

Cistitis ulcerativa producida por ketamina. Caso clínico

Ketamine-induced ulcerative cystitis. Case report

Miguel Angel López-Aramburu*, José Alberto Merino-Bonilla**, Eva Navarro-Cantarero** y Pablo Peña-Pérez***

*Servicio de Urología, **Servicio de Radiología y ***Unidad de Enfermería Urológica. Hospital Santiago Apóstol. Miranda de Ebro (Burgos). España.

INTRODUCCIÓN

La ketamina es un anestésico utilizado desde 1970 por su acción hipnótica y analgésica. Actualmente se utiliza en anestesia pediátrica, pacientes poco colaboradores y en sedación para procedimientos dolorosos. Su utilización en adultos se ha visto restringida, ya que en el 10-30% de los casos produce como desagradable y contraproducente efecto adverso no deseado el fenómeno conocido como *delirio de emergencia*, caracterizado por confusión, alucinaciones, temor y sensación de despersonalización¹.

La ketamina se ha incorporado desde los años ochenta a la panoplia de drogas de abuso. Está estrechamente relacionada con la cultura *rave*, cultura del club o discotecas, y se asocia a maratónicas sesiones de baile, que pueden durar días. Se consume esnifada, tras ser desecadas (*cocinadas*) las formas farmacéuticas empleadas en humanos y veterinaria. Se la conoce en estos ambientes como súper K, special K, Keta, o simplemente K^{1,2}.

Sus efectos sobre el sistema nervioso central y el aparato cardiovascular son ampliamente conocidos, pero en el año 2007 Rohan Shahani y cols.³ comunican lo que parecía ser, y se ha confirmado con el paso del tiempo, una nueva entidad clínico-patológica que denominaron *Cistitis Ulcerativa asociada al abuso de Ketamina*, que traduce las hasta entonces desconocidas y graves complicaciones del abuso crónico de ketamina sobre el aparato urinario. Desde entonces se han comunicado diversas series y casos aislados que ratifican la entidad^{4,5}.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 24 años de edad remitida a Urología desde Atención Primaria para estudio por infecciones urinarias de repetición de la vía baja.

Entre sus antecedentes personales destacamos: adicción a cocaína y posteriormente a ketamina. Se inició en las mismas a los 13 años de edad y actualmente refiere no ser consumidora. Fumadora de más de 20 cigarrillos/día, no bebedora. Sigue tratamiento por condilomas acuminados y vulvovaginitis. Síndrome dispéptico y diarreas actualmente en estudio.

La historia clínica sobre el proceso actual es difícil y complicada por falta de una buena colaboración de la paciente a la hora de recordar fechas, frecuencia de consumo de drogas, dosis, etc.

Se constata que desde hace cuatro años ha venido padeciendo cuadros que, en base a la clínica, se han etiquetado de infecciones urinarias de la vía baja (disuria, escozor, polaquiuria, dolor suprapúbico, etc.). Los estudios realizados por su médico de cabecera han sido dispares, ya que salvo en dos ocasiones los múltiples urocultivos han sido negativos y los sedimentos urinarios anómalos, pero anodinos y poco orientativos.

La exploración general se encuentra dentro de la normalidad.

Se realiza estudio analítico con hematología y bioquímica hemática que resulta normal. El urocultivo es negativo y el sedimento urinario presenta leucocituria, microhematuria, bacteriuria y piuria moderada. La citología urinaria es negativa para células tumorales con frotis inflamatorio inespecífico.

Aceptado en Noviembre de 2012
Conflictos de interés: ninguno

Accepted on November 2012
Conflicts of interest: none

Correspondencia
Email: malaburu@gmail.com

Como primera prueba de imagen se realiza una radiografía de abdomen que es normal. A continuación, se solicita una ecografía donde se observan unos riñones de morfología normal y una vejiga de baja capacidad (26 cc) de pared levemente engrosada. Ante estos hallazgos se realiza una tomografía computarizada (TC) tras la administración de contraste intravenoso (Figuras 1, 2 y 3) que en la fase nefrográfica muestra leve hidronefrosis bilateral, leve dilatación del uréter derecho y una vejiga pequeña de pared engrosada de forma difusa con intenso realce mucoso, así como alteración de la densidad del tejido graso perivesical por afectación inflamatoria; en una fase tardía (10 minutos) se confirma la escasa capacidad vesical ante la urgencia miccional que manifiesta la paciente.

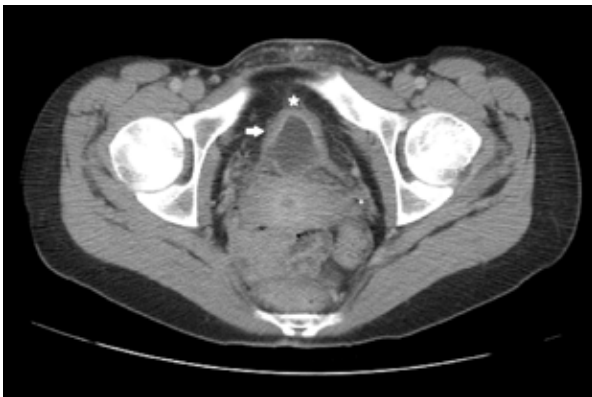


Figura 1. TC axial con contraste en fase nefrográfica que muestra engrosamiento vesical difuso (flecha) con marcado realce mucoso y cambios inflamatorios en la grasa perivesical (estrella).

Urodinámica: La flujometría solo logra una medición del volumen miccional de 12 cc con flujo de 6,9 ml/s, flujo medio de 2,9 ml/s. La exploración urodinámica aporta baja fiabilidad por provocar dolor, e imposibilidad de sondaje por el mismo motivo y escasísimo volumen miccional.

Realizamos cistoscopia bajo anestesia, ya que es totalmente imposible realizarla de otro modo. Se descubre una vejiga de bajísimo volumen (se obtiene rebosamiento del líquido irrigador entre cistoscopia y uretra a los pocos momentos de iniciar la repleción, con la paciente anestesiada). La exploración por los motivos expuestos es de baja fiabilidad, pero permite evidenciar una mucosa vesical con aumento de la trama vesical y signos inflamatorios irregularmente distribuidos por toda la vejiga (aumento de la trama vesical, erosiones de la mucosa...) con marcada trigonitis.

Con el diagnóstico de hiperactividad vesical extrema en relación a infecciones urinarias repetidas, se procede a tratamiento con solifenacina (Vesicare®) obteniéndose una mínima mejoría sintomática.

Dada la tórpida evolución e ineficacia de los anti-muscarínicos se revisa el caso. Decidimos centrarnos



Figura 2. TC axial con contraste en fase excretora (10 minutos) que demuestra una repleción vesical máxima de 25 cc.



Figura 3. Reconstrucción 3 D de TC con contraste en fase excretora donde se observa hidronefrosis bilateral leve (estrellas), leve dilatación ureteral derecha (punta de flecha) y una vejiga de pequeño tamaño (flecha).

sobre el abuso de ketamina y tras estudio de la bibliografía reciente en Medline emitimos el diagnóstico de "cistitis ulcerativa inducida por ketamina". Se propone a la paciente la instilación intradetrusoriana de toxina botulínica que se lleva a cabo con cierta dificultad por el bajo volumen vesical. La paciente no acude a las revisiones posteriormente.

El caso descrito fue abordado en un inicio como una posible infección urinaria de la vía baja, ya que a pesar de los malos resultados obtenidos con el tratamiento antibiótico por el médico de cabecera, era un diagnóstico de presunción posible y probable.

Ante los resultados de los estudios analíticos y radiológicos, así como el fracaso en los tratamientos empíricos instaurados de inicio para lograr dar a la paciente un mínimo de calidad de vida, decidimos centrarnos en el abuso de la ketamina como posible causa del cuadro clínico, aunque desconocíamos por aquel entonces su implicación.

Tras la correspondiente búsqueda bibliográfica y el descubrimiento del trabajo de Shahani y cols., donde describen a la ketamina como causa de un cuadro que denominaron de Cistitis Ulcerativa, y otros más entre los que destacamos el de Azurmendi y cols.⁴, que creemos que es la primera comunicación en lengua castellana sobre esta nueva y para nosotros desconocida entidad patológica, modificamos el diagnóstico y decidimos proponer a la paciente tratamiento basado en la administración intradetrusoriana de toxina botulínica, que creemos que es el tratamiento más eficaz y seguro.

DISCUSIÓN

La ketamina es un antagonista no competitivo del receptor glutamatérgico del tipo N-metil-D-aspartato (NMDA). Químicamente hablando, es un derivado liposoluble de la fenciclidina (arilciclohexamina)^{1,5,6}.

Fue sintetizada en 1962 (C. Stevens) y se comenzó a utilizar como anestésico disociativo a partir de 1970. Su uso ha decrecido por los efectos adversos debido a su acción simpática (aumenta la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y la presión arterial) y porque produce frecuentes reacciones psicomiméticas, agitación y alucinaciones¹. No obstante, en niños es particularmente útil ya que causa menos delirios que en los adultos.

También es utilizada como sedante para procedimientos dolorosos como curas en grandes quemados y similares. Se usa como anestésico, además de en medicina humana, en veterinaria. Los anestesiólogos lo utilizan preferentemente en pacientes no colaboradores (anestesia pediátrica), en procedimientos de corta duración y cuidados médicos muy dolorosos (cambio de apósitos en quemados)¹. En el campo de la veterinaria se utiliza en cirugía de perros y gatos.

El consumidor crónico de ketamina está expuesto a la aparición del cuadro denominado *Cistitis Ulcerativa inducida por Ketamina*³. Se trata de un cuadro clínico de disuria, polaquiuria, urge-incontinencia, dolor suprapúbico y hematuria, que puede presentarse con diversos grados de afectación y en no pocas ocasiones con sintomatología extrema.

El mecanismo íntimo fisiopatológico es desconocido, aunque parece claro que el contacto directo de la ketamina y sus metabolitos con el epitelio vesical es la causa directa que desencadena la enfermedad. Se han postulado diversos mecanismos que podrían explicar la acción lesiva. Se cree que podría tratarse de un efecto tóxico directo, con la consiguiente respuesta inflamatoria que incluye edema, ectasia vascular y fibrosis, lo que explicaría la disuria y disminución de la capacidad vesical. Otro posible mecanismo podría estar en la acción lesiva sobre el endotelio vascular con pérdida de vascularización. El hallazgo de procesos de

neovascularización en las biopsias apoya esta teoría. El dolor se produce en estos casos por la isquemia que produce el llenado vesical. Una tercera hipótesis apunta a una reacción autoinmune del urotelio como causa desencadenante^{2,7}.

Se ha intentado relacionar el tiempo de abuso y la dosis de ketamina con la aparición de los efectos tóxicos y del cuadro disúrico y su intensidad, pero la variabilidad en el tiempo y frecuencia de abuso (en muchos casos sin patrón fijo), las dosis utilizadas muy cambiantes y poco fiables, etc. hacen muy difícil establecer una correlación lineal.

Lo que parece demostrado es que existe un tiempo en el que los efectos tóxicos son reversibles y la supresión del uso de la ketamina conlleva la desaparición del cuadro, y un momento en el que los efectos lesivos se instauran de forma permanente^{2,4,5,7}.

En la valoración diagnóstica, las pruebas de laboratorio no aportan datos positivos de interés, y únicamente son útiles para descartar infección (urocultivos negativos)⁴. El estudio citológico urinario descartará la presencia de células neoplásicas⁷.

En cuanto a los estudios radiológicos, la TC-urografía (que incluye fases nefrográfica y excretora) es la técnica de elección, aunque la ecografía se sigue solicitando en primer lugar para estudiar a los pacientes con síntomas urológicos. La TC-urografía es útil para demostrar la afectación tanto del tracto urinario superior como inferior y permite excluir otros diagnósticos alternativos. Los principales hallazgos de imagen son una vejiga de pequeño tamaño de pared engrosada y realce mucoso, cambios inflamatorios en la grasa perivesical y dilatación del sistema excretor uni o bilateral².

Desde el punto de vista cistoscópico nos vamos a encontrar con signos inflamatorios con abundante neovascularización. La presencia de zonas hemorrágicas, similares a las que se observan en la cistitis intersticial, es frecuente^{1,7}.

Histológicamente las biopsias informan de denudación del epitelio vesical, con presencia de urotelio reactivo. A nivel de la lámina propia se evidencia tejido de granulación y signos de congestión vascular, infiltrado linfocitario y presencia de eosinófilos, hallazgos nuevamente similares a los descritos en la cistitis intersticial⁷. Mason y cols. describen la presencia de urotelio atípico con incremento de la proliferación celular, aumento de la expresión de p53 pero no de citokeratina 20 (el aumento de expresión de la citokeratina 20 se asocia a displasia urotelial y aumento de la sospecha de malignidad)².

Las complicaciones urológicas que pueden aparecer se establecen como consecuencia de la marcada

disminución de la capacidad vesical, y se manifiestan sobre el aparato urinario superior en forma de uropatía obstructiva, uni o bilateral. No es infrecuente la necesidad de cateterismos prolongados y/o nefrostomías para el manejo de la obstrucción. Se ha comunicado en la bibliografía la necesidad de haber recurrido a enterocistoplastias de aumento⁷ y cistectomías con neovejiga ileal², lo que refleja la potencial gravedad de las complicaciones asociadas.

El tratamiento pasa inexorablemente por la supresión de la toma de ketamina, lo que conlleva en muchos casos la remisión del cuadro^{3,4,5,7}.

Cuando la supresión de la ketamina no se acompaña de remisión clínica es probable que los efectos sean irreversibles debido a la existencia de fibrosis. Los antimuscarínicos, de tan amplio uso en el manejo de cuadros de hiperactividad vesical en la práctica urológica diaria, se muestran totalmente ineficaces. La inyección de toxina botulínica intradetrusoriana es una alternativa eficaz y segura, aunque se necesitan más casos para confirmar las buenas expectativas⁴.

Las complicaciones urológicas del abuso de ketamina son graves, tanto por el severo cuadro clínico que produce (disuria, polaquiuria, urge-incontinencia, dolor suprapúbico y hematuria, en ocasiones extremas) como por la afectación del aparato urinario superior. Las múltiples comunicaciones de uropatías obstructivas que precisaron nefrostomías, cistoplastias de aumento e incluso cistectomía así lo demuestran^{2,3,4,7}.

Dado el aumento de consumidores de ketamina es de esperar un incremento considerable en el número de casos consultados, lo que actualmente no se está produciendo ya que es escasa la comunicación al respecto (tengo dudas sobre si debemos incluir esa afirmación, ya que se han publicado muchos artículos en los últimos tiempos). La causa de que los pacientes no demanden atención se nos escapa puesto que es innegable que padecen cuadros disúricos, y se observa que cuando se realizan campañas de concienciación y llamada afloran nuevos casos⁵.

Por otro lado, tenemos que considerar que el panorama del abuso de drogas ha cambiado en los últimos años y salvo la generalizada utilización del cannabis (un clásico), se ha producido un estancamiento o disminución del consumo de heroína y cocaína, nicho que han venido a ocupar las nuevas *drogas de diseño* o *drogas de síntesis*: el éxtasis (3,4 metilendioxitmetanfetamina: MDMA), el éxtasis líquido (el gammahidroxibutirato: GHB), el speed (metanfetamina), la ketamina, el Dextrometorfano y el LSD principalmente.

Según Gainza y cols.⁶, estas sustancias no son exclusivamente drogas (la ketamina es un anestésico), no son tan nuevas (la MDMA se sintetizó en 1914)

y tampoco son de síntesis o diseño pues existen en la naturaleza (GHB es un neurotransmisor cerebral).

Estas drogas de síntesis se consumen frecuentemente asociadas y por un perfil de usuario muy distinto al conocido drogadicto (yonqee). Son normalmente jóvenes perfectamente integrados en la sociedad y que consumen estas sustancias en discotecas (utilización muy ligada a maratónicas sesiones de baile): cultura rave, cultura del club (de ahí también que sean conocidas como "club drugs") o simplemente fiestas¹.

Por todo lo expuesto anteriormente, es necesario que el personal médico implicado en la primera línea de atención de los consumidores de ketamina conozca esta importante complicación urológica con el objetivo de reconocerla de inmediato, realizar un adecuado diagnóstico diferencial y trabajar conjunta y coordinadamente con los urólogos, ya que hay casos en los que el paciente precisa una actuación tan especializada como puede ser la inyección intradetrusoriana de toxina botulínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abanades S, Peiró AM, Farré M. Club drugs: los viejos fármacos son las nuevas drogas de la fiesta. *Med Clin (Barc)* 2004; 123(8):305-11.
2. Mason K, Cottrell AM, Corrigan AG, Gillatt DA, Mitchelmore AE. Ketamine-associated lower urinary tract destruction: a new radiological challenge. *Clinical Radiology* 2010; 65:795-800.
3. Shahani R, Streutker C, Dickson B, Stewart RJ. Ketamine-associated ulcerative cystitis: A new clinical entity. *Urology* 2007; 69(5):810-12.
4. Azurmendi-Arin I, García-Escudero López A, Infante-Riaño R, Padilla-Nieva J, Martín-Bazaco J y Arruza-Echevarría A. Cistopatía por Ketamina. *Diall Traspl.* 2010; 31(1):3-6.
5. García-Larrosa A, Castillo C, Ventura M, Lorente JA, Bielsa O y Arango O. Cistitis y disfunción vesical asociada al consumo de Ketamina. *Actas Urol Esp.* 2011, doi: 10.1016/j.acuro.2011.06.020
6. Gainza I, Nogué S, Martínez Velasco C, Hoffman RS, Burillo-Putze, G, Dueñas A, Gómez J, Pinillos MA. Intoxicación por drogas (drug poisoning). *An Sist Sanit Navar.* 2003; 26(Suppl1):99-128.
7. Chu PS, Ma WK, Wong SC. The destruction of the lower urinary tract by ketamine abuse: a new syndrome? *BJU Int* 2008; 1616-22.