos de 30 años en comparación con los hombres de 50 años de edad, la mayoría de estos estudios informaron un cambio de aproximadamente 20-30%.<sup>4</sup>

### Concentración espermática

Hay poco consenso en la relación entre la edad y la concentración de espermatozoides, de hecho el peso de la evidencia de la literatura no sugiere que la concentración de espermatozoides disminuya con el aumento de edad, ya que por un lado Auger<sup>10</sup> en su estudio con correlación de factores demostró una disminución en la concentración conforme mayor edad de 3,3% por año con una disminución total 66% de los 30 a 50 años. Los otros estudios que demostraron la disminución de la concentración no tuvieron la suficiente correlación con otros factores como abstinencia y no compararon grupos similares.

En otros estudios se encontró poca o ninguna asociación entre la edad y la concentración de espermatozoides.<sup>11,12</sup>

La mayoría de los estudios reportan que la concentración de espermatozoides aumenta con la edad de forma lineal, con los resultados que van a partir de un aumento de 0,03% a 3,3% en la concentración de esperma por año de edad. Estos estudios se han ajustado para algunos posibles factores de confusión, aunque los dos que ajusta para la duración

de la abstinencia tenían hallazgos de más aumentos modestos.

### Motilidad espermática

La mayoría de los estudios encontraron una disminución en la motilidad del espermatozoide con el aumento de edad estadísticamente significativa. En el estudio de Auger se reportó una disminución de 0,6% en el porcentaje de espermatozoides móviles por cada año de edad lo que se traduciría en una disminución de 12% en la motilidad comparando un hombre de 50 años con uno de 30 años de edad.

Pocos estudios no encontraron cambios o aumento de la asociación de motilidad y aumento de edad, de hecho Check y colaboradores informaron de una distribución inversa en forma de U en la población de sujetos estudiados.<sup>3</sup>

Algunos estudios no demostraron la correlación por no comparar los extremos de edad. Solo dos estudios informaron de una correlación positiva y un modesto aumento de 0,06% de movilidad por cada año de edad.<sup>13,14</sup>

Por lo tanto, existe fuerte y consistente evidencia en disminución de la motilidad de los espermatozoides con aumento de la edad.

### Morfología espermática

La mayoría de los estudios reporta una disminución relacionada con la edad, en

porcentaje a valores de espermatozoides normales. Auger encontró que el porcentaje de espermatozoides normales disminuyó en 0,9% por cada año de edad, por lo tanto existe una disminución de 18% en formas normales de un hombre de 50 años comparado con el hombre promedio de 30 años de edad basados principalmente en defectos en flagelo con colas enroscadas y cabezas.<sup>10</sup>

Desafortunadamente, en casi todos de los estudios no se puede examinar directamente el impacto de los diferentes criterios, ya que los parámetros utilizados fueron diferentes.

En conclusión, hay buena evidencia de que el porcentaje de formas normales de espermatozoides con forma disminuye con la edad. En la mayoría de los estudios hubo una tendencia consistente hacia la disminución con el aumento de los grupos de edad entre de 4% y 22%.

### Fragmentación del ADN

Existe suficiente evidencia acerca de la fragmentación del ADN de espermatozoides y sus efectos sobre la fertilidad que muestra un ritmo creciente de fragmentación con la edad. Esta es la hipótesis del resultado del incremento de estrés oxidativo con respecto al tiempo y es compatible con los modelos animales que muestran una disminución de la capacidad antioxidante conforme la edad.

La fragmentación del ADN espermático se ve en los hombres de todas las

edades y el debate sobre su importancia clínica está en curso, pero muchos centros de fertilidad han adoptado su evaluación en casos de infertilidad idiopática.

### Capacidad fecundante de los espermatozoides

No existe suficiente evidencia en la literatura acerca de datos relativos a la capacidad de fecundación de los espermatozoides en el envejecimiento masculino en ensayos funcionales. Nieschlag, *et al.*, investigaron el potencial fecundante de los espermatozoides en los jóvenes (24-37 años) y ancianos (60-88 años) mediante la prueba de penetración heteróloga de ovocitos.<sup>15</sup> Esta prueba se centra en la interacción entre la membrana plasmática del espermatozoide y de ovocitos, reflejando de esta manera la proporción de espermatozoides que en realidad llega a fertilizar los ovocitos mediante una reacción acrosómica positiva. No existió diferencia en la reacción del acrosoma o condensación de la cromatina de esperma en los hombres de menos de 35 y mayores de 45 años de edad.

El efecto de la edad paterna en la fertilización y de embarazo puede atraer un mayor interés debido a las recientes mejoras en las técnicas de reproducción asistida como lo es el ICSI.<sup>16</sup> Esta técnica permite la fertilización selectiva de ovocitos individuales con espermatozoides

vitales individuales a través de una pipeta de microinyección. Sus altas tasas de éxito y el embarazo pueden fomentar el deseo de descendencia genética en los hombres mayores, pero ya hay datos longitudinales que están disponibles en alteraciones en la capacidad de fertilización en los hombres, en la medida en que los hombres envejecen podrían requerir de reproducción asistida que queda por determinar. Rolf revisó las tasas de embarazo después del coito, inseminación intrauterina, fertilización *in vitro* y ICSI siendo dividida la población masculina en tres grupos de edades diferentes: hombres jóvenes y las mujeres (<30 años), hombres jóvenes y las mujeres de más edad (>33 años), y hombres (>50 años) y mujeres de más edad (>35 años). Las tasas acumulativas de embarazo no fueron significativamente diferentes entre los grupos 2 (30%) y 3 (23,3%), pero no hubo una tasa de embarazo significativamente mayor en el grupo 1 (60,7%).<sup>17</sup> Se concluyó que los hombres permanecen fértiles con el aumento de edad y que la edad de la pareja femenina es más importante en la predicción de posibilidades de reproducción de la pareja.

En estudios donde se evalúa el impacto de la edad del varón en el resultado de ICSI.<sup>18</sup> En consonancia con los resultados anteriores, no hay una reducción significativa en los patrones de fertilización, resultados de fertilización y embarazos clínicos por ciclo en los hombres de menos de 35 años en com-



paración con los hombres mayores de 40 años. Una vez más, el resultado del embarazo de la ICSI se relacionó con la edad de la madre, pero no paterna.

## Conclusiones

Se encuentra perfectamente documentado que en 100% de hombres sanos no hay datos de "andropausia" comparables a la menopausia femenina conforme avanza la edad. En general los hombres conservan la fertilidad. Sin embargo, varias características fisiológicas se encuentran en el envejecimiento masculino que afectan el sistema endocrino y la función testicular.

Se han propuesto una serie de mecanismos donde el envejecimiento puede afectar en los cambios en la calidad del semen. Por ejemplo, la disminución de volumen de semen podría ser causada por la insuficiencia en las vesículas seminales, debido a que el fluido de la vesícula seminal contribuye en la mayor parte del volumen de eyaculación. Los cambios en la próstata ocurren con el envejecimiento, tales como la atrofia del músculo liso y una disminución de la proteína y contenido de agua, lo que afecta el volumen de semen y motilidad de los espermatozoides. Dismi-

nución en la capacidad espermática de adquirir motilidad progresiva durante el tránsito a través de la epidídimo, que desempeña un papel importante en la maduración del esperma. Si el envejecimiento altera la función del epidídimo, esto puede explicar cómo podría verse afectada la movilidad del esperma.

Alteraciones morfológicas y funcionales de los testículos en envejecimiento, junto con los cambios endocrinos, dan como resultado una disminución de la producción de testosterona. La espermatogénesis se mantiene en el envejecimiento masculino sin cambios significativos en la morfología de los espermatozoides y el tiempo de desarrollo de los espermatozoides. Resultados contradictorios se han reportado en una reducción del volumen del semen, el conteo de espermatozoides (aumenta incluso importantes) y en la motilidad de los espermatozoides. El potencial de envejecimiento de los espermatozoides para fertilizar ovocitos *in vitro* no se altera, pero existe un riesgo cada vez mayor de anomalías cromosómicas estructurales y enfermedades genéticas dominantes autosómicas en la descendencia. Parte de las recomendaciones son que la edad de los donantes de semen no deberá exceder de 50 años.

## Referencias

1. Plasa E, Berger P, Hermann M, et al. "Effects of aging on male fertility?". *Experimental Gerontology* 2000; 35: 43-551.
2. Harris I, Fronczak C, Roth, et al. "Fertility and the Aging Male". *Reviews in Urology* 2011; 13 (4): e184-90
3. Check JH, Shanis B, Bollendorf A, et al. "C. Semen characteristics and infertility in aging". *Arch Androl* 1989; 23: 275-7.
4. Kidd S A., Eskenazi B, Wyrobek A. "Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature". *Fertil Steril* 2001; 75(2): 237 -248.
5. Chen S. "Differences in the clinical characteristics between young and elderly men with varicocele". *Int J Androl* 2012; 35: 695-699
6. Sampson N, Untergasser G, Plas E, Berger P. "The ageing male reproductive tract". *J Pathol* 2007; 211: 206-218
7. Lazarou S, Morgentaler A. "The Effect of Aging on Spermatogenesis and Pregnancy Outcomes". *Urol Clin N Am* 2008; 35: 331-339.
8. Kühnert B, Nieschlag E. "Reproductive functions of the ageing male". *Hum Rep Update* 2004; 10(4): 327-339.
9. Cooper T, Noonan E, von Eckardstein S. "World Health Organization reference values for human semen Characteristics". *Human Reproduction Update* 2010; 16(3): 231-245.
10. Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. "Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years". *N Engl J Med* 1995; 332: 281-5.
11. Schwartz D, Mayaux M J, Spira A, et al. "Semen characteristics as a function of age in 833 fertile men". *Fertil Steril* 1983; 39: 530
12. Shanis B, Bollendorf A, Adelson H, et al. "Semen characteristics and infertility in aging". *Arch Androl* 1989; 23: 275-7.
13. Wang C, Chan SYW, Leung A, et al. "Cross-sectional study of semen parameters in a large group of normal Chinese men". *Int J Androl* 1985; 8: 257-74.
14. Irvine S, Carwood E, Richardson D, et al. "Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years". *BMJ* 1996; 312: 467-71
15. Nieschlag, E., Lammers, U., Freischem, C.W., Langer, K., Wickings, E.J., 1982. "Reproductive functions in young fathers and grandfathers". *J. Clin. Endocr. Metab.* 55, 676-681.
16. Dain L, Auslander R, Dirnfeld M. "The effect of paternal age on assisted reproduction outcome". *Fertil Steril* 2011; 95(1): 1-8
17. Rolf C, Behre H M, Nieschlag E. "Reproductive parameters of older compared to younger men of infertile couples". *Int. J. Androl* 199; 619: 135-142.
18. Spandorfer S D, Avrech O M, Colombero L T, et al. "Effect of parental age on fertilization and pregnancy characteristics in couples treated by intracytoplasmic sperm injection". *Hum Reprod* 199; 13: 334-338.

*Enfermedades genitourinarias  
en el adulto mayor*

Editado por el Seminario sobre Medicina y Salud

Se terminó de imprimir el día 22 de septiembre de 2014, su edición estuvo al cuidado de Formas e Imágenes, S. A. de C. V., Av. Universidad #1953, Edif. 2, Loc. E, Copilco El bajo, C.P. 04340. En su composición se utilizaron fuentes de la familia Avenir Next de 12, 11, 10 y 9 puntos. La impresión se realizó en papel Bond eucalipto de 90 grs. Su tiraje consta de 700 ejemplares

